

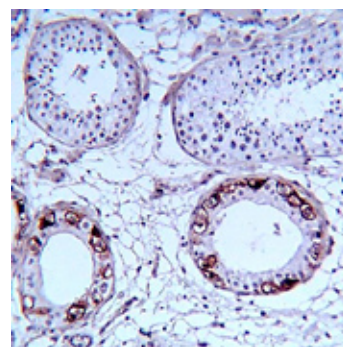
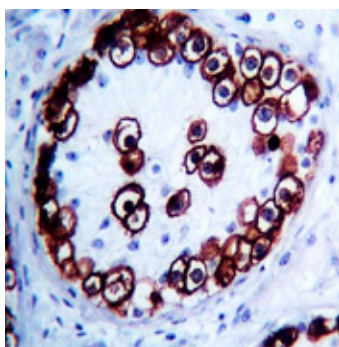
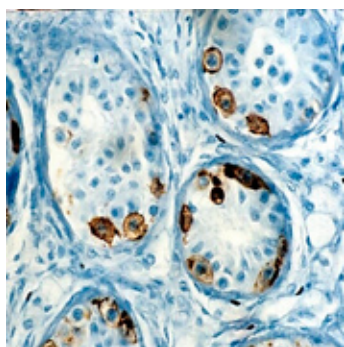


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Tom 1 • Numer 2 • Grudzień 2014

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Kanaliki plemnikotwórcze ze zmienionymi nowotworowo komórkami płciowymi (CIS, łac. *carcinoma in situ*) z pozytywną reakcją immunohistochemiczną (brązowe zabarwienie cytoplazmy) – przeciwciała przeciwko fosfatazie zasadowej typu łożyskowego (PLAP, ang. *placental-like alkaline phosphatase*) – w jądrach: 3-letniego dziecka z dysgenезją jąder (panel lewy) i zaburzeniami rozwoju płciowego, 12-letniego chłopca z obustronnym wnetrostwem (panel środkowy) i 24-letniego mężczyzny z nowotworem z komórek płciowych w drugim jądrze (panel prawy)

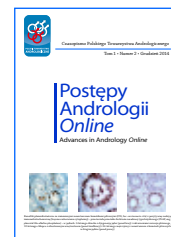


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

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



Redaktor naczelny:

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

Redaktor pomocniczy:

mgr biologii *Kamil Gill*, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

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

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Agnieszka Hilczer

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczer

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zuzanna Słowikowska

Skład i łamanie:

Waldemar Jachimczak

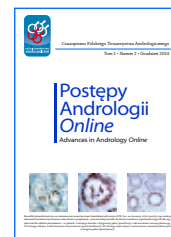


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

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



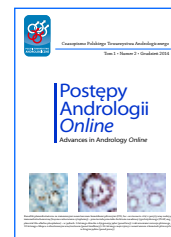
SPIS TREŚCI

Tom 1
Numer 2
Strony 1–48
Grudzień 2014

O czasopiśmie	4
Artykuły pogładowe	
<i>Jolanta Słowikowska-Hilczner</i> Dysgeneza jąder jako przyczyna męskiej niepłodności Testicular dysgenesis as a cause of male infertility	5
<i>Mariola Marchlewicz, Ewa Duchnik, Joanna Kruk, Kamila Szumilas</i> Wpływ androgenów na skórę mężczyzn Effect of androgens on the male skin	14
Sprawozdanie i streszczenia wykładów z Sympozjum naukowo-szkoleniowego Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 16. Dzień Andrologiczny	25
Aktualności sympozjalne	39
Recenzje książki pt. „Układ płciowy męski – badania kliniczne i doświadczalne”	40
Instrukcje dla autorów	43
Recenzenci prac opublikowanych w 2014 r.	47



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

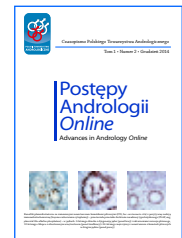
Jolanta Słowikowska-Hilczner
przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

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

DYSGENEZJA JĄDER JAKO PRZYCZYNA MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI

TESTICULAR DYSGENESIS AS A CAUSE OF MALE INFERTILITY

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji: Jolanta Słowikowska-Hilczner (jolanta.slowikowska-hilczner@umed.lodz.pl)

Jolanta Słowikowska-Hilczner – prof. dr hab. med., profesor nadzwyczajny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, specjalista pediatrii i endokrynologii, posiadająca europejski certyfikat androloga klinicznego. Kierownik Zakładu Endokrynologii Płodności Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi. Wykładowca akademicki, kierownik polskich i europejskich projektów badawczych, pierwszy autor i współautor ok. 150 publikacji naukowych. Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, członek rzeczywisty Europejskiej Akademii Andrologii (ang. *European Academy of Andrology*), członek Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego (ang. *International Society of Andrology*), Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z fizjologią i patologią męskiego układu płciowego w okresie rozwojowym i dojrzałości płciowej, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i doświadczalnym.

Streszczenie

Jedną z przyczyn męskiej niepłodności jest zaburzenie różnicowania i rozwoju jąder, zwane dysgenezją gonad. Zaburzenie to występuje z różnym nasileniem. Wiąże się z upośledzeniem czynności komórek Leydiga i Sertoliego, a przez to nieprawidłowym wydzielaniem testosteronu i hormonu antymüllerowskiego, czego konsekwencją są: nieprawidłowy rozwój męskich narządów płciowych, wnetrostwo, brak lub zatrzymanie spermatogenezy, a często także zaburzenia płci psychicznej. Jednak w łagodniejszych postaciach dysgenezji jąder występują tylko niepłodność, spowodowana uszkodzeniem spermatogenezy, i hipogonadyzm hipergonadotropowy, spowodowany zaburzoną czynnością hormonalną jąder. Wszystkim formom dysgenezji jąder towarzyszy zwiększone ryzyko zmian nowotworowych wywodzących się z komórek płciowych. Przyczyną mogą być zaburzenia genetyczne, a także substancje o działaniu estrogenopodobnym i antyandrogennym pochodzenia środowiskowego. Dysgenezja jąder jest zaburzeniem nieodwracalnym i niemożliwym do wyleczenia.

słowa kluczowe: jądro, dysgenezja gonad, zaburzenia rozwoju płci, wnetrostwo, niepłodność, nowotwór jądra z komórek płciowych, ksenoestrogeny

Abstract

One of the causes of male infertility is a disorder of differentiation and development of testicles called gonadal dysgenesis. This disorder occurs with varying intensity. It is associated with impaired Leydig and Sertoli cells function, and abnormal secretion of testosterone and antimüllerian hormone. The consequences are disturbances of male sex organs development, cryptorchidism, lack or arrest of spermatogenesis and often gender identity disorders. However, in milder forms of testicular dysgenesis, there is only infertility due to the impairment of spermatogenesis and hypergonadotropic hypogonadism as the result of poor hormonal testis function. All forms of testicular dysgenesis are accompanied by an increased risk of malignancies derived from germ cells. The cause may be genetic disorder, but also substances with estrogen-like and antiandrogenic activity of environmental origin. Testicular dysgenesis is an irreversible and incurable disorder.

key words: testis, gonadal dysgenesis, disorders of sex development, cryptorchidism, infertility, testicular germ cell neoplasia, xenoestrogens

Skróty / Abbreviations

βhCG – podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin, β subunit*), AFP – α-fetoproteina (ang. *α-fetoprotein*), AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), ART – techniki rozrodu wspomaganego medycznie (ang. *assisted reproductive technology*), CIS – nowotwór *in situ* (łac. *carcinoma in situ*), DSD – zaburzenia rozwoju płciowego (ang. *disorders of sex development*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), EDs/EDCs – środowiskowe związki chemiczne zaburzające funkcje endokrynne – przerywacze endokrynne (ang. *endocrine disrupting compounds*), FOXL-2 – czynnik transkrypcyjny zaangażowany w rozwój i funkcję jajników, zawierający domenę *forkhead* odpowiedzialną za wiązanie się z DNA (ang. *forkhead box protein L2*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), GTC – nowotwory wywodzące się z pierwotnych komórek płciowych (ang. *germ cell tumors*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), Insl-3 – insulinopodobny peptyd 3 (ang. *insulin-like peptide 3*), LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), OCT ¾ – czynnik transkrypcyjny wiążący oktamer (ang. *octamer-binding transcription factor*), PLAP – fosfataza zasadowa typu łożyskowego (ang. *placental like alkaline phosphatase*), pTis – nowotwór przedinwazyjny, nowotwór wewnątrzkanalikowy z komórek płciowych (ang. *primary tumor – intratubular germ cell neoplasia*), pTNM – stopień zaawansowania patologicznego nowotworu (ang. *pathological tumor stage*), SCF/KITLG – czynnik wzrostu komórek macierzystych/ligand receptora c-kit (ang. *stem cell factor/kit-ligand*), SHBG – globulina wiążąca steroidy płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SOX-9 – czynnik transkrypcyjny związany z SRY, u człowieka kodowany przez gen SOX9 zlokalizowany na chromosomie 17 (ang. *SRY-related high-mobility group box 9 protein*), TDS – zespół dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*), TSPY – białko specyficzne dla gonady męskiej kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie Y (ang. *testis-specific Y-encoded protein*), USG – badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasonography*)

Przyczyny niepłodności u mężczyzn dzieli się na przedjądrowe, jądrowe i pozajądrowe (Kula i Słowikowska-Hilczner, 2013). Przyczyny przedjądrowe spowodowane są głównie zaburzeniami regulacji hormonalnej czynności jąder. Przyczyny jądrowe to uszkodzenia struktury i czynności kanalików plemnikotwórczych. Przyczyny pozajądrowe wiążą się z zaburzeniami transmisji plemników przez drogi wyprowadzające oraz z brakiem ich zdolności do zapłodnienia komórki jajowej. Obecnie dostępnymi metodami diagnostycznymi można rozpoznać przyczynę niepłodności u mężczyzn w ok. 70–80% przypadków (Adamopoulos i wsp., 2010; Tüttelmann i Nieschlag, 2010).

Jedną z przyczyn „jądrowych” męskiej niepłodności jest zaburzenie różnicowania i rozwoju jąder, zwane dysgenезją gonad (ang. *gonadal dysgenesis*). Wyróżnia się następujące typy dysgenезji jąder: 1) całkowitą (czystą), gdzie zamiast struktury jądra obustronnie stwierdza się pasma łącznotkankowe przypominające zrąb jajnika (ang. *streak gonad*), 2) mieszaną, gdzie po jednej stronie znajduje się słabo rozwinięta struktura jądra, a po drugiej pasmo łącznotkankowe i 3) częściową, kiedy stwierdza się obustronnie strukturę jądra, jednak z zaburzeniami rozwoju kanalików plemnikotwórczych (Nezelof, 1991; Berkovitz i Seeherunvong, 1998).

Objawy kliniczne dysgenезji jąder

Prawidłowa czynność hormonalna płodowych jąder warunkuje organogenezę wewnętrznych i zewnętrznych męskich narządów płciowych. Różnicowanie narządów płciowych w kierunku męskim odbywa się pomiędzy 6. a 20. tygodniem życia płodowego pod wpływem hormonów wytwarzanych przez jądra: testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), a także hormonu antymüllerowskiego – AMH, ang. *anti-Müllerian hormone* (Kula i Słowikowska-Hilczner,

2013). Testosteron stymuluje przekształcanie przewodów Wolffa w wewnętrzne narządy płciowe męskie, tj. najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne i brzuszna część gruczołu krokowego. Z kolei AMH wywołuje zanik zawiązków żeńskich wewnętrznych narządów płciowych (przewody Müllera). Do powstania zewnętrznych narządów płciowych męskich z wżgórka płciowego i zatoki moczowo-płciowej niezbędny jest DHT, 3-krotnie silniejszy androgen powstający przy udziale enzymu 5α-reduktazy steroidowej z testosteronu. Androgeny uczestniczą także w zstępowaniu jąder przez kanał pachwinowy. Powodują m.in. wydłużenie naczyń krwionośnych powrózka nasiennego, zmniejszają skurcz mięśnia dźwigacza jądra, zwiększają rozmiary kanału pachwinowego i moszny, a dzięki działaniu anabolicznemu pobudzają rozwój mięśni ścian jamy brzusznej, przez co zwiększają ciśnienie śródbrzusze. Ponadto testosteron wydzielany przez jądra w okresie okołopłodowym ma znaczenie dla determinacji rozwoju struktur mózgu odpowiedzialnych za męską identyfikację płciową (Kula i Słowikowska-Hilczner, 2003).

Nasilone zaburzenia organogenezы jąder łączą się z całkowitym brakiem komórek płciowych lub zatrzymaniem spermatogenezy we wczesnym stadium, najczęściej na etapie płodowych komórek płciowych, gonocytów lub spermatogonii (Słowikowska-Hilczner i wsp., 2005). Z kolei konsekwencją nieprawidłowej czynności hormonalnej jąder w okresie płodowym są zaburzenia rozwoju narządów płciowych w kierunku męskim (żeńskie lub obojnacze narządy płciowe, ciężkie formy spodziectwa), wnetrostwo (często położenie jąder w jamie brzusznej lub wysoko w kanałach pachwinowych) oraz często zaburzenia determinacji męskiej identyfikacji płciowej. Nieprawidłowości te należą do grupy zaburzeń rozwoju płci – DSD, ang. *disorders of sex development* (Arboleda i wsp., 2014; Kula i Słowikowska-Hilczner, 2013; Słowikowska-Hilczner i Kula, 2000).

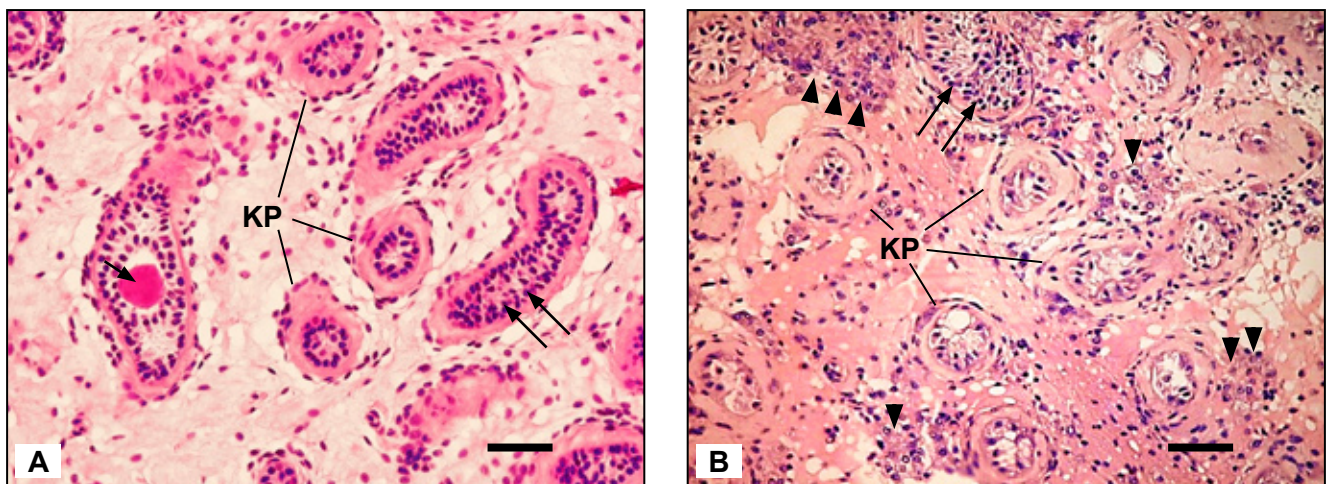
Oprócz nasilonych, „ciężkich” postaci dysgenезji jąder, ujawniających się odwróceniem cech płciowych (cechy żeńskie u osób z męską płcią genetyczną), istnieją jej niepełne, „łagodne” formy, przy których DSD nie pojawiają się, ale może wystąpić słaby rozwój prącia i łagodne formy spodziectwa. Postacie te często są niezauważane w okresie dziecięcym i mogą się ujawnić w postaci opóźnionego dojrzewania płciowego lub niepełnego dojrzewania na skutek zmniejszonej produkcji i wydzielania testosteronu (Juul i wsp., 2014; Wohlfart-Veje i wsp., 2009). Najczęściej jednak te „łagodne” formy dysgenезji jąder objawiają się tylko uszkodzeniem spermatogenezy (azoospermia lub ciężką postacią oligozoospermii < 5 mln/mL plemników w nasieniu) i związaną z tym niepłodnością (tabela 1).

Gorszy stan nabłonka plemnikotwórczego wiąże się z cechami dysgenезji jąder stwierdzanymi w ocenie histopatologicznej, m.in. zmniejszoną średnicą kanalików plemnikotwórczych, pogrubiałą błoną kanalikową, obecnością kanalików z niedojrzałymi komórkami Sertoliego, obecnością tzw. ciał hialinowych w świetle kanalików plemnikotwórczych, poszerzonymi przestrzeniami międzykanalikowymi i większymi zgrupowaniami komórek Leydiga (Gumińska i wsp., 2010; Hoei-Hansen i wsp., 2003; Rajpert-DeMeyts i Hoei-Hansen, 2007) (rycina 1). W badaniu ultrasonograficznym (USG, ang. *ultrasonography*) stwierdza się niehomogenną strukturę jąder i liczne mikrozwapnienia (Holm i wsp., 2003), a objętość dysgenetycznych jąder jest zmniejszona (< 12 mL).

Z kolei w badaniach hormonalnych stwierdza się podwyższone stężenie głównie gonadotropiny: hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), ale często także hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing*

hormone) we krwi. Często pojawia się również niskie stężenie testosteronu i rozwija tzw. hipogonadyzm hipergonadotropowy (pierwotny), którego konsekwencją mogą być zaburzenia erekcji, obniżone libido, ginekomastia, zwiększenie masy tłuszczowej (głównie otyłość centralna), utrata masy mięśniowej i kostnej, anemia (Kula i Słowikowska-Hilczner, 2013). Objawem niedojrzałości i nieprawidłowej czynności komórek Sertoliego jest, oprócz podwyższenia stężenia FSH, obniżenie stężenia inhibiny B (< 100 ng/L) oraz podwyższenie stężenia AMH – > 200 ng/mL (Meeker i wsp., 2007; Uhler i wsp., 2003).

We wszystkich postaciach dysgenезji jąder występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów wywodzących się z komórek płciowych – GCT, ang. *germ cell tumours* (Dieckmann i Pichlmeier, 2004; Skakkebaek, 2004; Skakkebaek i wsp., 2003). Z tego powodu u mężczyzn z azoospermia lub ciężką postacią oligozoospermii, którym towarzyszy hipogonadyzm hipergonadotropowy i zmniejszona objętość jąder, wykonuje się badania stężenia we krwi markerów nowotworowych, takich jak: α -fetoproteina (AFP, ang. *α -fetoprotein*), podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β hCG, ang. *human chorionic gonadotropin, β subunit*) i dehydrogenaza mleczanowa (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) w celu wykluczenia jawnych GCT (de Geeter i Albers, 2010; Jacobsen i wsp., 2000; Raman i wsp., 2005). Markery te nie są podwyższone w przypadku stanu przedrakowego, tzw. wewnątrzkanalikowego nowotworu jądra lub nowotworu *in situ* (CIS, łac. *carcinoma in situ*) jądra – według klasyfikacji stopnia zaawansowania patologicznego nowotworu (pTNM, ang. *pathological tumor stage*): stadium pTis (ang. *primary tumor – intratubular germ cell neoplasia*). Stan ten nie daje także objawów klinicznych oprócz oligozoospermii i często



Ryc. 1. Struktura histologiczna dysgenetycznych jąder u: A) 13-letniego chłopca i B) 24-letniego mężczyzny z zaburzeniami rozwoju płci. Widoczne są charakterystyczne cechy dysgenезji jąder: zmniejszona średnica kanalików plemnikotwórczych (KP), pogrubiałe błony kanalikowe, brak komórek spermatogenezy i obecność niedojrzałych komórek Sertoliego w nabłonku plemnikotwórczym (duże strzałki), a także ciało hialinowe (mała strzałka) oraz poszerzone przestrzenie międzykanalikowe z większymi zgrupowaniami komórek Leydiga u dorosłego (groty strzałek). Barwienie hematoksyliną i eozyną. Skala = 20 μ m

Fig. 1. Histological structure of dysgenetic testes in: A) a 13-year-old child and B) an adult 24-year-old men with disorders of sex development. Characteristics of testicular dysgenesis are visible: diminished tubular diameter (KP), increased tubular membrane, lack of germ cells and presence of immature Sertoli cells in the seminiferous epithelium (big arrows) as well as hyaline body (small arrowhead) and increased intertubular spaces with larger clusters of Leydig cells (arrow head). Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 20 μ m

Tabela 1. Objawy dysgenезji jąder w postaci ciężkiej i łagodnej

	Postać ciężka	Postać łagodna
Narządy płciowe zewnętrzne	zaburzenia różnicowania i rozwoju (niepełna maskulinizacja): żeńskie lub obojnacze bądź ciężkie formy spodziectwa	prącie małe lub normalnych rozmiarów, łagodne formy spodziectwa
Narządy płciowe wewnętrzne	żeńskie lub słabo rozwinięte żeńskie i męskie	męskie
Gonady:		
• położenie	wnętrostwo (często położenie brzuszne)	mosznowe, czasem wnetrostwo (rzadko położenie brzuszne)
• objętość	zmniejszona (często < 10 mL)	zmniejszona (10–12 mL)
• obraz USG	struktura niehomogenna, często mikrozwapnienia	struktura niehomogenna, często mikrozwapnienia
• badanie histopatologiczne		
– struktura	pasmo tkanki łącznej bez struktury gonady lub słabo rozwinięte jądro	jądro
– kanaliki plemnikotwórcze	brak lub kanaliki o zmniejszonej średnicy, pogrubiałych błonach kanalikowych, często obecne ciała hialinowe	kanaliki o zmniejszonej średnicy, pogrubiałych błonach kanalikowych, czasem obecne ciała hialinowe
– nabłonek plemnikotwórczy	brak komórek płciowych lub zatrzymanie spermatogenezy na wczesnym etapie, obecność niedojrzałych komórek Sertoliego, możliwe zmiany nowotworowe z komórek płciowych	brak komórek płciowych lub zatrzymanie spermatogenezy na wczesnym etapie, obecność niedojrzałych komórek Sertoliego, możliwe zmiany nowotworowe z komórek płciowych
– przestrzenie międzykanalikowe	poszerzone, często skupiska komórek Leydiga	poszerzone, często skupiska komórek Leydiga
Nasienie	brak ejakulatu lub azoospermia	azoospermia lub dużego stopnia oligozoospermia (< 5 mln/mL)
Hormony związane z rozrodem	podwyższone FSH i LH (często > 20 IU/L), obniżone testosteronu (często < 7 nmol/L), obniżone inhibiny B (często < 20 ng/L), często podwyższone AMH (> 200 ng/mL)	podwyższone FSH (> 10 IU/L), często także podwyższone LH (> 10 IU/L), obniżone testosteronu (często 7–12 nmol/L), obniżone inhibiny B (< 100 ng/L), możliwe podwyższone AMH (> 200 ng/mL)
Tożsamość płciowa	męska lub żeńska bądź nieokreślona	męska
Dojrzewanie płciowe	brak lub opóźnione bądź niepełne, rzadko prawidłowe	prawidłowe lub opóźnione lub niepełne

Table 1. Symptoms of severe and mild forms of testicular dysgenesis

	Severe form	Mild form
External sex organs	disorders of sex development (incomplete masculinisation): female or hermaphrodite as well as severe hypospadias	small penis or normal size, mild forms of hypospadias
Internal sex organs	female or poorly developed female and male	male
Gonads:		
• location	cryptorchidism (frequently intraabdominal)	scrotal, sometimes cryptorchidism (rarely intraabdominal)
• volume	decreased (frequently < 10 mL)	decreased (frequently 10–12 mL)
• USG picture	inhomogenous structure, frequently microlithiasis	inhomogenous structure, frequently microlithiasis
• histopathological evaluation		
– structure	streak of connective tissue without gonadal structures or underdeveloped testis	testis
– seminiferous tubules	absence or tubules with decreased diameter, thicker tubular membrane, frequently hyaline bodies	tubules with decreased diameter, thicker tubular membrane, sometimes hyaline bodies
– seminiferous epithelium	absence of germ cells or spermatogenesis arrest at the initial stage, immature Sertoli cells, possible germ cell neoplastic lesions	absence of germ cells or spermatogenesis arrest at the initial stage, immature Sertoli cells, possible germ cell neoplastic lesions
– intertubular spaces	dilated, frequently clusters of Leydig cells	dilated, frequently clusters of Leydig cells
Semen	lack of ejaculate or azoospermia	azoospermia or severe oligozoospermia (< 5 mln/mL)
Reproductive hormones	increased FSH i LH (frequently > 20 IU/L), decreased testosterone (frequently < 7 nmol/L), decreased inhibin B (frequently < 20 ng/L), frequently increased AMH (> 200 ng/mL)	increased FSH (> 10 IU/L), frequently increased also LH (> 10 IU/L), decreased testosterone (frequently 7–12 nmol/L), decreased inhibin B (< 100 ng/L), possible increased AMH (> 200 ng/mL)
Gender identity	male or female as well as indefinite	male
Puberty	absent or delayed as well as incomplete, rarely normal	normal or delayed or incomplete

mikrozwapnień widocznych w badaniu USG jąder (*Holm i wsp.*, 2003). Można go wykryć jedynie w badaniu histopatologicznym wycinka z jądra oraz zastosowaniu reakcji immunohistochemicznych z przeciwciałami przeciwko specyficznym antygenom, np. fosfatazie zasadowej typu łożyskowego – PLAP, ang. *placental like alkaline phosphatase* (*Dieckmann i wsp.*, 2011).

■ Patogeneza dysgenезji jąder

Podłożem wystąpienia dysgenезji jąder mogą być czynniki genetyczne, np. liczbowe i strukturalne aberracje chromosomów płciowych (*Juul i wsp.*, 2014; *Lim i wsp.*, 1998; *Müller i wsp.*, 1999; *Rajpert-DeMeyts*, 2006). Zaburzenie to może być związane z występowaniem specyficznej haplogrupy chromosomu Y – hp26, która jest najczęściej stwierdzana w populacji duńskiej. Geny w tej klasie chromosomu Y mogą być szczególnie wrażliwe na czynniki środowiskowe (*Møller i Evans*, 2003).

W ostatnich 50 latach obserwuje się wzrastającą częstość występowania zaburzeń dotyczących męskiego układu płciowego. Przypuszcza się, że przyczyną tych zaburzeń mogą być zanieczyszczenia środowiska naturalnego przez substancje pochodzenia przemysłowego, zwłaszcza w regionach o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego. Wiele badań wykazało związek między częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego i wzmogoną ekspozycją na czynniki środowiskowe o działaniu biologicznym naśladującym estrogeny (ksenoestrogeny, ang. *xenoestrogens*), które mają także działanie antyandrogenne (*Fisher*, 2004; *Rajpert-DeMeyts*, 2006; *Sharpe*, 2001; *Skakkebaek*, 2004; *Słowikowska-Hilczner*, 2006). Ksenoestrogeny zalicza się do szerokiej grupy środowiskowych związków chemicznych zaburzających funkcje endokryne – przerywaczy endokrynych (EDs/EDCs, ang. *endocrine disrupting compounds*). Nie mają one jednolitej struktury chemicznej. Zalicza się do nich zarówno związki alifatyczne, jak i aromatyczne, niektóre z nich zawierają w strukturze metale ciężkie lub halogeny. Mogą one zaburzać biosyntezę estrogenów i androgenów, zwiększać lub zmniejszać metabolizm hormonów i zmieniać hormonalną homeostazę. Wydaje się, że ich wpływ na męski układ płciowy jest szczególnie niebezpieczny w okresie płodowym. Męski płód wytwarza AFP i globulinę wiążącą steroidy płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), które wiążą estrogeny pochodzące od matki. W ten sposób płód jest chroniony przed działaniem matczyńskich estrogenów. Natomiast, ksenoestrogeny nie są wiązane przez te białka. Prowadzi to do ekspozycji płodów męskich na estrogeny wpływ czynniki środowiska zewnętrznego (*Bonde i Giwercman*, 1995). Podejrzewa się, że dzięki temu mogą one uczestniczyć w patogenezie dysgenезji jąder oraz patogenezie GCT (*Borch i wsp.*, 2006; *Fisher i wsp.*, 2003; *Gray i wsp.*, 2000; *Howdeshell i wsp.*, 2007; *Saillenfait i wsp.*, 2008; *Sharpe*, 2001). Inne czynniki, które mogą zaburzać rozwój

jąder w okresie płodowym, to wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, wcześniactwo, palenie papierosów w okresie ciąży (*Jensen i wsp.*, 2004; *Juul i wsp.*, 2014; *Main i wsp.*, 2006).

Szereg badań klinicznych i doświadczalnych potwierdził, że zaburzenie organogenezy jąder spowodowane różnymi przyczynami wtórnie prowadzi zawsze do upośledzenia czynności komórek Sertoliego i Leydiga w okresie płodowym, co z kolei jest przyczyną DSD (*Andersson i wsp.*, 2004; *Joensen i wsp.*, 2008; *Sharpe i wsp.*, 2003). Stwierdzono, że procesy różnicowania płodowych komórek Leydiga są regulowane przez komórki Sertoliego (*Booth i wsp.*, 1987; *Sharpe i wsp.*, 2003). Zaburzenie interakcji między tymi komórkami może być przyczyną zmniejszonej sekrecji testosteronu przez płodowe komórki Leydiga, co z kolei może prowadzić do zahamowania proliferacji komórek Sertoliego. Liczba komórek Sertoliego zwiększa się w tym samym czasie, kiedy poziomy testosteronu są wysokie, w okresie płodowym i kilka miesięcy po urodzeniu. W jądrach dojrzałych mężczyzn liczba komórek Sertoliego jest głównym determinantem odpowiedniej wydajności wytwarzania plemników. Tak więc obniżenie poziomu testosteronu w dysgenetycznych płodowych i noworodkowych jądrach prowadzi do zmniejszenia liczebności komórek Sertoliego, a w konsekwencji do zmniejszenia liczebności plemników (*Sharpe i wsp.*, 2003). Ponadto z powodu nieprawidłowego różnicowania komórek somatycznych jądra nie wytwarzają właściwie czynników parakrynych i hormonów, co w konsekwencji prowadzi do braku stymulacji różnicowania płodowych komórek płciowych (gonocytów) i do ich przemiany nowotworowej (*Looijenga i wsp.*, 2010; *Rajpert-DeMeyts i wsp.*, 2006). Androgeny stymulują także ekspresję insulinopodobnego peptydu 3 (Insl-3, ang. *insulin-like peptide 3*), który, jak wykazano na modelu zwierzęcym, ma istotne znaczenie dla procesu zstępowania jąder (*McKinnell i wsp.*, 2005), a ich brak jest przyczyną wnętrostwa.

Skakkebaek i wsp. (2001) wysunęli hipotezę, że zaburzenia rozwojowe męskiego układu płciowego, m.in. wnętrostwo, spodziectwo, a także niepłodność spowodowaną uszkodzoną spermatogenezą i nowotwory jąder wywodzące się z komórek płciowych (GCT), można zaliczyć do jednej grupy, nazwanej zespołem dysgenetycznych jąder (TDS, ang. *testicular dysgenesis syndrome*), obejmującego nieodwracalne zaburzenia, które są różną manifestacją nieprawidłowego rozwoju jąder w okresie prenatalnym. Przypuszcza się, że patogeneza TDS i GCT jest wspólna. *Skakkebaek* (1972) przedstawił hipotezę, według której wszystkie GCT, oprócz nasieniaka spermatocytarnego, wywodzą się z pierwotnych płodowych komórek płciowych, gonocytów. Uległy one przemianie nowotworowej w okresie płodowym, przetrwały aż do okresu dojrzałości płciowej w obrębie kanalików plemnikotwórczych (CIS), a następnie dały początek jawnym, inwazyjnym formom GCT. Podstawą tej teorii było stwierdzenie, że wszystkie GCT zawierają komórki

o cechach morfologicznych i antygenowych podobnych do gonocytów (Andrews, 1998; Rajpert-DeMeyts i wsp., 1996). Przypuszcza się, że w dysgenetycznych jądrach przyczyną zmian nowotworowych nie są zaburzenia samych gonocytów, ale raczej ma tutaj udział zaburzenie czynności komórek somatycznych znajdujących się w otoczeniu komórek płciowych – komórki Leydiga i Sertoliego lub ich prekursorzy (Cools i wsp., 2006; Looijenga i wsp., 2010; Looijenga i wsp., 2011; Skakkebaek, 2004). Nieprawidłowości komórek somatycznych są przyczyną obumierania większości komórek płciowych, ale te, które zachowały ekspresję antygenów płodowych, mają zdolność przeżycia i proliferacji. Płodowe gonocyty, które przeżyły w obrębie już wytworzonych kanalików jądra, mają lepsze warunki do przetrwania w niezmiennionej, ale opóźnionej rozwojowo formie przez wiele lat jako komórki CIS (Słowikowska-Hilczner i wsp., 2001). Komórki CIS mogą ulec zanikowi, ale także mogą dać początek GCT w okresie dojrzewania lub późniejszym. Wysokie stężenia gonadotropin w okresie dojrzałości płciowej u pacjentów z dysgenезją jąder są prawdopodobnie przyczyną proliferacji komórek CIS (Słowikowska-Hilczner i wsp., 2003).

■ Postępowanie terapeutyczne

Dysgenезja jąder jest zaburzeniem nieodwracalnym. U osób z ciężką postacią dysgenезji jąder i DSD nie ma jednoznacznych wytycznych co do postępowania terapeutycznego. Zwykle operacje narządów płciowych przeprowadzane były we wczesnym dzieciństwie, ale w ostatnich 10 latach przybiera argumentów na korzyść przesuwania terminu operacji zewnętrznych narządów płciowych do okresu, kiedy już można stwierdzić, jaka jest płeć psychiczna i pacjent jest w stanie podjąć świadomą decyzję (Kula i wsp., 2001; Köhler i wsp., 2012; Wiesemann i wsp., 2010).

Ze względu na słaby rozwój, brak aktywności hormonalnej i gametotwórczej oraz wysokie ryzyko zmian nowotworowych, gonady usuwa się niezależnie od tożsamości płciowej, zwykle w okresie przeddojrzewaniowym. Biopsja jąder u dzieci przeddojrzewaniowych generalnie nie jest polecana, jednak wyjątek stanowią jądra dysgenetyczne u dzieci z DSD (Ritzen, 2008; Tekgül i wsp., 2014). Niektóre ośrodki polecają wykonanie biopsji dysgenetycznych jąder podczas operacji narządów płciowych u dzieci prowadzonych w kierunku męskim (Cools i wsp., 2014). Wskazaniem jest tutaj stwierdzenie zaburzeń w badaniu klinicznym, takich jak: nieprawidłowa struktura jądra w badaniu palpacyjnym i USG, wysokie stężenia FSH, LH, niskie AMH, inhibiny B i testosteronu oraz brak zwyczajki testosteronu w odpowiedzi na podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*). Ocena histologiczna oraz reakcje immunohistochemiczne z przeciwciałami przeciwko białku specyficznemu dla gonady męskiej kodowanemu

przez gen zlokalizowany na chromosomie Y (TSPY, ang. *testis-specific Y-encoded protein*), czynnikowi transkrypcyjnemu wiążącemu oktamer (OCT 3/4, ang. *octamer-binding transcription factor*), czynnikowi wzrostu komórek macierzystych/ligand receptora c-kit (SCF/KITLG, ang. *stem cell factor/kit-ligand*), czynnikowi transkrypcyjnemu związanemu z SRY (SOX-9, ang. *Sry-related high mobility group box 9 protein*), czynnikowi transkrypcyjnemu zaangażowanemu w rozwój i funkcję jajników, zawierającemu domenę *forkhead* odpowiedzialną za wiązanie się z DNA (FOXL-2, ang. *forkhead box protein L2*) umożliwiającą wczesną identyfikację komórek nowotworowych, a także prawidłowych komórek płciowych, które we wczesnych etapach rozwoju mogą przypominać komórki nowotworowe (Looijenga i wsp., 2010). Takie postępowanie pozwala na decyzję o pozostawieniu jąder u chłopców, bez profilaktycznej gonadektomii, w przypadkach z niskim ryzykiem nowotworowym (Goosens i Tournay, 2014). Gdy rozwój jąder wydaje się dobry, często pozostawia się je do okresu dojrzałości. Mają one zwykle zachowaną czynność komórek Leydiga, co umożliwia samoistne dojrzewanie płciowe (Lindhardt i wsp., 2012, Słowikowska-Hilczner i wsp., 2005).

Pozostawione gonady w miarę możliwości sprowadza się do moszny (ang. *orchidopexia*). Obecnie poleca się przeprowadzanie operacji wewnątrzcia ok. 1 r.ż. (Ritzen, 2008; Feyles i wsp., 2013). U chłopców z jądrami sprowadzonymi do moszny wymagane jest przynajmniej raz w roku kontrolne badanie lekarskie. Dzięki częstej kontroli (badanie palpacyjne, USG jąder) możliwe jest wczesne uchwycenie zmian nowotworowych gonady. Należy również kontrolować przebieg dojrzewania płciowego, gdyż dopiero wtedy mogą ujawnić się objawy hipogonadyzmu (Słowikowska-Hilczner i Kula, 2000).

U dojrzałych mężczyzn z zachowanymi dysgenetycznymi jądrami polecane jest wykonanie biopsji jądra i ocena histopatologiczna wycinka w celu stwierdzenia obecności plemników i wykluczenia stanu przednowotworowego, gdy stwierdzi się podwyższone stężenie FSH, zmniejszoną objętość jąder (< 12 mL), małą liczebność plemników w nasieniu oraz mikrozwapnienia (Dieckmann i wsp., 2011). W przypadku stwierdzenia plemników możliwe jest zastosowanie technik rozrodu wspomaganego – ART, ang. *assisted reproductive technology* (Flannigan i wsp., 2014). Jednak w większości przypadków stwierdza się całkowitą i stałą niepłodność.

W towarzyszącym hipogonadyzmie hipergonadotropowym u osób z męską tożsamością płciową stosuje się terapię substytucyjną preparatami testosteronu (Kula i Słowikowska-Hilczner, 2013; Hewitt i Warne, 2012). Obecnie do terapii substytucyjnej testosteronem w Polsce dostępne są następujące preparaty: 1) enantat testosteronu podawany domięśniowo, 2) undecylenian testosteronu podawany doustnie lub 3) domięśniowo, 4) mieszanina estrów testosteronu (propionian, fenylpropionian, izoheksanian, dekanian) podawana domięśniowo i 5) testosteron podawany przezskórnie w postaci

żelu. Dawkowanie dostosowuje się indywidualnie, aby utrzymać stężenie testosteronu w średnich granicach normy dla młodych mężczyzn. Należy unikać stężeń ponadfizjologicznych ze względu na możliwość wystąpienia działań ubocznych testosteronu, takich jak zwiększenie hematokrytu i powikłania zakrzepowo-zatorowe. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przynajmniej raz w roku należy kontrolować morfologię krwi, stężenie enzymów wątrobowych i lipidogram. Zaleca się także badania densytometryczne kości wykonywane co 2 lata. Terapia ta poprawia gęstość mineralną kości, ale w przypadku osteoporozy może być niewystarczająca i w takim przypadku konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia preparatami antyosteoporotycznymi (Kula i Słowikowska-Hilcz, 2013).

U osób z żeńską tożsamością płciową wykonuje się gonadektomię wkrótce po postawieniu diagnozy, a następnie w okresie spodziewanego dojrzewania płciowego rozpoczyna się substytucyjną terapię zastępczą preparatami estrogenów w celu rozwoju i utrzymania żeńskich cech płciowych i zapewnienia działań metabolicznych steroidów płciowych (Grover, 2012). W Polsce preparaty etynylestradiolu (ang. *ethinylestradiol*) dostępne są w postaci tabletek dojelitowych, tabletek dopochwowych, systemu transdermalnego i żelu. Dawkę dostosowuje się do skuteczności działania preparatu u danej pacjentki, a w leczeniu podtrzymującym stosuje się najmniejszą skuteczną dawkę. Można zastosować dwa schematy podawania preparatu: 1) cykliczny – podawanie preparatu przez 21–28 dni, po czym następuje 2–7-dniowa przerwa; 2) ciągły – leczenie bez przerwy w podawaniu (zwykle stosowane, gdy podczas leczenia cyklicznego objawy niedoboru estrogenów występowały w czasie, gdy ich nie podawano). W obu schematach u kobiet z rozwiniętymi wewnętrznymi narządami płciowymi (macica, pochwa) należy łącznie z estradiolem podawać progestagen przez 12–14 dni drugiej połowy każdego cyklu, w celu zapobiegania rozrostowi błony śluzowej macicy wywoływanemu przez estrogeny. Przy stosowaniu tych preparatów obowiązują wszystkie środki ostrożności zalecane przy stosowaniu antykoncepcji hormonalnej (Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, 2013). U kobiet z prawidłowo rozwiniętą macicą często możliwy jest rozród z zastosowaniem ART, gdzie wykorzystuje się komórkę jajową dawczyni i plemniki partnera.

Piśmiennictwo

Adamopoulos D., Mitios G., Nicopolou S.: Defining male factor infertility. W: Clinical andrology. EAU/ESAU course guidelines. Red. Bjorndahl L., Giwercman A., Tournaye H., Weidner W. Informa Health, 2010, 293–300.

Andersson A.M., Jørgensen N., Frydelund-Larsen L., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Impaired Leydig cell function in infertile men: A study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89, 3161–3167.

Andrews P.W.: Teratocarcinomas and human embryology: pluripotent human EC cell lines. APMIS. 1998, 106, 158–167.

Arboleda V.A., Sandberg D.E., Vilain E.: DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. Nat Rev Endocrinol. 2014, 10, 603–615.

Berkovitz G.D., Seeherunvong T.: Abnormalities of gonadal differentiation. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1998, 12, 133–142.

Bonde J.P., Giwercman A.: Occupational hazards to male fecundity. Reprod Med Rev. 1995, 4, 59–73.

Booth J.D., Merriam G.R., Clark R.V., Loriaux D.L., Sherins, R.J.: Evidence for Leydig cell dysfunction in infertile men with a selective increase in plasma follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1987, 64, 1194–1198.

Borch J., Axelstad M., Vinggaard A.M., Dalgaard M.: Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis. Toxicol Lett. 2006, 163, 183–190.

Cools M., Looijenga L., Wolffenbuttel K.P.: Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. W: Understanding differences and disorders of sex development (DSD). Red. Hiort O., Ahmed S.F. Endocrine Development, Karger, Basel 2014, 27, 185–196.

Cools M., Stoop H., Kersemaekers A.M.F., Cools M., Molier M., Wolffenbuttel K. i wsp.: Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. J Clin Endocrinol Metab. 2006, 91, 2404–2413.

de Geyter C., de Geyter M., Behre H.: Assisted reproduction. W: Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Red. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, 2010, 467–504.

Dieckmann K.P., Kulejewski M., Heinemann V., Loy V.: Testicular biopsy for early cancer detection-objectives, technique and controversies. Int J Androl. 2011, 34, 7–13.

Dieckmann K.P., Pichlmeier U.: Clinical epidemiology of testicular germ cell tumours. World J Urol. 2004, 22, 2–14.

Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. MMWR Recomm Rep. 2013, 62 (RR-05), 1–60.

Feyles F., Peiretti V., Mussa A., Manenti M., Canavese F., Cortese M.G. i wsp.: Improved sperm count and motility in young men surgically treated for cryptorchidism in the first year of life. Eur J Pediatr Surg. 2013, 24, 376–380.

Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N., Sharpe R.M.: Human “testicular dysgenesis syndrome”: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. Hum Reprod. 2003, 18, 1383–1394.

Fisher J.S.: Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. Reproduction. 2004, 127, 305–315.

Flannigan R.K., Chow V., Ma S., Yuzpe A.: 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis: A case of successful sperm extraction. Can Urol Assoc J. 2014, 8, 108–110.

De Geeter P., Albers P.: Infertility and testis cancer. W: EAU/ESAU course guidelines. Red. Bjorndahl L., Giwercman A., Tournaye H., Weidner W. Informa Health, 2010, 176–185.

Goossens E., Tournaye H.: Male fertility preservation, where are we in 2014? Ann Endocrinol (Paris). 2014, 75, 115–117.

Gray L.E. Jr, Ostby J., Furr J., Price M., Veeramachaneni D.N., Parks L.: Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. Toxicol Sci. 2000, 58, 350–365.

Grover S.R.: Gynaecological management. W: Disorders of sex development. An integrated approach to management. Red. Hutson J.M., Warne G.L., Grover S.R. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2012, 241–250.

- Gumińska A., Oszukowska E., Kuzanski W., Sosnowski M., Wolski J.K., Walczak-Jedrzejska R. *i wsp.*: Less advanced testicular organogenesis is associated with a higher incidence of germ cell neoplasia. *Int J Androl.* 2010, 33, 153–162.
- Hewitt J.K., Warne G.L.: 46,XY DSD. W: Disorders of sex development. An integrated approach to management. Red. Hutson J.M., Warne G.L., Grover S.R. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2012, 63–80.
- Hoei-Hansen C.E., Holm M., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies of 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol.* 2003, 200, 370–374.
- Holm M., Hoei-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol.* 2003, 170, 1163–1167.
- Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R., Rider C.V., Wilson V.S., Gray L.E. Jr.: Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci.* 2007, 99, 190–202.
- Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G., Hansen J., Olsen J.H., Skakkebaek N.E. *i wsp.*: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000, 321, 789–792.
- Jensen T.K., Jorgensen N., Punab M., Haugen T.B., Suominen J., Zilaitiene B. *i wsp.*: Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol.* 2004, 159, 49–58.
- Joensen U.N., Jorgensen N., Rajpert-DeMeyts E., Skakkebaek N.E.: Testicular Dysgenesis Syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008, 102, 155–161.
- Juul A., Almstrup K., Andersson A.M., Jensen T.K., Jorgensen N., Main K.M. *i wsp.*: Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2014, 10, 553–562.
- Köhler B., Kleinemeier E., Lux A., Hiort O., Grütters A., Thyen U.: DSD Network Working Group. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97, 577–588.
- Kula K., Słowikowska-Hilcz J., Oszukowska E.: Korekcja obojnych narządów płciowych. *Przegl Urol.* 2001, 3, 43–47.
- Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Biologiczny charakter identyfikacji, roli i psychoorientacji płciowej. *Kosmos.* 2003, 52, 11–19.
- Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Choroby jąder. W: Interna Szczeklika. Red. Gajewski P. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1303–1311.
- Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Zaburzenia determinacji i różnicowania płci. W: Interna Szczeklika. Red. Gajewski P. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1312–1317.
- Lim H.N., Freestone S.H., Romero D., Kwok C., Hughes I.A., Hawkins J.R.: Candidate genes in complete and partial XY sex reversal: Mutation analysis of SRY, SRY-related genes and FTZ-F1. *Mol Cell Endocrinol.* 1998, 140, 51–58.
- Lindhardt J.M., Hagen C.P., Rajpert-De Meyts E., Kjærgaard S., Petersen B.L., Skakkebaek N.E.: 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function—a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97, 1540–1549.
- Looijenga L., Gillis A.J.M., Stoop H., Biemann K., Oosterhuis J. W.: Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl.* 2011, 34, 234–251.
- Looijenga L., Hersmus R., Leeuw H., Stoop H., Cools M., Oosterhuis J.W. *i wsp.*: Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010, 24, 291–310.
- Main K.M., Jensen R.B., Askund C., Hoei-Hansen C.E., Skakkebaek N.E.: Low birth weight and male reproductive function. *Horm Res.* 2006, 65, 116–122.
- McKinnell C., Sharpe R.M., Mahood K., Hallmark N., Scott H., Ivell R. *i wsp.*: Expression of insulin-like factor 3 protein in the rat testis during fetal and postnatal development and in relation to cryptorchidism induced by in utero exposure to di (n-butyl) phthalate. *Endocrinol.* 2005, 146, 4117–4126.
- Meeker J.D., Godfrey-Bailey L., Hauser R.: Relationship between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl.* 2007, 28, 397–406.
- Møller H., Evans H.: Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females. *APMIS.* 2003, 111, 43–46.
- Müller J., Ritzen E.M., Ivarsson S.A., Rajpert-De Meyts E., Norjavaara E., Skakkebaek N.E.: Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Horm Res.* 1999, 52, 11–14.
- Nezelof C.: Gonadal dysgenesis and agenesis: anatomical expression. *Bull Assoc Anat.* 1991, 75, 43–45.
- Rajpert-DeMeyts E., Hoei-Hansen C.E.: From gonocytes to testicular cancer: the role of impaired gonadal development. *Ann N York Acad Sci.* 2007, 1120, 168–180.
- Rajpert-DeMeyts E., Kvist M., Skakkebaek N.E.: Heterogeneity of expression of immunohistochemical tumour markers in testicular carcinoma in situ: pathogenetic relevance. *Virchows Arch.* 1996, 428, 133–139.
- Rajpert-DeMeyts E.: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update.* 2006, 12, 303–323.
- Raman J.D., Nobert C.F., Goldstein M.: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol.* 2005, 174, 1819–1822.
- Ritzén E.M.: Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol.* 2008, 159, 87–90.
- Saillenfait A.M., Sabaté J.P., Gallissot F.: Diisobutyl phthalate impairs the androgen-dependent reproductive development of the male rat. *Reprod Toxicol.* 2008, 26, 107–115.
- Sharpe R.M., McKinnell C., Kivlin C., Fisher J.S.: Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction.* 2003, 125, 769–784.
- Sharpe R.M.: Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett.* 2001, 120, 221–232.
- Skakkebaek N.E., Holm M., Hoei-Hansen C., Jorgensen N., Rajpert-DeMeyts E.: Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: Evidence from 20 adult patients with signs of maldevelopment of the testis. *APMIS.* 2003, 111, 1–11.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001, 16, 972–978.
- Skakkebaek N.E.: Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet.* 1972, 9, 516–517.
- Skakkebaek N.E.: Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl.* 2004, 27, 189–191.
- Słowikowska-Hilcz J., Kula K.: Kliniczne konsekwencje zaburzeń organogenezy jądra i obwodowego działania steroidów płciowych. *End Diab Chor Przem Mat.* 2000, 6, supl. 1, 51–56.
- Słowikowska-Hilcz J., Romer T.E., Kula K.: Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. *J Androl.* 2003, 24, 270–278.
- Słowikowska-Hilcz J., Szarras-Czapnik M., Kula K.: Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism. An approach to pathogenesis of testis cancer. *J Androl.* 2001, 5, 781–791.
- Słowikowska-Hilcz J., Szarras-Czapnik M., Sosnowski M., Oszukowska E., Wolski J.K., Romer T. *i wsp.*: Dysogeneza jąder ze zmianą nowotworową

u mężczyzny z interseksualizmem: obserwacja i postępowanie kliniczne od okresu noworodkowego do 29. roku życia. *Urol Pol.* 2005, 58, 125–128.

Słowikowska-Hilcz J.: Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *Centr Europ J Med.* 2006, 3, 205–227.

Tekgöl S., Dogan H.S., Hoebeke P., Kocvara R., Nijman J.M., Radmayr C., Stein R.: Guidelines on paediatric urology. ESPU 2014, http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Paediatric_Urology_LR_August%202012.pdf

Tüttelmann F., Nieschlag E.: Classification of andrological disorders. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Red.

Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin 2010, 100–105.

Uhler M.L., Zinaman M.J., Brown C.C., Clegg E.D.: Relationship between sperm characteristics and hormonal parameters in normal couples. *Fertil Steril.* 2003, 79, 1535–1542.

Wiesemann C., Ude-Koeller S., Sinnecker G.H.G., Thyen U.: Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2010, 169, 671–679.

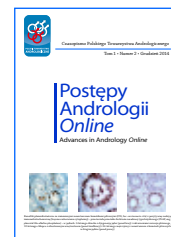
Wohlfart-Veje C., Main K.M., Skakkebaek N.E.: Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocrinol.* 2009, 71, 459–465.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

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

WPŁYW ANDROGENÓW NA SKÓRĘ MĘŻCZYZN

EFFECT OF ANDROGENS ON THE MALE SKIN

Mariola Marchlewicz¹, Ewa Duchnik², Joanna Kruk³, Kamila Szumilas⁴

¹Zakład Dermatologii Estetycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ²Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ³Zakład Profilaktyki i Terapii Zajęciowej, Wydział Kultury Fizycznej i Promocji Zdrowia, Uniwersytet Szczeciński, ⁴Zakład Patologii Ogólnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Autor do korespondencji: Mariola Marchlewicz (mariola.marchlewicz@pum.edu.pl)

Mariola Marchlewicz – prof. dr hab. n. med., specjalista dermatologii i wenerologii. Zastępca Kierownika Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM) oraz Kierownik Zakładu Dermatologii Estetycznej Katedry i Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych PUM. Wcześniej długoletni nauczyciel akademicki Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii PUM. Współwykonawca projektów badawczych, pierwszy autor i współautor ok. 70 publikacji naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z badaniami nad czynnikami obniżającymi płodność mężczyzn oraz wpływającymi na morfologię i funkcję skóry.

Streszczenie

Skóra jest największym nienależącym do układu płciowego narządem, na który wywierają wpływ androgeny. W różnych populacjach komórek skóry stwierdzono ekspresję receptorów androgenowych. Skóra jednak nie tylko pozostaje pod wpływem tych hormonów, ale jest także ich źródłem. Zarówno komórki skóry, jak i jej przydatków wykazują bowiem aktywność enzymów niezbędnych do syntezy androgenów. Różnice w budowie ciała kobiet i mężczyzn dotyczą różnych narządów, w tym skóry, i zależą m.in. od proporcji między poziomem androgenów i estrogenów. Badania wykazały, że skóra mężczyzn jest grubsza, mniej wrażliwa, z bardziej nasilonym wydzielaniem łoju, w porównaniu do kobiet. Androgeny warunkują też inną podatność skóry mężczyzn na starzenie się, wysychanie, uszkodzenia mechaniczne i działanie preparatów pielęgnacyjnych. Hormony te wywierają także silny wpływ na mieszki włosowe, gruczoły łojowe i gruczoły potowe. Dojrzały mężczyźni mają ciemniejszą barwę skóry, grubszą skórę właściwą zawierającą więcej włókien kolagenowych, bardziej oporną na uszkodzenia mechaniczne, chemiczne i fizyczne, w porównaniu do kobiet. Z drugiej strony stwierdzono częstsze i o bardziej agresywnym przebiegu występowanie nowotworów skóry u mężczyzn niż u kobiet. Może to wynikać z występowania większych uszkodzeń DNA w keratynocytach pod wpływem promieniowania ultrafioletowego, wskutek niższej aktywności niektórych enzymów antyoksydacyjnych zależnych od estrogenów. Skóra mężczyzn zawiera mniej receptorów niż skóra kobiet, co czyni ją mniej wrażliwą na bodźce takie jak temperatura, dotyk, klucie. Według niektórych autorów, androgeny mogą wywierać efekt immunosupresyjny poprzez hamowanie namnażania limfocytów i syntezy przeciwciał. Z jednej strony może to sprzyjać występowaniu schorzeń infekcyjnych skóry u mężczyzn, z drugiej strony choroby autoimmunologiczne mogą u nich występować rzadziej. Synteza androgenów w skórze może odpowiadać za rozwój chorób takich jak: łojotok, łysienie androgenowe, trądzik. 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.

słowa kluczowe: androgeny, estrogeny, bariera naskórkowa, łysienie androgenowe, trądzik, gojenie ran, nowotwory skóry

Abstract

The skin is the largest nonreproductive target tissue in which androgens play important role. The majority of the skin cells demonstrate an expression of androgen receptors. The skin is not only under the influence of sex hormones, but is also an organ of their secretion. The skin and its appendages demonstrate the activity of enzymes essential to the synthesis of androgens. Differences between female and male body concern different organs and depend among others on the proportion of androgen and oestrogen levels. Studies have shown that men's skin is thicker, less sensitive with the more intense sebum secretion compared to women. Androgens determine the various susceptibility of the skin of men to ageing, drying, mechanical damages and the effect of cosmetic preparations. These hormones also exert the strong impact on hair follicles, sebaceous and sweat glands. Mature men have darker skin with thicker dermis containing more

collagen fibers, more resistant skin to mechanical, chemical and physical properties compared to women. On the other hand, it was found more frequent and more aggressive course of skin cancers in men than in women which could be due to the presence of large DNA damage keratinocytes under the influence of ultraviolet radiation and the lower activity of some estrogen-dependent antioxidant enzymes. The skin of men contains less sensory receptors than the skin of women, making it less sensitive to stimuli such as temperature, touch and pricking. According to some authors, androgens may exert immunosuppressive effect by inhibiting the proliferation of lymphocytes and antibody synthesis. On the one hand it can promote the occurrence of infections of the skin in men, on the other hand, autoimmune diseases may occur less frequently. Androgen synthesis in the skin may be responsible for the development of diseases such as seborrhea, androgenetic alopecia, acne. During aging, the change in the level of circulating androgens can modify not only the morphology but also crucial functions of the skin as the homeostasis of the epidermal barrier and the wound healing, functioning of sebaceous glands and the growth of hair.

key words: androgens, estrogens, epidermal barrier, androgenetic alopecia, acne, wound healing, skin neoplasia

■ Skróty / Abbreviations

AGA – łysienie androgenowe, łysienie typu męskiego (ang. *androgenetic alopecia*), AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*), ARKO – myszy pozbawione receptora androgenowego (ang. *androgen receptor knockout mice*), BCC – rak podstawniokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma*), DHEA – dehydroepiandrosteron (ang. *dehydroepiandrosterone*), DHEA-S – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulphate*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), DPC – komórki brodawki włosa (ang. *dermal papilla cells*), ER α – receptor estrogenowy α (ang. *estrogen receptor α*), ER β – receptor estrogenowy β (ang. *estrogen receptor β*), FGFR2 – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. *fibroblast growth factor receptor 2*), HSP27 – białko szoku termicznego 27 (ang. *heat shock protein 27*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*), IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*), IL-10 – interleukina 10 (ang. *interleukin 10*), MM – czerniak złośliwy (ang. *melanoma malignum*), MMP – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase*), MMP-1 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 1 (ang. *matrix metalloproteinase 1*), MMP-2 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 2 (ang. *matrix metalloproteinase 2*), MMP-9 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (ang. *matrix metalloproteinase 9*), MMP-13 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 13 (ang. *matrix metalloproteinase 13*), NF κ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B (ang. *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*), NMSC – nieczerniakowy rak skóry (ang. *nonmelanoma skin cancer*), p38 α – jedna z serynowo-treoninowych kinaz białkowych z rodziny MAPK (ang. *proline-directed serine/threonine MAP kinase*), PGD2 – prostaglandyna D2 (ang. *prostaglandin D2*), PPAR – receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*), SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), SCF – czynnik wzrostu komórek macierzystych, ligand receptora c-kit (ang. *stem cell factor*), SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*), T – testosteron (ang. *testosterone*), TEWL – przeznaskórkowa utrata wody (ang. *transepidermal water loss*), TGF- β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β*), TNF- α – czynnik martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor α*), UV – promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet radiation*), UVB – promieniowanie ultrafioletowe typu B (ang. *ultraviolet radiation type B*)

Skóra, jako największy narząd ciała, który ma stały kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, stanowi podstawową barierę ochronną pomiędzy organizmem a jego otoczeniem. Wiele jej fizjologicznych funkcji regulują steroidy płciowe, oddziałując na naskórek, gruczoły łojowe, potowe, włosy, skórę właściwą i naczynia krwionośne (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Inoue i wsp., 2012; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Hormony płciowe wpływają też na funkcję lokalnego układu immunologicznego, podatność skóry na zakażenia i potencjał do gojenia (Chen i wsp., 2010; Słominski i wsp., 2013). Problemy diagnostyczne w niektórych schorzeniach dermatologicznych mogą wynikać z faktu, że na skórę oddziałują zarówno steroidy krążące we krwi, jak i syntetyzowane lokalnie (Inoue i wsp., 2012; Lai i wsp., 2012; Yip i wsp., 2011). Komórki skóry i przydatków (mieszki włosowe, gruczoły łojowe i potowe) wyposażone są bowiem w enzymy szlaku steroidogenezy, co umożliwia syntezę hormonów płciowych, androgenów zarówno *de novo*, jak i konwersję testosteronu (T, ang. *testosterone*) przy udziale 5 α -reduktazy do dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*) oraz aromatyzację T do estradiolu, dzięki aktywności aromatazy cytochromu

P450 (Inoue i wsp., 2012; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). W komórkach organizmu stwierdzono ekspresję różnych izoform 5 α -reduktazy: typ I występuje w sebocytach, keratynocytach, fibroblastach skóry; typ II w pęcherzykach nasiennych, najądrzu, prostatie, pochewce wewnętrznej mieszków włosowych oraz w fibroblastach skóry okolic płciowych, po okresie pokwitania; ostatnio wykryto też typ III 5 α -reduktazy w komórkach raka prostaty i w sebocytach (Lai i wsp., 2012).

Swój efekt biologiczny androgeny wywierają poprzez receptory androgenowe (AR, ang. *androgen receptor*). Zdolność do ekspresji AR ma większość komórek skóry, np. keratynocyty naskórka oraz mieszków włosowych, sebocyty, komórki gruczołów potowych, fibroblasty skóry właściwej, komórki śródbłónka i melanocyty okolic płciowych (Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Słominski i wsp., 2013). Gen receptora androgenowego zlokalizowany jest w ramieniu długim chromosomu X (locus: Xq11-Xq12), dlatego u mężczyzn występuje jedna kopia tego genu (Lai i wsp., 2012; Westgate i wsp., 2013). Receptory androgenowe należą do nadrodziny jądrowych czynników transkrypcyjnych, zależnych od liganda. Ligandami dla AR

są m.in. testosteron i dihydrotestosteron¹, przy czym DHT wykazuje 3–10-krotnie wyższe powinowactwo do receptora. W cytoplazmie AR wiąże się z różnymi koregulatorami. Po związaniu z ligandem AR oddysocjowuje i w jądrze łączy się z elementem odpowiedzi androgenowej w regionie promotora genów regulowanych przez androgeny (Bilińska i wsp., 2013; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009).

Wśród steroidów płciowych androgeny odgrywają zasadniczą rolę nie tylko w regulowaniu morfologii i fizjologii skóry i jej przydatków, ale także w patogenezie pewnych schorzeń u kobiet i u mężczyzn, takich jak np.: łojotok, trądzik, hirsutyzm, łysienie androgenowe (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). W trakcie procesu starzenia mężczyzn zmiany w poziomie krążących androgenów mogą zmieniać morfologię oraz kluczowe funkcje skóry, jak homeostaza bariery naskórkowej, aktywność gruczołów łojowych, gojenie ran czy różnicowanie i wzrost włosów (Dao i Kazin, 2007).

Obecnie wzrosło zainteresowanie badaniem różnic w morfologii i funkcji skóry, w zależności od płci, zarówno w celu pogłębiania wiedzy o patogenezie chorób skóry i odkrywaniu skutecznych metod ich leczenia, jak i doboru odpowiednich preparatów do pielęgnacji i ochrony skóry mężczyzn. Najnowsze badania pozwalają na wykazanie pewnych zależnych od płci różnic w budowie histologicznej, fizjologii, immunologii skóry, regulacji hormonalnej, łącznie z faktem, że różnice te mają wpływ na obraz i przebieg chorób takich jak trądzik, łysienie, nowotwory skóry, choroby o podłożu autoimmunologicznym oraz na proces gojenia ran (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Oblong, 2012; Paes i wsp., 2009).

Różnice w morfologii i fizjologii skóry w zależności od płci

Ogólna budowa i funkcje skóry są bardzo podobne u obu płci. Istnieją jednak pewne różnice pomiędzy skórą kobiet i mężczyzn, które powinny być brane pod uwagę zarówno przez dermatologów podczas leczenia schorzeń skóry, jak i przy konsultowaniu problemów kosmetycznych. Skóra mężczyzn zawiera mniej receptorów niż skóra kobiet, co czyni ją mniej wrażliwą na bodźce takie jak temperatura, dotyk, kłucie (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Giacomoni i wsp., 2009; Luebberding i wsp., 2013; Oblong, 2012; Paes i wsp., 2009). Zróżnicowanie morfologiczne skóry pomiędzy obu płciami zostało ustalone m.in. w badaniach doświadczalnych. Stwierdzono w nich, że cała skóra (naskórek, skóra właściwa i tkanka podskórna) samców myszy jest o ok. 40% grubsza od skóry samic, przy czym skóra właściwa jest znacznie

grubsza (o ok. 190%), natomiast zdecydowanie cieńsze są naskórek i tkanka podskórna (Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Badania przeprowadzone na zwierzętach po gonadektomii wykazały, że w regulację grubości naskórka włączone są estrogeny, działające poprzez receptor estrogenowy α (ER α , ang. *estrogen receptor α*). Podawanie tym zwierzętom DHT i dehydroepiandrosteronu (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*) spowodowało natomiast zwiększenie grubości skóry właściwej zarówno u samic, jak i u samców (Azzi i wsp., 2005; Dao i Kazin, 2007).

Podobnie u ludzi, skóra jest grubsza u mężczyzn niż u kobiet, natomiast grubość tkanki podskórnej jest większa u kobiet (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). Pomiar grubości skóry właściwej i objętości włókien kolagenowych wskazują, że u mężczyzn są one znacznie grubsze niż u kobiet, przy czym u mężczyzn parametry te ulegają stopniowemu obniżaniu wraz z wiekiem (12.–93. r.ż.) (Chen i wsp., 2010). U kobiet natomiast grubość skóry utrzymuje się na stałym poziomie do piątej dekady życia, a potem w okresie menopauzy ulega zmniejszeniu (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Giacomoni i wsp., 2009; Gilliver i Ashcroft, 2007; Oblong, 2012). Istnieją jednak wątpliwości co do występowania u ludzi różnic w grubości naskórka zależnych od płci (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Oblong, 2012). Według niektórych autorów płęć ma (Chen i wsp., 2010), a według innych nie ma (Giacomoni i wsp., 2009) wpływu na grubość i masę warstwy rogowej naskórka, podobnie jak na jej uwodnienie i adhezję komórek.

Na temat różnic pomiędzy płciami w fizjologii skóry człowieka zostały opublikowane niejednoznaczne wyniki. Według niektórych autorów, zawartość lipidów powierzchniowych w naskórku jest istotnie wyższa w skórze mężczyzn (Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012). Według innych, nie obserwuje się różnic w całkowitej zawartości lipidów w naskórku, chociaż stwierdzono wyższą zawartość ceramidów w naskórku mężczyzn, w porównaniu do kobiet w tym samym wieku (Elsner, 2012; Dao i Kazin, 2007; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). Wykazano, że u mężczyzn aktywność gruczołów potowych podstawowa oraz stymulowana ciepłem jest znacznie większa, natomiast skłonność do rozszerzenia naczyń skóry jest większa u kobiet (Elsner, 2012). W niektórych badaniach stwierdzono, że mężczyźni mieli niższe pH naskórka (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Giacomoni i wsp., 2009; Kim i wsp., 2006; Luebberding i wsp., 2013) oraz że nawilżenie warstwy rogowej naskórka zależy od płci i wieku i jest większe u mężczyzn niż u kobiet w tym samym wieku (Liu i wsp., 2012; Luebberding i wsp., 2013), natomiast przeznaskórkowa utrata wody (TEWL, ang. *transepidermal water loss*) u mężczyzn poniżej 50. r.ż. jest niższa niż u kobiet (Luebberding i wsp., 2013). Inne badania nie wykazały istotnych różnic pomiędzy płciami w zakresie wartości pH powierzchni skóry, TEWL, nawilżenia warstwy rogowej naskórka lub ogólnej zawartości łoju – sebum

¹ Z receptorami androgenowymi wiąże się również z mniejszym powinowactwem tzw. słabe androgeny, np. DHEA i androstendion.

(Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Oblong, 2012; Shetage i wsp., 2014). Uważa się, że pH skóry wpływa na ochronną funkcję warstwy rogowej naskórka i na rozwój flory kolonizującej skórę (Youn i wsp., 2013). Najnowsze badania nie wykazały jednak różnic ilościowych i jakościowych flory bakteryjnej pomiędzy płciami (Hillion i wsp., 2013).

Dojrzałym mężczyźni mają zwykle ciemniejszy kolor skóry niż kobiety (Lewis, 2011; Oblong, 2012) oraz większą przepływ krwi przez skórę, natomiast mniejszą skłonność do rozszerzania się naczyń skóry pod wpływem ciepła (Elsner, 2012; Oblong, 2012).

Niektóre badania donoszą o zależności fizjologii bariery naskórkowej, odpowiadającej za wiele funkcji protekcyjnych pełnionych przez skórę, od steroidów płciowych oraz o różnicach w funkcjonowaniu tej bariery, w zależności od płci (Elsner, 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Mizukoshi i Akamatsu, 2013). Prawdopodobne jest, że hormony płciowe odgrywają również znaczącą rolę w rozwoju bariery naskórkowej oraz w jej regeneracji w przypadku uszkodzenia (Dao i Kazin, 2007; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Badania na zwierzętach wykazały wolniejszy rozwój tej bariery w skórze płodów szczurzych płci męskiej niż u płodów żeńskich. Stwierdzono, że podawanie ciężarnym samicom estrogenów przyspieszało rozwój bariery u płodów, zarówno w aspekcie morfologii, jak i funkcji. Podawanie DHT opóźniało natomiast jej formowanie. Dalsze badania wykazały, że wahania poziomu T modulują funkcję bariery w skórze myszy i ludzi. Wzrost stężenia T ma negatywny wpływ na homeostazę bariery naskórkowej. Udowodniono, że funkcja bariery mierzona jako TEWL pogarszała się pod wpływem suplementacji testosteronem kastrowanych samców myszy. Poprawiała się natomiast po podawaniu tym samcom antagonisty AR – flutamidu (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Również regeneracja uszkodzonej bariery może być przyspieszana przez zastosowanie estrogenów, a opóźniana przez podanie T. Podobny wpływ na funkcję bariery naskórkowej zaobserwowano u 58-letniego mężczyzny z hipogonadyzmem, po usunięciu przysadki (hypofizektomia), suplementowanego testosteronem (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Niektórzy autorzy nie stwierdzili jednak różnic w grubości warstwy rogowej naskórka, integralności bariery naskórkowej oraz jej regeneracji po uszkodzeniu (Oblong, 2012).

Wraz z postępowaniem procesu starzenia może dochodzić u mężczyzn do zaburzenia homeostazy bariery naskórkowej (Luebberding i wsp., 2013; Luebberding i wsp., 2014). Może to być następstwem zmniejszającej się ilości lipidów w warstwie rogowej naskórka i zaburzeń w lokalnej syntezie cholesterolu. W rezultacie skóra mężczyzn może stać się bardziej podatna na uszkodzenia mechaniczne i choroby infekcyjne. Jest to szczególnie zaznaczone w skórze mężczyzn z cechami uszkodzenia przewlekłą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV, ang. *ultraviolet radiation*), tzw. fotostarzenie (Makrantonaki i Zouboulis, 2009).

Skóra stanowi nie tylko mechaniczną, ale też czynnościową barierę ochronną, zabezpieczającą przed różnymi czynnikami patogennymi. Ochrona ta możliwa jest dzięki funkcji układu immunologicznego skóry (Slonimski i wsp., 2013; Tay i wsp., 2014). Wiele danych literaturowych, opisujących różnice w układzie immunologicznym między obu płciami, uwzględnia regulacyjny wpływ steroidów płciowych (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Gilliver, 2010). Obecność receptorów estrogenowych i androgenowych stwierdzono np. w limfocytach, komórkach dendrytycznych, makrofagach. Wpływ androgenów na odpowiedź immunologiczną nie został jednak w pełni wyjaśniony. Uważa się, że mają one tendencję do działania immunosupresyjnego, gdyż mogą ograniczać proliferację limfocytów i produkcję immunoglobulin, hamować syntezę czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor α*), tlenku azotu, jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (NF κ B, ang. *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*) i serynowo-treoninowej kinazy białkowej z rodziny MAPK – p38a, ang. *proline-directed serine/threonine MAP kinase* (Chen i wsp., 2010). Stwierdzono też u płci męskiej mniejszą aktywność fagocytarną makrofagów i neutrofilów oraz obniżoną efektywność komórek Langerhansa w prezentowaniu antygenów (Chen i wsp., 2010). Niektóre badania wykazały mniejsze zagęszczenie komórek Langerhansa w skórze samców myszy, w innych nie odnotowano jednak zależnych od płci różnic w zagęszczeniu i strukturze tych komórek w skórze myszy, świnek morskich, a także mężczyzn. Wykazano też, że podskórne lub zewnętrzne stosowanie testosteronu u wykastrowanych samców myszy znacznie zmniejszało liczbę komórek Langerhansa w skórze (Dao i Kazin, 2007). Badania doświadczalne wykazały, że swoista odpowiedź immunologiczna jest intensywniejsza u płci żeńskiej niż męskiej (Chen i wsp., 2010). Istnieją opinie, że estrogeny stymulują odpowiedź humoralną, a androgeny odpowiedź komórkową. W rezultacie, choroby autoimmunologiczne przebiegające z tworzeniem autooprzeciwiań występują częściej u kobiet (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Dao i Kazin, 2007), np. toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) stwierdza się w wieku reprodukcyjnym ok. 10–15-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007). U pacjentów z SLE wykazano niższe stężenie kortyzolu, progesteronu, 17-hydroksyprogesteronu, androstendionu, DHEA i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, ang. *dehydroepiandrosterone sulphate*). Uważa się, że mogło to być następstwem zaburzonego stosunku limfocytów Th17/Th1 (Slonimski i wsp., 2013). Twardzina układowa, w wieku rozrodczym, występuje ok. 15-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, dopiero po 50. r.ż. proporcja ta obniża się do 1,8:1. W przypadku tego schorzenia wykazano u pacjentów niższe stężenie DHEA w surowicy (Slonimski i wsp., 2013). Reumatoidalne zapalenie stawów dotyka kobiety poniżej 50. r.ż. z częstością ok. 5-krotnie większą niż mężczyzn, proporcja ta zmniejsza się u osób w wieku 60–70 lat do 2:1 (Dao i Kazin, 2007).

Badania doświadczalne wykazały różnice między płciami w ekspresji genów, interakcji pomiędzy genami a środowiskiem oraz w regulacji ekspresji genów (Chen i wsp., 2010; Oblong, 2012). Wykazano ponadto, że nasilenie związanego z wiekiem mitochondrialnego stresu oksydacyjnego jest zależne od płci. Mitochondria samic myszy wytwarzały o połowę mniej nadtlenku wodoru niż mitochondria samców. Stwierdzono w nich także wyższy poziom zredukowanego glutationu, podczas gdy u samców uszkodzenie mitochondrialnego DNA przez stres oksydacyjny było 4-krotnie bardziej nasilone. Uważa się, że wyższe poziomy estrogenu występujące u płci żeńskiej zwiększają ekspresję genów niektórych enzymów antyoksydacyjnych, takich jak peroksydaza glutationowa i dysmutaza ponadtlenkowa, co może zapewniać lepszą ochronę przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu (Chen i wsp., 2010; Oblong, 2012).

■ Wpływ androgenów na włosy

Wzrost włosów jest bardzo ważny dla zdrowia oraz dobrego samopoczucia zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Procesy wzrostu włosów i ich wymiany podlegają regulacji przez wiele hormonów, w tym androgeny, przy czym efekty ich działania różnią się w zależności od okolicy ciała (Al-Nuaimi i wsp., 2010; Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Inoue i wsp., 2012; Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Randall, 2008; Yip i wsp., 2011). Złożony i niejednoznaczny wpływ androgenów na mieszki włosowe i włosy określany jest mianem paradoksu biologicznego, gdyż jeden hormon oddziałując u tego samego osobnika na ten sam organ – mieszek włosowy, w pewnych miejscach nie wywiera żadnego wpływu, podczas gdy jednocześnie działa pobudzająco lub hamująco w innej części ciała (Inui i Itami, 2013; Randall, 2008; Randall, 2007). Androgeny obecne w wysokich, stwierdzanych u mężczyzn stężeniach stymulują wzrost włosów na twarzy, w okolicy nadłonowej, na klatce piersiowej, natomiast mieszki włosowe okolicy pachowej i dolnej okolicy łonowej powiększają się przy niższych, obecnych u kobiet, poziomach androgenów (Elsner, 2012; Randall, 2008). Z kolei hormony te mogą wywoływać łysienie skóry głowy lub nie mieć wpływu na włosy innych okolic ciała, jak np. brwi i rzęsy (Elsner, 2012; Inui i Itami, 2013; Randall, 2008). Poza tym mieszki włosowe różnią się wrażliwością i szybkością odpowiedzi na androgeny. Niektóre mieszki potrzebują lat na rozwinięcie pełnej odpowiedzi na te hormony, np. włosy na brodzie rosną bardzo szybko w okresie pokwitania i do połowy czwartej dekady życia, podczas gdy włosy terminalne zewnętrznego kanału słuchowego są widoczne wiele lat później. Z kolei proces łysienia w obrębie skóry głowy postępuje od osiągnięcia dojrzałości płciowej do starości. Innym przykładem zróżnicowanej reakcji włosów na androgeny jest odmienny wpływ na włosy brody i dołów pachowych. Mimo że w obu lokalizacjach rosną one szybko podczas pokwitania,

wzrost włosów brody pozostaje dynamiczny, podczas gdy w obrębie pach jest maksymalny w połowie trzeciej dekady życia, po czym zmniejsza się gwałtownie u obu płci. Jest to kolejny paradoks – mieszki włosowe w niektórych okolicach ciała przestają wykazywać odpowiedź na androgeny, podczas gdy w innych odpowiedź ta utrzymuje się lub nawet staje się bardziej nasiloną. Z kolei u mężczyzn wykastrowanych po okresie pokwitania ani wzrost włosów brody, ani wzór łysienia męskiego nie wracają do sytuacji sprzed pokwitania, co sugeruje, że zmieniona ekspresja niektórych genów nie wymaga androgenów dla podtrzymywania efektu (Randall, 2007).

Mieszki włosowe różnych regionów ciała człowieka są wrażliwe na androgeny dzięki aktywności 5 α -reduktazy typu I i II oraz ekspresji AR w komórkach brodawki włosa (Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Yip i wsp., 2011). Wydaje się, że aktywność 5 α -reduktazy typu I jest jednakowa w obrębie całej skóry głowy, podczas gdy aktywność 5 α -reduktazy typu II jest większa w mieszkach włosów w okolicach łysiejących oraz w okolicy skóry brody u mężczyzn (Inui i Itami, 2013). Aktywność obu typów 5 α -reduktazy w mieszkach włosów okolicy czołowej jest u mężczyzn ok. 3-krotnie wyższa niż u kobiet (Inui i Itami, 2013).

Ciągle jeszcze trwają badania ekspresji AR w różnych populacjach komórek włosów, zmierzające do wyjaśnienia oddziaływania tych hormonów na włosy. Badania z ostatnich lat wskazują, że ekspresja AR nie występuje w nabłonkowych komórkach pochewki zewnętrznej włosa i cebulki włosa oraz regionie wybrzuszenia (ang. *bulge*), zawierającym komórki macierzyste (Inui i Itami, 2013). Rozważa się możliwość ekspresji AR w komórkach nabłonkowych włosów, ale tylko specyficznych części ciała lub w przypadku pewnych schorzeń włosów (Inui i Itami, 2013). Potwierdzono natomiast ekspresję AR w komórkach brodawki włosa (DPC, ang. *dermal papilla cells*), wywodzących się z mezenchymy (Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Yip i wsp., 2011). Badania z zastosowaniem technik biologii molekularnej wykazały, że ekspresja AR jest znacznie wyższa w komórkach brodawki włosów brody oraz okolic podlegających łysieniu androgenowemu niż w komórkach niełysiejącej skóry okolicy potylicznej (Inui i Itami, 2013; Randall, 2007; Słominski i wsp., 2013; Westagata i wsp., 2013). Wykazano też znacznie większą (o ok. 40%) ekspresję AR w mieszkach włosów okolicy czołowej u mężczyzn, w porównaniu do kobiet (Inui i Itami, 2013; Westagata i wsp., 2013). U mężczyzn z dysfunkcją AR występują znacznie grubsze włosy niż u zdrowych (Lai i wsp., 2012; Yip i wsp., 2011).

■ Łysienie androgenowe

Łysienie jest zaburzeniem równowagi między utratą włosów a ich odrostem. Nadmierna utrata włosów jest jednym z najważniejszych i najczęściej spotykanych zagadnień klinicznych dotyczących włosów w praktyce

dermatologicznej. Łysienie typu męskiego, androgenowe (AGA, ang. *androgenetic alopecia*) dotyczy ok. 50% mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku 40–50 lat. Decydujące znaczenie w patogenezie tego schorzenia mają czynniki genetyczne i hormonalne – androgeny: testosteron, dihydrotestosteron (Lai i wsp., 2012; Slominski i wsp., 2013; Westgate i wsp., 2013; Yip i wsp., 2011).

Obraz kliniczny polega na utracie włosów początkowo w okolicy czołowej, a następnie w obrębie szczytu głowy (Dao i Kazin, 2007; Otberg i wsp., 2007; Westgate i wsp., 2013; Yip i wsp., 2011). Najczęściej stwierdzanym w trichogramie² zaburzeniem jest zwiększenie ilości włosów znajdujących się w fazie telogenu³, co koreluje z miniaturyzacją mieszków włosowych. Komórki brodawek włosów w okolicy potylicy nie posiadają AR i w tej okolicy nie występuje łysienie androgenowe (Slominski i wsp., 2013).

Mechanizm łysienia typu męskiego nie jest łatwy do wyjaśnienia, wydaje się bowiem, że wzrost włosów na głowie nie wymaga obecności AR (Dao i Kazin, 2007). Z drugiej strony, rolę androgenów działających poprzez AR w łysieniu mogą potwierdzać następujące fakty: 1) łysienie nie występuje u osób z brakiem funkcjonalnego AR, np. u pacjentów z zespołem niewrażliwości na androgeny; 2) ekspresja AR w skórze pacjentów z AGA w okolicach czołowej i czubka głowy, a nie okolicy ciemieniowej i potylicznej (Lai i wsp., 2012). Za przyczynę łysienia u mężczyzn przyjmuje się również wpływ czynników środowiskowych, wiek pacjenta, a przede wszystkim predyspozycje genetyczne (Yip i wsp., 2011). Pierwsze doniesienia dotyczące podłoża genetycznego schorzenia, potwierdzone w późniejszych badaniach, wskazywały na znaczenie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w eksonie 1 genu kodującego AR (Hillmer i wsp., 2008; Lai i wsp., 2012; Richards i wsp., 2008; Yip i wsp., 2011).

Uważa się, że w AGA dochodzi, w obrębie mieszków włosowych, do zmiany interakcji między komórkami łącznotkankowej brodawki a keratynocytami. Kompleks androgeny-AR ma wpływ na syntezę w komórkach brodawki włosów czynników, które regulują zarówno funkcję tych komórek na drodze autokrynnej, jak i funkcję komórek nabłonkowych mieszków na drodze parakrynnej, np. poprzez: insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , ang. *transforming growth factor β*), interleukinę 6 – IL-6, ang. *interleukin 6* (Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Randall, 2008; Randall i wsp., 2008). W oddziaływanie androgenów na mieszki włosów włączony jest również kompleks receptor c-kit oraz jego ligand – czynnik wzrostu komórek macierzystych (SCF, ang. *stem cell factor*). Zarówno SCF, jak i jej powierzchniowy receptor c-kit są niezbędne do wywołania migracji komórek linii melanocytarnej z grzebieni neuroektodermalnych do rozwijających się mysich mieszków

włosowych (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). U szczurów system c-kit-SCF jest również włączony w cykl wzrostu mieszków włosowych oraz utrzymanie zabarwienia włosów po urodzeniu (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Przeciwciała anty c-kit hamują pigmentację włosów myszy, promują apoptozę melanocytów mieszkowych i uniemożliwiają regenerację mieszków włosowych w następnej fazie anagenu⁴ (Randall i wsp., 2008). Sugeruje to, że w AGA androgeny, poprzez AR podlegający ekspresji w komórkach brodawki włosa, zmniejszają pigmentację włosów, zmniejszając w nich ekspresję SCF (Randall, 2008).

Ponadto, androgeny wpływają na zmianę w komórkach brodawki transkrypcji genów, które regulują cykl wzrostu włosów (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Odpowiadają za zmniejszenie liczby komórek w mieszk włosa, gdyż wysokie poziomy T i DHT indukują apoptozę komórek brodawki włosa, wywołują zmniejszenie ekspresji białka Bcl-2, co prowadzi do zwiększenia proporcji Bax/Bcl-2⁵ (Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Slominski i wsp., 2013). Stwierdzana jest również utrata właściwości proliferacyjnych DPC, przejawiająca się zmniejszoną ekspresją antygenu jądrowego komórek proliferujących i Bmi-1, regulującego cykl komórkowy i starzenie się komórek. Wykazano też więcej uszkodzeń DNA, zwiększoną jądrową ekspresję markerów stresu oksydacyjnego, obejmujących białko szoku termicznego 27 (HSP27, ang. *heat shock protein 27*), dysmutazę ponadtlenkową, katalazę, kinazy ATM⁶ i ATR⁷ (Baththa i wsp., 2008; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). W konsekwencji następuje skrócenie fazy anagenu i zmniejszenie objętości mieszków z powodu redukcji liczby komórek. Zmienia się zarówno aktywność komórek brodawki włosa, jak i keratynocytów oraz melanocytów. Prowadzi to do przekształcenia mieszków włosów ostatecznych do formy mieszków włosów pierwotnych (meszkowych) i tworzenia włosów krótszych, cieńszych i odbarwionych (Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Yip i wsp., 2011). Synteza melaniny mieszkowej jest bowiem, w przeciwieństwie do naskórkowej, cykliczna i ściśle skorelowana z fazą anagenu (Randall, 2007).

Wiedza o tym, że sygnały przekazywane przez androgeny są odbierane przez DPC i przekazywane do mieszków włosowych przez sygnały parakrynne, takie jak czynniki wzrostu, może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne, a także wyjaśniać mechanizmy działania leków już stosowanych. Wykazano np., że skuteczność inhibitora 5 α -reduktazy, finasterydu, wynika

² Mikroskopowe badanie włosów umożliwiające ocenę korzeni włosów w celu określenia mechanizmu łysienia.

³ Ostatnia faza cyklu wzrostu włosa, faza spoczynkowa, włos jest wypychany z mieszków włosowego i wypada.

⁴ Pierwsza faza cyklu wzrostu włosa, faza aktywnego wzrostu, włos wydłuża się dzięki podziałowi komórek.

⁵ Białka należące do heterogennej grupy białek regulujących wewnątrz-pochodny szlak apoptozy i wchodzące w skład megakanalu zlokalizowanego w zewnętrznej błonie mitochondrialnej; stosunek białek proapoptycznych (np. Bax) do białek zapobiegających procesowi apoptozy (np. Bcl-2) decyduje o uwalnianiu z mitochondriów cytochromu c oraz białkowego czynnika indukującego apoptozę (ang. *apoptosis inducing factor*).

⁶ Kinaza białkowa zbliżona do kinazy fosfatydyl-3-inozytolu, aktywowana podwójnym pęknięciem nici DNA (ang. *ataxia telangiectasia mutated*).

⁷ Kinaza białkowa zbliżona do kinazy fosfatydyl-3-inozytolu, aktywowana przetrwałymi pojedynczymi pęknięciami nici DNA (ang. *ataxia telangiectasia mutated and Rad3-related*).

dotatkowo z jego wpływu na zwiększenie ekspresji IGF-1 w obrębie DPC, co potwierdza znaczenie brodawki w produkcji czynników parakrynych. Badania pozwoliły też zidentyfikować w komórkach mieszków włosów kanały potasowe, które mogą być otwierane przez minoksydyl⁸. Wyjaśnia to nieznany uprzednio mechanizm stymulacji mieszków włosowych przez ten lek, pomimo jego stosowania w tym celu od ponad 20 lat (*Lai i wsp.*, 2012; *Randall*, 2008). Wykazano również, że minoksydyl obniża syntezę prostaglandyny D2 (PGD2, ang. *prostaglandin D2*), której zwiększone stężenie w mieszkach włosów wydaje się być ważną przyczyną AGA. Ekspresja genu syntazy prostaglandyny PGD2 jest androgeno-zależna, co może dodatkowo tłumaczyć udział androgenów i ich receptorów w rozwoju AGA (*Lai i wsp.*, 2012).

Wpływ androgenów na gruczoły łojowe – etiopatogeneza trądziku

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że samce myszy mają gruczoły łojowe o 45% większe niż samice. Usunięcie gonad samcom myszy powodowało zmniejszenie o 46% rozmiarów gruczołów łojowych. Ekspresję AR wykazano niemal wyłącznie w jądrach sebocytów u samców myszy, nie występowała natomiast w cytoplazmie i jądrach sebocytów samic (*Dao i Kazin*, 2007).

Badania u ludzi wykazały, że wydzielanie łoju zmienia się w zależności od wieku, jest duże u noworodków, obniża się w ciągu pierwszych lat życia, po czym wzrasta gwałtownie w okresie pokwitania. U dojrzałych mężczyzn wydzielanie łoju na twarzy jest istotnie (4-krotnie) wyższe niż u kobiet, a następnie, wraz z wiekiem, zmniejsza się powoli (*Elsner*, 2012; *Kim i wsp.*, 2013; *Mizukoshi i Akamatsu*, 2013; *Oblong*, 2012) lub utrzymuje się na stałym poziomie (*Luebberding i wsp.*, 2014; *Luebberding i wsp.*, 2013). Wraz z procesem starzenia dochodzi do zmian w morfologii i w funkcji komórek gruczołów łojowych, ich liczba pozostaje taka sama, lecz zmniejsza się ich wielkość i aktywność wydzielnicza, co skutkuje zmniejszeniem ilości lipidów na powierzchni skóry i jej suchością (*Makrantonaki i Zouboulis*, 2009).

Badanie obejmujące ponad 900 mężczyzn potwierdziło związek między intensywnością wydzielania łoju a nasileniem zmian w trądziku pospolitym (*Choi i wsp.*, 2013). Wykazano, że wysoki poziom T we krwi koreluje z dużą aktywnością gruczołów łojowych i występowaniem chorób na tle łojotoku (*Lai i wsp.*, 2012; *Slominski i wsp.*, 2013). W sebocytach testosteron jest konwertowany do DHT przez 5 α -reduktazę typu I i III (*Lai i wsp.*, 2012). Ponieważ jednak inhibitory 5 α -reduktazy typu I nie redukują znacząco produkcji łoju, uważa się, że być może: 1) nie blokują całkowicie powstawania DHT, 2) sebocyty ulegają pobudzeniu nawet przez śladowe ilości DHT, 3) główną rolę w powstawaniu

DHT odgrywa tutaj 5 α -reduktaza typu III, 4) to testosteron jest głównym stymulatorem produkcji łoju (*Lai i wsp.*, 2012; *Slominski i wsp.*, 2013). Dodatkowo, oprócz androgenów, na AR w komórkach gruczołów łojowych mogą mieć wpływ AR-koreulatory, takie jak np. IGF-1 lub kwas linolowy, który działa jako ligand receptorów aktywujących proliferatorami peroksysomów – PPAR; ang. *peroxisome proliferator-activated receptors* (*Lai i wsp.*, 2012, *Slominski i wsp.*, 2013). Ligandy PPAR regulują wiele genów metabolizmu lipidów w mitochondriach, peroksysomach i mikrosomach sebocytów. W ludzkich sebocytach kombinacja T i kwasu linolowego wykazuje synergistyczny wpływ na syntezę DHT i lipidów łoju (*Makrantonaki i Zouboulis*, 2009; *Slominski i wsp.*, 2013). Wiadomo obecnie, że hormony płciowe są syntetyzowane w wielu komórkach ludzkiej skóry (np. sebocytach) z różną intensywnością, zależną od ekspresji enzymów biorących udział w ich produkcji. Nie wiadomo jednak, czy istnieje różnica zależna od płci, w ekspresji receptorów dla hormonów płciowych w komórkach ludzkich gruczołów łojowych (*Makrantonaki i Zouboulis*, 2009).

Uważa się, że trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris*) jest chorobą występującą u predysponowanych genetycznie osób z nadmierną produkcją łoju (łojotok) w następstwie wzmożonej reaktywności komórek gruczołów łojowych (sebocytów) na androgeny. W trądziku dochodzi też do wzmożonego rogowacenia ujędrnienia mieszków włosowych oraz powstania odpowiedzi zapalnej wobec rozwijającej się w przewodach mieszkowych beztlenowej bakterii *Propionibacterium acnes*.

Mechanizm, przez który androgeny i ich receptory regulują aktywność sebocytów w przebiegu trądziku pospolitego, nie został jednak jeszcze dokładnie wyjaśniony. Być może androgeny: 1) zwiększają aktywność receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2, ang. *fibroblast growth factor receptor 2*), który jest bardzo ważny dla rozwoju i homeostazy gruczołów łojowych, 2) zwiększają lipogenezę w sebocytach i 3) wpływają na rozwój trądziku poprzez interakcję z IGF-1. Działanie IGF-1 jest wielokierunkowe: 1) stymuluje syntezę androgenów i 2) aktywność 5 α -reduktazy w skórze, 3) moduluje aktywność AR i 4) stymuluje lipogenezę w sebocytach. Dodatkowo androgeny i AR mogą też nasilać proces zapalny, wywołując powstawanie zmian trądzikowych i ich progresję (*Lai i wsp.*, 2012).

Nieznane pozostaje znaczenie różnic w nawykach żywieniowych (wpływające np. na poziom kwasu linolowego) oraz istnienie różnic pomiędzy obu płciami w ekspresji receptorów PPAR. Być może w przyszłości w terapii trądziku znajdzie zastosowanie lokalne modulowanie PPAR.

Udział hormonów płciowych w gojeniu ran u ludzi

Gojenie ran jest złożonym procesem, który obejmuje szereg nakładających się zdarzeń, jak zapalenie, ziarninowanie i remodelowanie blizny. Po powstaniu uszkodzenia

⁸ Lek będący pochodną pirymidyny o silnym działaniu hipotensyjnym.

do obszaru zranienia migrują neutrofile i makrofagi, które usuwają uszkodzone komórki i obce cząsteczki. Komórki śródbłona wytwarzają nowe naczynia, a fibroblasty produkują elementy substancji międzykomórkowej. Niektóre z fibroblastów różnicują się w miofibroblasty obkurczające ranę. Jednocześnie ma miejsce proliferacja keratynocytów w celu odtworzenia naskórka (Roman-Souza i wsp., 2014).

Stwierdzono, że AR ulegają ekspresji w keratynocytach ograniczających ranę, infiltrujących ranę komórkach, uczestniczących w zapaleniu oraz fibroblastach skóry właściwej. Badania wykazały, że androgeny działają jako inhibitory gojenia i mogą opóźniać regenerację tkanki po uszkodzeniu. W badaniach *in vivo* wykazano, że proces gojenia ran przebiega zdecydowanie wolniej u starszych mężczyzn niż u kobiet w tym samym wieku (Dao i Kazin, 2007; Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). Dihydrotestosteron wywiera, według niektórych autorów, silniejszy od T efekt hamujący gojenie ran (Dao i Kazin, 2007; Gilliver i wsp., 2010; Gilliver i wsp., 2009; Gilliver i Ashcroft, 2007; Oblong, 2012). Stymuluje on ekspresję β -kateniny⁹, która jest głównym inhibitorem gojenia, opóźnia migrację komórek naskórka, przez co może hamować reepitelializację (Gilliver i wsp., 2009). Przyspieszone gojenie ran, szybszą regenerację naskórka, mniejsze nasilenie reakcji zapalnej (obniżenie ekspresji TNF- α), zwiększone odkładanie kolagenu zaobserwowano u samców myszy pozbawionych receptora androgenowego (ARKO, ang. *androgen receptor knockout mice*) oraz po kastracji samców myszy lub w przypadku blokady AR flutamidem (Gilliver i wsp., 2010; Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012). Zaobserwowane u kastrowanych szczurów zwiększone gromadzenie kolagenu typu I i fibronektyny, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, było związane z obniżeniem poziomu kluczowych enzymów katabolizujących kolagen i uczestniczących w procesie degradacji macierzy, jak metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *matrix metalloproteinase*): MMP-1, MMP-2, MMP-9 oraz MMP-13 (Gilliver i wsp., 2009; Makrantonaki i Zouboulis, 2009).

Obserwowane u mężczyzn, związane z wiekiem, dłuższe gojenie ran niż u kobiet jest prawdopodobnie spowodowane nadmierną aktywnością proteolityczną enzymów, obniżeniem odpowiedzi przeciwzapalnej i akumulacji nowo odtwarzanej substancji międzykomórkowej. Płeć męska jest uważana za czynnik ryzyka nieprawidłowego gojenia się ran skóry u osób starszych (Dao i Kazin, 2007; Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). O ile androgeny wykazują negatywny wpływ na gojenie ran skóry, o tyle przyspieszają gojenie ran błon śluzowych u mężczyzn, być może z powodu mniejszej liczby neutrofilów

i makrofagów, lepszego unaczynienia błon śluzowych i szybszej wymiany nabłonka (Lai i wsp., 2012).

Wpływ hormonów płciowych na występowanie i przebieg nowotworów skóry

Do głównych typów nowotworów skóry należą rak płaskonabłonkowy (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*) i rak podstawnkomórkowy (BCC, ang. *basal cell carcinoma*), określane jako niebędące czerniakami nowotwory skóry (NMSC, ang. *nonmelanoma skin cancer*). Raki skóry (NMSC) oraz czerniak złośliwy (MM, ang. *melanoma malignum*) są jednymi z częściej występujących nowotworów wśród osób rasy kaukaskiej (Bastian, 2014; Dubas i Ingraffea, 2013; Ingraffea, 2013; Lee i wsp., 2014). Obecnie obserwuje się wzrastającą częstość ich występowania (Burns i wsp., 2013; Dubas i Ingraffea, 2013). W kilku badaniach wykazano, że BCC i SCC występują częściej u mężczyzn niż u kobiet, u których nowotwory te są też wcześniej diagnozowane (Burns i wsp., 2013; Dao i Kazin, 2007; Lee i wsp., 2014; Oblong, 2012). Inne badania nie potwierdziły jednak przewagi zachorowalności mężczyzn (Dao i Kazin, 2007). Stwierdzono różnicę w lokalizacji nowotworów skóry pomiędzy obu płciami, np. BCC stwierdzano częściej na skórze uszu i głowy u mężczyzn, a u kobiet na twarzy i kończynach dolnych. U kobiet częściej występowała odmiana twardzinopodobna (Dao i Kazin, 2007) oraz powierzchowna BCC (Lee i wsp., 2014).

Badania na zwierzętach wykazały, że u myszy poddawanych ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe typu B (UVB, ang. *ultraviolet radiation type B*) w celu wywołania raków skóry u osobników męskich guzy pojawiały się wcześniej, miały większe rozmiary i większą złośliwość. Formowanie guza było bardziej zależne od stopnia oksydacyjnego uszkodzenia DNA i zdolności antyoksydacyjnych niż od odpowiedzi zapalnej (Burns i wsp., 2013; Chen i wsp., 2010). Wykazano u myszy, że 17 β -estradiol hamował wywołaną przez UVB immunosupresję i obniżał stężenie we krwi interleukiny 10 (IL-10, ang. *interleukin 10*), która może być uznawana za ważny genetycznie uwarunkowany czynnik ryzyka rozwoju raków skóry (Oblong, 2012).

Wykazano, że immunosupresję w skórze mężczyzn, wynikającą m.in. z osłabienia funkcji komórek Langerhansa, wywołują trzykrotnie niższe dawki promieniowania UV niż u kobiet, co może chociaż częściowo tłumaczyć częstsze występowanie u mężczyzn raków skóry i większą śmiertelność z ich powodu (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Ianacome i wsp., 2014; Oblong, 2012).

Badania wskazały też, że czerniak złośliwy występuje częściej u mężczyzn (Little i Eide, 2012) oraz że wraz z wiekiem wzrasta predyspozycja mężczyzn do rozwoju czerniaka. Pomiędzy 60. a 79. r.ż. mężczyźni wykazują 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju czerniaka, w porównaniu z kobietami. Płeć jest również czynnikiem prognostycznym w czerniaku skóry, przy czym

⁹ Białko biorące udział w tworzeniu połączeń międzykomórkowych; w gonadzie męskiej odpowiada za przyleganie komórek germinalnych do komórek Sertoliego.

kobiety mają lepsze rokowanie w porównaniu z mężczyznami (Chen i wsp., 2010; Oblong, 2012). Na podstawie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego badań poszukujących związków między płcią a głębokością nacieku czerniaka wykazano sprzeczne wyniki. W jednym z badań nie znaleziono powiązań pomiędzy płcią a prognozą w czerniakach naciekających w głąb skóry, podczas gdy inne badania wykazały, że mężczyźni mieli gorsze prognozy co do przeżycia w porównaniu z kobietami, u których występował czerniak o takiej samej głębokości nacieku. Ponadto, mężczyźni z zajęтым węzłem chłonny wartowniczym również mieli gorsze rokowanie niż kobiety w takiej samej sytuacji (Dao i Kazin, 2007). Badanie prospektywne z udziałem 1829 pacjentów w wieku 18–70 lat z czerniakiem o nacieku przekraczającym 1 mm wg skali Breslowa¹⁰, których leczono poprzez wycięcie z szerokim marginesem tkanek i biopsją węzła wartowniczego, wykazało, że płeć męska wiąże się ze skłonnością do głębszego nacieku i tworzenia formy wrzodziejacej czerniaka (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007).

Wykazano, że obecność aktywnego receptora estrogenowego β (ER β , *estrogen receptor β*) chroni przed formowaniem guzów nowotworowych skóry, ponieważ redukuje niekontrolowaną proliferację komórek i zwiększa ich aktywność apoptotyczną (Cho i wsp., 2010; Folkerd i Dowsett, 2010). Receptor estrogenowy beta okazał się być dominującym ER w zmianach melanocytarnych, co sugeruje, że estrogeny i estrogeno-podobne ligandy odgrywają rolę w fizjologii melanocytów właśnie poprzez ten receptor (Cho i wsp., 2010; de Giorgi i wsp., 2011a i b; de Giorgi i wsp., 2013). Zmniejszenie ekspresji ER β zaobserwowano w zmianach o charakterze MM, w porównaniu do ekspresji w otaczającej zdrowej skórze. Grubość guza MM korelowała pozytywnie z utratą ekspresji ER β (de Giorgi i wsp., 2013). U mężczyzn ekspresja ER β w komórkach czerniaka była znacznie niższa niż u kobiet przed okresem menopauzy. Może to być jedną z przyczyn lepszego rokowania w przypadku MM u kobiet, w porównaniu do mężczyzn (de Giorgi i wsp., 2013).

Prospektywne badania niemal 26 000 mężczyzn w USA w latach 2000–2010 wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na czerniaka w przypadku stosowania przez nich sildenafilu (Li i wsp., 2014).

■ Jakość życia – w zależności od płci

Płeć może mieć też wpływ na odczucia pacjenta w przypadku choroby dermatologicznej, przy czym liczba skarg nie koreluje bezpośrednio z jakością życia. Na różnice pomiędzy obu płciami w sposobach radzenia sobie z chorobą mają wpływ zarówno oczekiwania kulturowe, jak i środowisko. W przypadku łuszczycy mężczyźni częściej niż kobiety mogą obawiać się utraty pracy z powodu

korzystania z częstych zwolnień lekarskich, ale z kolei kobiety z łuszczycą doświadczają większego napiętnowania niż mężczyźni (Dao i Kazin, 2007). Autorzy donoszą (Dao i Kazin, 2007), że w innym badaniu u zdrowych ochotników zauważono, że kobiety częściej zgłaszają subiektywne odczucie suchości skóry niż mężczyźni, pomimo iż nie znaleziono żadnych klinicznych różnic w jakichkolwiek wykonanych pomiarach. Widoczne na skórze zmiany w przebiegu atopowego zapalenia skóry pogarszały jakość życia w zdecydowanie większym stopniu u kobiet niż u mężczyzn. Większa wrażliwość na chorobę może w większym stopniu obniżać jakość życia u kobiet niż u mężczyzn. Być może dlatego kobiety z nowotworami skóry wydają się być wcześniej diagnozowane i leczone. Mają zatem lepsze prognozy co do wyleczenia i przeżycia, w porównaniu z mężczyznami.

Mężczyźni częściej wykonują pracę zawodową na wolnym powietrzu i dlatego mogą być bardziej narażeni na niekorzystne warunki środowiska oraz wysokie lub niskie temperatury, wilgotność, zanieczyszczenia, a także ekspozycję na UV (Elsner, 2012). Jednocześnie u mężczyzn rzadziej występuje odczucie skóry wrażliwej. Mężczyźni o wiele rzadziej stosują preparaty fotoprotekcyjne, rzadziej obserwują swoją skórę w celu wykrywania zmian, podejrzanych o proces nowotworowy. Dlatego ważne wydaje się propagowanie wśród mężczyzn wiedzy, odnośnie negatywnego wpływu UV na skórę oraz potrzeby obserwowania skóry w celu wczesnego wykrywania nowotworów (Elsner, 2012; Iancu i wsp., 2014; Oblong, 2012).

Badania różnic między płciami w histologii, immunologii skóry, częstości występowania pewnych chorób skóry oraz jakości życia osób na nie cierpiących poszerzają wiedzę w tym zakresie. Pozwoli to na lepsze zrozumienie patogenetyzacji chorób skóry i umożliwi jak najlepszą opiekę i jak najskuteczniejsze leczenie. Jedną z najczęściej badanych zależności jest współdziałanie estrogenów i androgenów u mężczyzn oraz kobiet, a także zmiany w interakcjach pomiędzy tymi hormonami wraz z wiekiem i ich wpływ na procesy chorobowe w skórze. Hormony płciowe modulują grubość naskórka i skóry, a także działanie układu immunologicznego skóry. Zmiany w poziomach tych hormonów związane ze starzeniem się i/lub procesami chorobowymi wpływają na jakość gojenia się ran i skłonność do rozwoju chorób autoimmunologicznych.

■ Piśmiennictwo

Al-Nuaimi Y., Baier G., Watson R.E.B., Chuong Ch.M., Paus R.: The cycling hair follicle as an ideal systems biology research model. *Exp Dermatol.* 2010, 19, 707–713.

Azzi L., El-Alfy M., Martel C., Labrie F.: Gender differences in mouse skin morphology and specific effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone. *J Invest Dermatol.* 2005, 124, 22–27.

Bastian B.C.: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Ann Rev Pathol.* 2014, 9, 239–271.

10 4-stopniowa skala określająca głębokość naciekania skóry w przypadku czerniaka złośliwego (ang. *malignant melanoma*).

- Bathta A.W., Farjo N., Farjo B., Philpott M.P.: Premature senescence of balding dermal papilla cells in vitro is associated with p16(INK4a) expression. *J Invest Dermatol.* 2008, 128, 1088–1094.
- Bilińska B., Hejmej A., Kopera-Sobota I., Kotula-Balak M., Łydka-Zarzycka M., Chojnacka K.: Regulacja spermatogenezy. W: Układ płciowy męski. Red. M. Piasecka. Wyd. PUM, Szczecin 2013, 267–283.
- Burns E.M., Tober K.L., Rigganbach J.A., Schick J.S., Lamping K.N., Kusewitt D.F. i wsp.: Preventive topical diclofenac treatment differentially decreases tumor burden in male and female Skh-1 mice in a model of UVB-induced cutaneous squamous cell carcinoma. *Carcin.* 2013, 34, 370–377.
- Chen W., Mempel M., Traidl-Hofmann C., Al Khusaei A., Ring J.: Gender aspects in skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010, 24, 1378–1385.
- Cho J.L., Allanson M., Reeve V.E.: Oestrogen receptor-beta signalling protects against transplanted skin tumour growth in the mouse. *Photochem Photobiol Sci.* 2010, 9, 608–614.
- Choi C.W., Choi J.W., Park K.C., Youn S.W.: Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, 27, 301–306.
- Dao H. Jr., Kazin R.A.: Gender differences in skin: a review of the literature. *Gend Med.* 2007, 4, 308–328.
- Dubas L.E., Ingraffea A.: Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2013, 21, 43–53.
- Elsner P.: Overview and trends in male grooming. *Br J Dermatol.* 2012, 166, 2–5.
- Folkerd E.J., Dowsett M.: Influence of sex hormones on cancer progression. *J Clin Oncol.* 2010, 28, 4038–4044.
- Giacomini P.U., Mammone T., Teri M.: Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci.* 2009, 55, 144–149.
- Gilliver S.C., Ashcroft G.S.: Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric.* 2007, 10, 276–288.
- Gilliver S.C., Emmerson E., Bernhagen J., Hardman M.J.: MIF: a key player in cutaneous biology and wound healing. *Exp Derm.* 2010, 20, 1–6.
- Gilliver S.C., Ruckshanthi J.P., Hardman M.J., Zeef L.A., Ashcroft G.S.: Salphadihydrotestosterone (DHT) retards wound closure by inhibiting re-epithelialization. *J Pathol.* 2009, 217, 73–82.
- Gilliver S.C.: Sex steroids as inflammatory regulators. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010, 120, 105–115.
- de Giorgi V., Gori A., Gandini S., Papi F., Grazzini M., Rossari S. i wsp.: Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2013, 168, 513–519.
- de Giorgi V., Gori A., Alfaioli B., Papi F., Grazzini M., Rossari S. i wsp.: Influence of sex hormones on melanoma. *J Clin Oncol.* 2011b, 29, 94–95.
- de Giorgi V., Gori A., Grazzini M., Rossari S., Scarfi F., Corciova S. i wsp.: Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011a, 11, 739–747.
- Hillion M., Mijouin L., Jaouen T., Barreau M., Meunier P., Lefeuvre L. i wsp.: Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations. *Microbiologyopen.* 2013, 2, 953–961.
- Hillmer A.M., Brockschmidt F.F., Hanneken S., Eigelshoven S., Steffens M., Flaquer A. i wsp.: Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. *Nat Genet.* 2008, 40, 1279–1281.
- Ianacome M.R., Huges M.C.B., Green A.C.: Effect of sunscreen on skin cancer and photoageing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014, 30, 55–61.
- Ingraffea A.: Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2013, 21, 33–42.
- Inoue T., Miki Y., Abe K., Hatori M., Hosaka M., Hosaka M.: Sex steroids synthesis in human skin in situ: The roles of aromatase and steroidogenic acute regulatory protein in the homeostasis of human skin. *Mol Cell Endocrinol.* 2012, 362, 19–28.
- Inui S., Itami S.: Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol.* 2013, 22, 168–171.
- Kim B.Y., Choi J.W., Park K.C., Youn S.W.: Sebum, acne, skin elasticity, and gender difference – which is the major influencing factor for facial pores? *Skin Res Technol.* 2013, 19, 45–53.
- Kim M.K., Patel R.A., Shinn A.H., Choi S.Y., Byun H.J., Huh C.H. i wsp.: Evaluation of gender difference in skin type and pH. *J Dermatol Sci.* 2006, 41, 153–156.
- Lai J.J., Chang P., Lai K.P., Chen L., Chang Ch.: The role of androgen and androgen receptor in the skin – related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012, 304, 499–510.
- Lee K.C., Higgins H.W., Linden O., Cruz A.P.: Gender differences in tumor and patient characteristics in those undergoing mohs surgery. *Dermatol Surg.* 2014, 40, 686–690.
- Lewis M.B.: Who is the fairest of them all? Race, attractiveness and skin color sexual dimorphism. *Personality and Individual Differences.* 2011, 50, 159–162.
- Li W.Q., Qureshi A.A., Robinson K.C., Han J.: Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study. *JAMA.* 2014, 174, 964–970.
- Little E.G., Eide M.J.: Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin.* 2012, 30, 355–361.
- Liu Z., Song S., Luo W., Elias P.M., Man M.Q.: Sun-induced changes of stratum corneum hydration vary with age and gender in a normal Chinese population. *Skin Res Technol.* 2012, 18, 22–28.
- Luebberding S., Krueger N., Kerscher M.: Age-related changes in male skin: quantitative evaluation of one hundred and fifty male subjects. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014, 27, 9–17.
- Luebberding S., Krueger N., Kerscher M.: Skin physiology in men and women: in vivo evaluation of 300 people including TEWL, SC hydration, sebum content and skin surface pH. *Int J Cosmet Sci.* 2013, 35, 477–483.
- Makrantonaki E., Zouboulis C.C.: Androgens and ageing of the skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009, 16, 240–245.
- Mizukoshi K., Akamatsu H.: The investigation of the skin characteristics of males focusing on gender differences, skin perception, and skin care habits. *Skin Res Technol.* 2013, 19, 91–99.
- Oblong J.E.: Comparison of the impact of environmental stress on male and female skin. *Br J Dermatol.* 2012, 166, 41–44.
- Otberg N., Finner A.M., Shapiro J.: Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007, 36, 379–398.
- Paes E.C., Teepe H.J., Koop W.A., Kon M.: Perioral Wrinkles: histologic differences between men and women. *Aesthet Surg J.* 2009, 29, 467–472.
- Randall V.A., Jenner T.J., Hibberts N.A., De Oliveira I.O., Vafae T.: Stem cell factor/c-Kit signalling in normal and androgenetic alopecia hair follicles. *J Endocrinol.* 2008, 197, 11–23.
- Randall V.A.: Androgens and hair growth. *Dermatol Ther.* 2008, 21, 314–328.
- Randall V.A.: Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Semin Cell Dev Biol.* 2007, 18, 274–285.
- Richards J.B., Yuan X., Geller F., Waterworth D., Bataille V., Glass D i wsp.: Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. *Nat Genet.* 2008, 40, 1282–1284.

Romana-Souza B., Assis de Brito T.L., Pereira G.R., Monte-Alto-Costa A.: Gonadal hormones differently modulate cutaneous wound healing of chronically stressed mice. *Brain Behav Immun.* 2014, 36, 101–119.

Shetage S.S., Traynor M.J., Brown M.B., Raji M., Graham-Kalio D., Chilcott R.P.: Effect of ethnicity, gender and age on the amount and composition of residual skin surface components derived from sebum, sweat and epidermal lipids. *Skin Res Technol.* 2014, 20, 97–107.

Slominski A., Zbytek B., Nikolakis G., Manna P.R., Skobowiat C., Zmijewski M. *i wsp.*: Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013, 137, 107–123.

Tay S.S., Roediger B., Tong P.L., Tikoo S., Weninger W.: The skin-resident immune network. *Curr Dermatol Rep.* 2014, 3, 13–22.

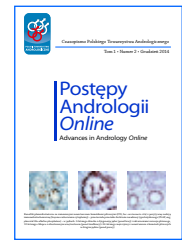
Westgate G.E., Botchkareva N.V., Tobin D.J.: The biology of hair diversity. *Intern J Cosmet Sci.* 2013, 35, 329–336.

Yip L., Rufaut N., Sinclair R.: Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. *Australas J Dermatol.* 2011, 52, 81–88.

Youn S.H., Choi C.W., Choi J.W., Youn S.W.: The skin surface pH and its different influence on the development of acne lesion according to gender and age. *Skin Res Technol.* 2013, 19, 131–136.



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

Sprawozdanie

W dniach 19–20 września 2014 r. w Hotelu City w Bydgoszczy odbyło się Sympozjum naukowo-szkoleniowe – 16 Dzień Andrologiczny organizowane przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne pod patronatem Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (UMK). Praktyczną stroną organizacji tego wydarzenia zajęła się Fundacja dla Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (FUMED) przy współpracy Komitetu Organizacyjnego Sympozjum. Spotkanie poprzedziły warsztaty poświęcone diagnostyce genetycznej w niepłodności męskiej, zorganizowane pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Olgi Haus z Katedry i Zakładu Genetyki Klinicznej Collegium Medicum UMK. Część naukową Sympozjum rozpoczęło powitanie wygłoszone przez Przewodniczącą Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, a jednocześnie Przewodniczącą Komitetu Naukowego Sympozjum prof. dr hab. n. med. Jolantę Słowikowską-Hilczera oraz Przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego prof. dr hab. n. med. Romana Kotzbacha z Katedry Pielęgniarstwa i Położnictwa Collegium Medicum UMK. Słowa poparcia dla rozwoju dziedziny andrologii w Polsce wyrazili Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK prof. dr hab. n. med. Kornelia Kędziora-Kornatowska oraz Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Urologicznego prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wolski.

Ponieważ Sympozjum odbywało się w 20. Rocznicę powołania Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel wygłosił wykład wspomnieniowy o historii Towarzystwa. Następnie odbyła się ceremonia wręczenia medali za zasługi dla Polskiego Towarzystwa Andrologicznego pierwszemu Przewodniczącemu – prof. Krzysztofowi Kuli i drugiemu Przewodniczącemu – prof. Grzegorzowi Jakielowi. Wręczono także Nagrodę Specjalną Towarzystwa dr hab. n. med. Małgorzacie Piaseckiej z Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie za redakcję naukową książki pt. „Układ płciowy męski. Badania

kliniczne i doświadczalne”. Nagrodę Młodych Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Michała Bokińca otrzymała w tym roku dr n. biol. Anna Hejmej z Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Sesje naukowe rozpoczęli goście zagraniczni prof. Jerzy Gajewski z Kanady, prof. Jacek Graczykowski z USA, prof. Ashraf Virmani z Włoch, a także dr Javier Braveno z Hiszpanii. Prof. Krzysztof Kula wygłosił wykład na temat aktualnego tematu, jakim jest płęć tymczasowa. Tematyka Sympozjum poświęcona była głównie płodności męskiej m.in. niekorzystnemu wpływowi czynników środowiskowych, niektórych leków, stylu życia, a także nowym metodom diagnostycznym w niepłodności. Poruszano również tematykę zaburzeń seksualnych u mężczyzn, chorób prostaty i wad rozwojowych męskiego układu płciowego oraz postępów w naukach podstawowych związanych z zagadnieniami andrologicznymi. Wykładom towarzyszyły ciekawe dyskusje klinicystów z diagnostami oraz przedstawicielami nauk podstawowych. Spotkanie zakończyło się zaproszeniem prof. dr hab. n. med. Piotra Jędrzejczaka na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego w 2015 r. w Poznaniu.

Streszczenia wykładów

Barbara Bilińska

CZY KOMPLETNY CHROMOSOM Y JEST NIEZBĘDNY DO SZTUCZNEGO ZAPŁODNIENIA MYSZY?

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii,
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
barbara.bilińska@uj.edu.pl

Wyniki wcześniejszych badań grupy Ward (Yamauchi i wsp.: Biol Reprod. 2009, 81, 353–361) wykazały, iż w przeprowadzonym pozaustrojowo zapłodnieniu myszy istnieje możliwość uzyskania żywego potomstwa od samców z niekompletnym zestawem genów

na długim ramieniu chromosomu Y. W najnowszych badaniach tego zespołu (Yamauchi i wsp.: Science. 2014, 343, 69–72) poszukiwano odpowiedzi na pytanie, czy można otrzymać żywe potomstwo, gdy chromosom Y ograniczony jest jedynie do dwóch genów: czynnika determinującego płęć męską (Sry, ang. the testis determinant factor), funkcjonującego w okresie życia płodowego, oraz czynnika odpowiedzialnego za proliferację spermatogonii (Eif2s3y, ang. the spermatogonia proliferation factor), jedynego, niezbędnego do przeprowadzenia spermatogenezy u myszy, dzięki któremu dochodzi do formowania haploidalnych komórek, które są funkcjonalnymi w przebiegu sztucznego zapłodnienia.

Materiał badawczy stanowiły cztery grupy samców myszy o następujących genotypach: (1) samce $X^{Eif2s3y}OSry$ ($X^E OSry$) posiadające autosomalnie kodowany transgen czynnika determinującego płęć Sry i ulokowany na chromosomie X transgen kodujący czynnik proliferacji spermatogonii Eif2s3y. Myszy te miały tylko jeden chromosom płciowy (XO); (2) samce $X^{Eif2s3y}Y^{*X}Sry$ ($X^E Y^{*X}Sry$) posiadające ten sam skład genów Y jak w przypadku samców grupy pierwszej, z dodatkową pochodną chromosomu X z kompletnym regionem pseudoautosomalnym (PAR, ang. a complete pseudoautosomal region); (3) samce $X^{Eif2s3y}Sxr^bO$ ($X^E Sxr^bO$) posiadające chromosom X z transgenem Eif2s3y wraz z transgenem Sxr^b (brak większości genów Y krótkiego ramienia); (4) samce $X^{Eif2s3y}Sxr^bY^{*X}$ ($X^E Sxr^bY^{*X}$) posiadające te same geny Y jak w przypadku samców grupy trzeciej, z dodatkową pochodną chromosomu X (Y^{*X}) wraz z PAR oraz samce kontrolne – XY.

Uzyskane wyniki z zastosowaniem techniki wstrzykiwania do komórek jajowych okrągłych spermatyd (ROSI, ang. round spermatid injection), pochodzących od samców z niekompletnym składem genów na chromosomie Y, jednoznacznie wskazują, iż przy sztucznym zapłodnieniu myszy istnieje możliwość ograniczenia składu genów chromosomu Y do minimum. Jednak na razie wyniki te nie mogą być transponowane do kliniki człowieka.

Barbara Darewicz, Marta Skrodzka

ZABURZENIA SEKSUALNE U PACJENTÓW ZE SCHORZENIAMI UROLOGICZNYMI

Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
bdarewicz@op.pl

Zdrowie postrzegane dziś jako stan kompletnego dobrostanu fizycznego, intelektualnego i socjalnego, a nie tylko brak choroby czy upośledzenia, wymaga kompleksowego podejścia do procesu terapeutycznego, uwzględniającego całokształt funkcjonowania i jakość życia pacjenta. Należy brać ten aspekt pod uwagę zarówno podczas diagnostyki, jak i leczenia pacjentów ze schorzeniami urologicznymi, którzy wraz ze starzeniem się populacji świata stanowią coraz liczniejszą grupę. Problemy urologiczne oraz ich leczenie często są podłożem zaburzeń funkcji seksualnych bądź stanowią integralną ich część. Natomiast zaburzenia funkcji seksualnych wpływają nie

tylko na jakość życia seksualnego, ale także na ogólne dobre funkcjonowanie i dobrostan społeczny.

Istotne jest uwzględnienie sfery seksualności podczas badania podmiotowego. Pacjenci dużo łatwiej rozpoczynają rozmowę dotyczącą dolegliwości z układu moczowego niż zaburzeń seksualnych. Oczekują, że lekarz będzie stroną, która podejmie to zagadnienie, często wychodzą zawiedzeni z gabinetu, ponieważ nie ujawnili prawdziwej przyczyny swojej wizyty.

Jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń seksualnych (SD, ang. *sexual dysfunction*) są dolegliwości z dolnego piętra układu moczowego (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*), które mogą być objawem wielu przypadłości urologicznych, takich jak łagodny rozrost stercza, zespół nadreaktywnego pęcherza, nocna poliuria, jak również infekcje układu moczowego, guz pęcherza, zwężenia cewki moczowej i wiele innych. Już samo leczenie przyczyny LUTS wpływa pozytywnie na zmniejszenie objawów i poprawę SD, jednak terapia może negatywnie odbić się na tych ostatnich. W przypadku leczenia pacjentów z łagodnym rozrostem stercza (BPH, ang. *benign prostate hyperplasia*) należy zwrócić na to uwagę. Stosowanie farmakoterapii, np. α -blokerów czy inhibitorów 5 α -reduktazy, jak również leczenie zabiegowe, mogą powodować zaburzenia erekcji i ejakulacji, o czym pacjent musi zostać poinformowany. Zaburzenia erekcji i ejakulacji to jednostki chorobowe z pogranicza urologii i seksuologii, a ich leczenie jest wspólną domeną obu specjalności.

Kolejną grupę przyczyn zaburzeń seksualnych stanowią deformacje prącia pod postacią wrodzonego skrzywienia prącia bądź choroby Peyronie (stwardnienie plastyczne prącia – łac. *induratio plastica penis*) wymagające często poza chirurgiczną korektą urologiczną pomocy seksuologa. Uwzględnić należy również zespoły bólowe miednicy, tj. zespół bólowy stercza, pęcherza czy neuropatię nerwu sromowego, w przypadku których interdyscyplinarna współpraca specjalistów urologii, rehabilitacji i psychologii, jak również leczenie bólu są kluczem do sukcesu terapeutycznego i poprawy SD.

Znaczącym problemem w funkcjonowaniu seksualnym jest również rak stercza. W tym przypadku SD wynikają z przebiegu choroby (zaawansowania miejscowego oraz lęku, depresji i obaw będących nierozzerwalnymi towarzyszami choroby nowotworowej), jak również następstw leczenia (chirurgicznego, radioterapii, hormonalnej czy chemioterapii).

Małgorzata Dobrzyńska

WPŁYW WYBRANYCH KSENOESTROGENÓW NA GAMETY MĘSKIE SSAKÓW

Zakład Higieny Radiacyjnej i Radiobiologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie
mdobrzynska@pzh.gov.pl

Ksenoestrogeny to grupa związków o niejednorodnej budowie i właściwościach, które w organizmie wykazują aktywność podobną do hormonów żeńskich.

Ksenoestrogeny używane są m.in. do utwardzania plastików. Wchodzą w skład opakowań do żywności i napojów, wyrobów medycznych, butelek i zabawek dla dzieci. Łatwo przenikają do żywności, napojów i płynów ustrojowych, stanowiąc zagrożenie dla organizmu. Działają szczególnie na męski układ rozrodczy, powodując deformacje narządów i obniżoną płodność. Przedstawione zostaną głównie wyniki badań *in vivo* dotyczące wpływu ftalanów di-(2-etyloheksylowego) (DEHP), dibutyloвого (DBP) i butylobenzylowego (BBP), nonylofenolu i bisfenolu A na męskie komórki rozrodcze oraz na potomstwo narażanych samców.

Związki te podawane zwierzętom laboratoryjnym powodują zmniejszenie liczebności gamet męskich, zwiększenie częstości występowania zmian morfologicznych oraz uszkodzeń DNA plemników. Wykazano, że powyższe efekty są szczególnie widoczne w przypadku długotrwałego narażenia zwierząt rozpoczętego przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Zmiany indukowane w gametach męskich mogą powodować mutacje letalne prowadzące do zwiększonej śmiertelności pre- i postnatalnej potomstwa. W następstwie podawania ksenoestrogenów samcom (pokolenie F0) obserwowano wady rozwojowe, opóźnienia w rozwoju i osiąganiu dojrzałości płciowej przez potomstwo, a także pogorszenie jakości nasienia w pokoleniu F1.

Duże rozpowszechnienie w środowisku ftalanów, nonylofenolu i bisfenolu A może wpływać więc negatywnie na zdrowie reprodukcyjne.

Olga Haus, Magdalena Pasińska
**MONOGENOWE PRZYCZYNY
 NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ**

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
 haus@cm.umk.pl

Wśród genetycznych przyczyn niepłodności męskiej wymienić można oprócz aberracji chromosomowych również wiele mutacji genowych. Dotyczą one genów zlokalizowanych na chromosomach płciowych oraz autosomalnych. W obrębie chromosomu X są to np. mutacje genu *DAX1* w regionie *DSS* (ang. *dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome*) oraz mutacje genu receptora androgenowego *AR*. W obrębie chromosomu Y znaczenie mają mutacje genu *SRY* (ang. *sex-determining region*), odpowiedzialnego za prawidłowy rozwój jąder, i regionu *AZF* (ang. *azoospermic factor*). Spośród genów zlokalizowanych na chromosomach autosomalnych znaczenie mają m.in. gen odwrócenia płci *SOX9* (ang. *SRY-related high-mobility group box 9*) oraz gen kanału chlorkowego *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Znanych jest ponad 1600 mutacji tego genu. Większość z nich powoduje pełnoobjawową, lżejszą lub nawet poronną postać mukowiscydozy. Do tej ostatniej należy izolowany wrodzony brak nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral aplasia of the vas deferens*).

W przypadkach niepłodności u mężczyzn wykonywane powinny być następujące badania molekularne: delecji genów zlokalizowanych na chromosomie Y, tzw. mapa delecyjna chromosomu Y, mutacji genu *AR* (gdy tkanki efektorowe słabo odpowiadają na prawidłowy poziom androgenów) i mutacji *DSS* (np. gdy stwierdza się niską ekspresję *SRY*) oraz mutacji genu *CFTR* (zwłaszcza w przypadkach azoospermii lub oligozoospermii). Dobór zestawu odpowiednich badań molekularnych zależy od dokładnej oceny klinicznej bezpłodnego mężczyzny oraz wyników wykonanych u niego wstępnych badań laboratoryjnych (rozwój płciowy, budowa narządów płciowych, poziom hormonów, badanie nasienia), a także od wyniku badania kariotypu konstytucyjnego.

*Małgorzata Kotula-Balak, Anna Hejmej,
 Barbara Bilińska*
**MECHANIZMY DZIAŁANIA
 KSENOESTROGENÓW W KOMÓRKACH
 GONADY MĘSKIEJ**

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii,
 Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
 malgorzata.kotula-balak@uj.edu.pl

Znaczenie sygnalizacji przez estrogeny w męskim układzie rozrodczym wciąż nie zostało do końca poznane. W działaniu estrogenów pośredniczą tkankowo specyficzne jądrowe receptory estrogenowe (ER): receptor estrogenowy α oraz β (ER α , ER β). Receptory te są zależnymi od liganda czynnikami transkrypcyjnymi o podobnej strukturze molekularnej i odmiennych właściwościach wiązania liganda. W ostatnich latach podejmowane są próby wyjaśnienia podstawowych mechanizmów działania środowiskowych związków hormonalnie czynnych i ich udziału w endogennej sygnalizacji estrogenowej. Egzogenne związki o działaniu estrogenym (ksenestrogeny) mogą m.in. modyfikować działanie ER na drodze genomowej i niegenomowej, przez bezpośrednie oddziaływanie z receptorem lub pośrednio, przez modulację działania różnych czynników transkrypcyjnych oraz enzymów niezbędnych do syntezy steroidów. Możliwe jest również działanie ksenoestrogenów przez receptory błonowe takie jak receptor związany z białkiem G (GPR30, ang. *G-coupled estrogen receptor 30*) i receptor dla węglowodorów aromatycznych (AhR, ang. *aryl hydrocarbon receptor*). W wyniku wymienionych oddziaływań dochodzi do zakłócenia równowagi między androgenami a estrogenami wymaganej do prawidłowego funkcjonowania męskiego układu rozrodczego. Drogi działania ksenoestrogenów zostaną przedstawione w oparciu o badania wpływu 4-*tert*-oktylfenolu (OF) na komórki gonady męskiej nornicy rudej. W przeprowadzonych badaniach wykazano specyficzne mechanizmy działania OF na funkcję i morfologię komórek Leydiga i plemników. Stwierdzono, iż OF działa m.in. przez aktywację ER α i enzymów steroidogennych (3 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej oraz aromatazy), indukcję syntezy cAMP, a także przez modulację poziomu jonów wapnia.

Związek ten zakłóca proces steroidogenezy również na etapie mobilizacji substratów do syntezy steroidów. W komórkach kanalik nasiennego OF wywołuje zmiany ekspresji białek receptorowych oraz białek budujących połączenia międzykomórkowe. Ponadto, OF moduluje parametry funkcjonalne plemników, m.in. ruchliwość i reakcję akrosomalną.

Powyższe dane wskazują na złożoność sygnalizacji w komórkach gonady męskiej przez ksenoestrogeny.

Praca finansowana ze środków MNiSW,
grant N N303816640.

Krzysztof Kula

PATOGENEZA I LECZENIE ZABURZEŃ EREKCJI

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

Wyraźny niedobór testosteronu (T) u mężczyzny prowadzi do nieczęstych chorób, jak hipogonadyzm patologiczny i późny. Towarzyszą im brak popędu płciowego i erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*). O wiele częstsze są ED wtórne do innych chorób, jak zaburzenia psychogenne (depresja, przewlekły stres, lęki, nikotynizm, zaburzenia snu), zespół metaboliczny (hiperlipidemia, miażdżyca, nadciśnienie, cukrzyca typu 2, otyłość) i choroby tarczycy. Zaburzenia ED polegają na braku rozluźnienia ciał jamistych prącia i napływu do nich krwi tętniczej w odpowiedzi na stymulację psychogenną i/lub mechaniczną. Łańcuch erekcyjny rozpoczyna się w korze mózgowej, czemu sprzyja krążący we krwi T. Neuroprzekaznikami w obrębie mózgu i rdzenia są dopamina i tlenek azotu (NO, ang. *nitric oxide*), a na obwodzie – niecholinergiczny układ przywspółczulny i NO. Tlenek azotu wydzielają się w zakończeniach nerwowych mięśni gładkich tętnic i ścian ciał jamistych prącia, pobudza w nich biosyntezę cyklicznego 3',5'-guanozynomonofosforanu (cGMP), co wywołuje erekcję. Erekcja kończy się spadkiem syntezy NO i stężenia cGMP po zwiększonym wydzielaniu noradrenaliny, związanym z wytryskiem.

Otyłość i inne choroby wywołują ED bezpośrednio i za pośrednictwem obniżenia wydzielania T. ED są też związane specyficznie z zaburzeniami neuronaczyniowymi, wyprzedzając średnio na 39 miesięcy objawy choroby niedokrwiennej serca. Przy prawidłowym poziomie testosteronu ED nie odpowiada na jego podawanie, ale jest podatny na leczenie inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, ang. phosphodiesterase type 5), które podwyższają wewnątrzkomórkowe stężenie cGMP. Testosteron nasila jednak działanie inhibitora PDE5. Ostatnio tadalafil (inhibitor PDE5) w dawce 5 mg/dobę wprowadzono do przewlekłego i skutecznego leczenia nie tylko ED (Porst i wsp.: J Androl. 2012, 33, 1305–1322), ale także zaburzeń oddawania moczu (LUTS, ang. *low urinary tract symptoms*), zwykle związanego z łagodnym przerostem stercza (Brock i wsp.: BJU. 2013, 112, 990–997). Stercz wytwarza NO i cGMP, a tadalafil podnosi stężenie cGMP, zwiększa ukrwienie stercza, przeciwdziała jego rozrostowi

i zmniejsza przeszkodę podpęcherzową dla przepływu moczu. Zaburzenia oddawania moczu i erekcji zwykle współistnieją ze sobą. Chociaż mechanizm działania tadalafilu jest taki sam, tadalafil leczy LUTS niezależnie od leczenia ED.

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

ZESPÓŁ METABOLICZNY A ROZROST PROSTATY

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

Zespół metaboliczny jest to zbiór wzajemnie powiązanych czynników pochodzenia metabolicznego zwiększających istotnie ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań naczyniowych. Do zdiagnozowania zespołu metabolicznego konieczne jest stwierdzenie u pacjenta nieprawidłowości dotyczących: aterogennej dyslipidemii, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego i otyłości (Nunzio i wsp.: Eur Urol. 2012, 61, 560–570). Dodatkowo zespół ten może się charakteryzować upośledzoną tolerancją glukozy, insulinoopornością, hiperinsulinizmem, stłuszczeniem wątroby oraz zwiększoną krzepliwością krwi (Suehiro i wsp.: Thromb Res. 2012, 129, 499–501). Wszystkie te czynniki są ze sobą powiązane i przyczyniają się do skracania długości życia pacjentów, a także wpływają na obniżenie jego jakości. Rozrost prostaty jest często występującą chorobą mężczyzn po 50. r.ż. Prowadzi on do nasilonych objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Objawy kliniczne wynikają przede wszystkim ze znacznego zwężenia światła cewki moczowej oraz retencji moczu w pęcherzu (Hammarsten i wsp.: Nat Rev Urol. 2011, 8, 483–494). Nowym spojrzeniem na epidemiologię łagodnego rozrostu prostaty (BPH, ang. *benign prostate hyperplasia*) jest szukanie wspólnej etiologii rozrostu stercza i chorób sercowo-naczyniowych (Chukwunonso i wsp.: Continental J Medical Research 2011, 5, 6–13). Zaburzenia metaboliczne i prowadzony przez pacjentów styl życia mogą nie tylko wpływać na wystąpienie chorób układu krążenia, ale także niekorzystnie wpływać na drogi moczowe. Zarówno zespół metaboliczny, jak i BPH są schorzeniami charakterystycznymi dla osób w starszym wieku, a częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem pacjentów.

Celem badań autorskich była ocena zależności występujących między zespołem metabolicznym a rozrostem prostaty u mężczyzn po 50. r.ż.

Badanie przeprowadzono w grupie 300 mężczyzn po 50. r.ż. Grupę badaną stanowiło 150 mężczyzn ze zdiagnozowanym BPH, poddanych zabiegowi przezcewkowej resekcji prostaty (TURP, ang. *transurethral resection of the prostate*). Mężczyzn podzielono na 2 grupy: 1 grupa – bez zdiagnozowanego zespołu metabolicznego, 2 grupa – ze zdiagnozowanym zespołem metabolicznym. Grupa

kontrolna składała się z 150 mężczyzn niezgłaszających problemów ze strony dolnych dróg moczowych, rekrutowanych z placówek podstawowej opieki zdrowotnej. W osoczu pacjentów oznaczono parametry metaboliczne (HDL, TG i glukozę) oraz zbadano ciśnienie tętnicze i obwód brzucha. Zespół metaboliczny diagnozowano wg kryteriów IDF (ang. *international diabetes federation*) z 2005 r. W surowicy krwi, metodą ELISA, oznaczono również stężenie hormonów: testosteronu związanego, testosteronu wolnego, estradiolu, insuliny, IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor 1*), DHEAS (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*) i SHGB (ang. *sex hormone binding globulin*).

Wyniki badań autorskich wykazały, że zespół metaboliczny statystycznie częściej występował u pacjentów z rozrostem prostaty w porównaniu do pacjentów, u których nie diagnozowano rozrostu stercza. Analiza poszczególnych składników diagnostycznych zespołu metabolicznego wykazała, że pacjenci ze diagnozowanym BPH istotnie częściej mieli niższe stężenie HDL i glukozy w osoczu oraz niższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w porównaniu do pacjentów bez rozrostu prostaty. Stężenie triglicerydów, obwód brzucha i częstość występowania nadciśnienia nie wykazywały istotniej różnicy pomiędzy pacjentami grupy badanej i kontrolnej. Stwierdzono również różnice w stężeniach badanych hormonów w surowicy u pacjentów z rozrostem prostaty i bez rozrostu tego gruczołu.

Grzegorz Ludwikowski

PRZYDATNOŚĆ OZNACZANIA GLIKODELINY S I PRZECIWCIAŁ PRZECIWPŁEMNIKOWYCH W PRZEWIDYWANIU PŁODNOŚCI MĘSKIEJ

Katedra i Zakład Andrologii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy
nemrod2@onet.eu

Zaburzenia płodności, uznane przez Światową Organizację Zdrowia za chorobę społeczną, są narastającym problemem dotyczącym co szóstą parę w wieku rozrodczym. Czynniki męski odpowiedzialny jest za około połowę niepowodzeń rozrodu. Pomimo faktu, iż opisano szereg potencjalnych czynników determinujących niepłodność (zachorowania na nowotwory, zakażenia czy czynniki genetyczne i środowiskowe), patogeneza tego zjawiska nie jest wciąż dokładnie scharakteryzowana. Niepłodność męska jest uwarunkowana wieloczynnikowo. Rozpoznawanie zaburzeń płodności męskiej przeprowadzane jest w oparciu o badania przedmiotowe i podmiotowe oraz szereg badań laboratoryjnych. Jednym z najważniejszych badań jest ocena ilościowych i jakościowych parametrów nasienia. W diagnostyce niepłodności męskiej coraz większą rolę odgrywają badania obrazowe, wśród których jednym z najważniejszych jest ultrasonografia.

Celem podjętych badań była ocena przydatności oznaczania stężenia glikodeliny S i przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu oraz ultrasonograficznej oceny perfuzji tkanek jądra na wybrane parametry potencjału rozrodczego plemników u mężczyzn z par o ograniczonej płodności.

Badania przeprowadzono w dwóch grupach pacjentów. Pierwszą stanowili mężczyźni o ograniczonej płodności ($n = 296$), drugą o potwierdzonej płodności ($n = 50$). U wszystkich przeprowadzono badanie obrazowe. Badania dopplerowskie wykonano przy wykorzystaniu aparatu General Electric Voluson (General Electric Co, USA), pracującego w czasie rzeczywistym z opcjami Kolorowego Dopplera oraz Angiografii Dopplerowskiej. Analizę wyników przeprowadzono przy użyciu oprogramowania, umożliwiającego uzyskanie obrazów 3D i 4D oraz histogramów, jak również wyznaczenie indeksów przepływu i waskularyzacji dzięki opcji VOCAL®. Materiał do badań laboratoryjnych stanowiły próbki nasienia. Ejakulatory analizowano zgodnie z wytycznymi WHO z 1999 r. (edycja 4) oraz z 2010 r. (edycja 5). Badanie nasienia obejmowało: komputerowo wspomaganą analizę nasienia (CASA, ang. computer-aided semen analysis), oznaczanie stężenia glikodeliny S (z użyciem Glycodelin ELISA (BIOSERV Diagnostics GmbH, Rostock, Niemcy) oraz identyfikację przeciwciał przeciwplemnikowych za pomocą lateksowego testu immunoenzymatycznego (MAR-test, ang. *mixed antiglobulin reaction test*) (Anti-Spermatozoa Antibody Latex Agglutination Test; BIOSERV Diagnostics GmbH, Rostock, Niemcy).

Wyniki uzyskane w badaniu ultrasonograficznym wykazały znamienne statystycznie wyższe wartości wskaźnika waskularyzacji ($p = 0,014$) oraz indeksu waskularyzacji i przepływu ($p < 0,004$) w grupie kontrolnej. Analogicznie, parametry charakteryzujące ruch plemników były istotnie niższe w grupie pacjentów o ograniczonej płodności. Porównanie stężeń glikodeliny S (GdS, ang. glykodelin S) i przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA, ang. antisperm antibodies) w nasieniu nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy populacją mężczyzn płodnych i o ograniczonej płodności (GdS $p = 0,26$, ASA $p = 0,83$). Ponadto stwierdzono związek pomiędzy paleniem papierosów a zwiększonym stężeniem glikodeliny S w grupie badanej ($p = 0,02$).

Zastosowane metody detekcji przeciwciał przeciwplemnikowych z wykorzystaniem MAR-testu oraz oznaczania stężenia glikodeliny S przy użyciu komercyjnego testu ELISA nie okazały się przydatne w rozpoznawaniu przyczyn niepłodności męskiej. Jednocześnie przeprowadzone badania wykazują użyteczność stosowania w rutynowej diagnostyce analizy przepływów w tkankach jądra u mężczyzn z niepłodnością idiopatyczną.

Ewelina Łazarczyk, Barbara Mucha

PODSTAWOWE METODY CYTOGENETYKI KLASYCZNEJ I MOLEKULARNEJ ORAZ ICH ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
elazarczyk@poczta.onet.pl

Początki cytogenetyki klinicznej datują się na 1956 r., gdy Tjio i Levan udowodnili, że prawidłowa liczba chromosomów człowieka wynosi 46. Pierwszej analizy kariotypu

limfocytów z krwi obwodowej człowieka dokonał Hungerford w 1959 r. Od wprowadzenia w latach 70. XX w. metod prążkowych barwienia chromosomów obserwuje się intensywny rozwój cytogenetyki (Nowakowska i Bocian: Med Wieku Rozw. 2004, 8, 9–24).

Metody cytogenetyki klasycznej opierają się na ocenie liczby i struktury chromosomów uzyskiwanych z jąder komórek poddanych hodowli. Najczęściej wykorzystywanym w tym celu materiałem są limfocyty krwi obwodowej. Oprócz komórek krwi obwodowej do analizy kariotypu konstytucyjnego można wykorzystywać m.in. fibroblasty skóry, np. gdy kariotyp limfocytów nie odpowiada rozpoznaniu klinicznemu, lub płyn owodniowy – w badaniach prenatalnych.

Standardową techniką wykorzystywaną do barwienia chromosomów jest barwienie metodą Giemza-trypsyna-Giemsa (GTG, ang. *Giemza-trypsin-Giemsa*), polegające na uzyskiwaniu ciemnych i jasnych prążków, z wykorzystaniem trypsyny i barwnika Giemsy. W tej metodzie zwykle udaje się uzyskać rozdzielczość 350–550 prążków na haploidalny zestaw chromosomów. Pozwala ona na wykrycie aberracji liczbowych i strukturalnych powyżej 3–5 milionów par zasad (Mpz) (Nowakowska i Bocian: Med Wieku Rozw. 2004, 8, 9–24; Kozłowska i Łaczmanska: Diagn Lab. 2008, 44, 379–387; Srebnik i Tomaszewska: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008).

Klasyczna cytogenetyka pozwala na analizę całości zmian cytogenetycznych, jednak cechuje ją ograniczona rozdzielczość, czasochłonność (czas hodowli – 72 h) i zależność od doświadczenia cytogenetyka.

Uzupełnieniem metod cytogenetyki klasycznej stała się fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH, ang. *fluorescence in situ hybridization*), wprowadzona w latach 80. ubiegłego wieku. Polega ona na hybrydyzacji, czyli komplementarnym łączeniu wyznakowanych fluorochromem sond molekularnych z badanym regionem chromosomu. Metoda ta umożliwia wykrywanie specyficznych sekwencji zarówno w chromosomach, jak i jądrach interfazalnych. Cechują ją wyższa rozdzielczość niż metody cytogenetyki klasycznej, 3–10 Mpz w chromosomach i 40–250 kpz w jądrach komórkowych. Obecnie dostępne na rynku rodzaje sond to: sondy malujące, sondy centromerowe, sondy specyficzne i subtelomerowe. Technika FISH znajduje zastosowanie w przypadkach identyfikacji naddatków materiału genetycznego nieznanego pochodzenia, chromosomów markerowych, złożonych translokacji lub aberracji niewidocznych w GTG, obecności, lokalizacji i rearanzacji genów. Umożliwia identyfikację zmian chromosomów płci w przypadkach zaburzeń różnicowania płci, dysgenezy gonad czy niepłodności. Stanowi badanie z wyboru w przypadku identyfikacji mikrodelecji w wielu zespołach genetycznych. Pozwala również na ocenę mozaikowości i skrócenie czasu oczekiwania na wynik, np. poprzez zastosowanie kilku sond jednocześnie w diagnostyce najczęstszych aneuploidii w badaniu prenatalnym. Mimo że technika ta ma wiele zalet, jej podstawowym ograniczeniem jest jej ukierunkowany

charakter oraz ograniczenie dostępności sond molekularnych (Nowakowska i Bocian: Med Wieku Rozw. 2004, 8, 9–24; Kozłowska i Łaczmanska: Diagn Lab. 2008, 44, 379–387; Srebnik i Tomaszewska: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; Bał: Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2011).

Cytogenetyka klasyczna nadal jest metodą niezaprzataną i uznawaną za referencyjną, a technika FISH stanowi jej uzupełnienie.

Krzysztof Łukaszuk

PGD – DIAGNOSTYKA PRZEDIMPLANTACYJNA

¹INVICTA Klinika Leczenia Niepłodności, Gdańsk,

²INVICTA Klinika Leczenia Niepłodności, Warszawa,

³Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk
sekretariatlukaszuk@invicta.pl

W licznych dostępnych w piśmiennictwie badaniach nad czynnikami związanymi z męską niepłodnością wykazano m.in. zależność pomiędzy wiekiem mężczyzny a jakością produkowanego przez niego nasienia (PAE, ang. *parental age effect*), co jako pierwszy opisał James F. Crow. Pozytywna korelacja pomiędzy wiekiem a liczbą spontanicznych mutacji została wyjaśniona wzrastającą z wiekiem częstością podziałów komórkowych (Crow i wsp.: Proc Natl Acad Sci. 1997, 94, 8380–8386). Zależność ta została potwierdzona w niedawnych badaniach, których autorzy donoszą o dwóch dodatkowych mutacjach pojawiających się z każdym kolejnym rokiem życia mężczyzny. Ci sami autorzy potwierdzili, iż u mężczyzny w zaawansowanym wieku znacznie wzrasta ryzyko poczęcia chorego dziecka (Kong i wsp.: Nature. 2012, 23, 471–475).

Początkowo wskazaniem do wykonania PGD było jedynie znacznie podwyższone ryzyko poronienia lub urodzenia chorego dziecka przez nosicieli chorób monogenowych (Liss i wsp.: Fertil Steril. 2008, 90, 13–16). Obecnie lista wskazań do diagnostyki zarodków jest znacznie dłuższa i obejmuje również aberracje chromosomowe, w tym przede wszystkim aneuploidie, oraz translokacje, będące częstą przyczyną niepowodzeń w próbach zapłodnienia pozaustrojowego (Pujol i wsp.: Reproduction. 2003, 126, 701–711). Nawet u płodnych mężczyzn ryzyko wyprodukowania chromosomalnie nieprawidłowego nasienia sięga 13% (Pang i wsp.: Hum Reprod. 1999, 14, 1266–1273; Bronte i wsp.: Fertil Steril. 2013, 100, 952–958), podczas gdy wśród nosicieli zrównoważonej translokacji wzajemnej waha się od 20 nawet do 80% w zależności od typu translokacji oraz zaangażowanych chromosomów (Escudero i wsp.: Fertil Steril. 2003, 79, 1528–1534). Wysoka wiarygodność wyników oraz skuteczność w rozumieniu poczęcia zdrowego dziecka uzyskiwana dzięki nowej technologii PGD – sekwencjonowaniu następnej generacji (NGS, ang. *next generation sequencing*) sprawiła, że diagnostyka przedimplantacyjna jest coraz częściej stosowanym narzędziem diagnostycznym w klinicznej praktyce leczenia niepłodności.

Mariola Marchlewicz¹, Ewa Duchnik²,
Kamila Zgrzebniok²

WPŁYW NIEKTÓRYCH LEKÓW DERMATOLOGICZNYCH NA MĘSKĄ UKŁAD PŁCIOWY

¹Zakład Dermatologii Estetycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ²Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
mariola.marchlewicz@pum.edu.pl

Wielu pacjentów zgłaszających się do dermatologa wymaga długotrwałej terapii lekami o działaniu ogólnoustrojowym. Ze względu na wzrastającą wśród pacjentów świadomość możliwego negatywnego oddziaływania różnych czynników egzogennych na funkcjonowanie męskiego układu płciowego, mężczyźni, którzy planują potomstwo, mogą być zaniepokojeni wpływem stosowanych przez nich leków na płodność (*De Saints i wsp.*: *Reprod Toxicol.* 2008, 26, 42–46; *Lee i wsp.*: *Reprod Toxicol.* 2010, 29, 353–360; *Milsop i wsp.*: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346). Również przyjmowanie leków przez partnerów kobiet ciężarnych jest bardzo rozpowszechnione i może być przyczyną obaw, co do wpływu na rozwijający się płód leków dostających z nasieniem się do organizmu kobiety ciężarnej. Podczas gdy istnieje wiele badań określających wpływ leków przyjmowanych przez kobiety ciężarne na organogenezę płodu, to ciągle zbyt mało jest doniesień na temat wpływu i mechanizmu działania leków na płodność mężczyzn. Wiadomo jednak, że wiele leków stosowanych w leczeniu schorzeń skóry może wywierać wpływ na funkcję jąder (zaburzać spermatogenezę i/lub steroidogenezę), na plemniki, a także na skład nasienia, prowadząc do tymczasowej lub stałej niepłodności (*Grunewald i wsp.*: *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007, 5, 15–21).

Do leków stosowanych w leczeniu dermatologicznym, które mogą wpływać na męską płodność należą, np.: finasteryd, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, retinoidy, chlorochina, hydroksychlorochina, glikokortykosteroidy, ketokonazol, spironolakton, leki przeciwhistaminowe, mykofenolan mofetilu, tetracyklina, erytromycyna, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor α*) – infliksymab, etanercept, adalimumab oraz ustekinumab, będący antagonistą IL-12 i IL-23.

Z jednej strony wykazano, że wśród mężczyzn otrzymujących metotreksat (MTX) występowały przypadki oligozoospermii oraz odwracalnej niepłodności. Z drugiej strony, w innych przypadkach nie odnotowano pogorszenia jakości nasienia (*Milsop i wsp.*: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346). Należy podkreślić brak doniesień dotyczących niekorzystnego wpływu MTX na przebieg ciąży, gdy mężczyzna przed zapłodnieniem był leczony tym lekiem. Aktywne metabolity MTX mogą jednak pozostawać w komórkach lub tkankach do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia (*Milsop i wsp.*: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346). Dlatego, ze względu na możliwość zmniejszenia liczby plemników w nasieniu i skutki

obecności czynnych metabolitów, zaleca się odstawienie MTX na co najmniej 3 miesiące przed koncepcją (*Janssen i wsp.*: *Arch Intern Med.* 2000, 160, 610–619).

Nie wykazano negatywnego wpływu długoterminowej terapii cyklosporyną, azatiopryną i prednizonem na płodność mężczyzn (*Milsop i wsp.*: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346; *Xu i wsp.*: *Transpl Immunol.* 2009, 22, 28–31). Ponadto, zaobserwowano niejednoznaczny wpływ leków przeciwhistaminowych oraz finasterydu na męską płodność. W niektórych przypadkach wykazano negatywne oddziaływanie tych leków na parametry nasienia. U mężczyzn, u których po leczeniu finasterydem stwierdzano ciężką oligozoospermie lub azoospermie, następowała poprawa parametrów seminologicznych po odstawieniu leku. Stąd też można rozważyć odstawienie finasterydu przed planowaniem koncepcji (*Liu i wsp.*: *Fertil Sterol.* 2008, 90, 849 e17–19). Podobnie, należy rozważyć przerwanie przyjmowania ketokonazolu przed koncepcją, gdyż zaobserwowano negatywny wpływ na ruchliwość plemników, a także obniżenie stężenia testosteronu w surowicy krwi po stosowaniu tego leku (*Milsop i wsp.*: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346).

Dostępne dane nie wskazują na zaburzenia płodności mężczyzn podczas przyjmowania doustnych retinoidów – acytretyny. Zaleca się jednak stosowanie antykoncepcji podczas przyjmowania tego leku przez mężczyznę, mimo iż ryzyko uszkodzenia płodu wydaje się niskie (*Milsop i wsp.*: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346). W pojedynczych przypadkach wykazano niekorzystny wpływ tetracyklin, erytromycyny, chlorochiny, glikokortykosteroidów, spironolaktonu, jak i leków przeciwhistaminowych na męską płodność. Jednak nie ma obecnie bezwzględnych zaleceń, aby odstawić wymienione leki u potencjalnych ojców, ze względu na brak wystarczających danych klinicznych (*Milsop i wsp.*: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346).

Na podstawie dostępnych informacji uważa się, iż przyjmowanie izotretinoiny, cyklosporyny, azatiopryny i inhibitorów TNF- α nie wpływa na męską płodność (*Paschou i wsp.*: *J Rheumatol.* 2009, 36, 351–345, *Villiger i wsp.*: *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, 1842–1844).

Iwona Rotter¹, Aleksandra Rył², Marta Grabowska²,
Maria Laszczyńska²

CZY METALE TOKSYCZNE PRZYZYNIAJĄ SIĘ DO WYSTĘPOWANIA ZESPOŁU NIEDOBÓRU TESTOSTERONU ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM?

¹Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej,

²Zakład Histologii i Biologii Rozwoju Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
iwrot@wp.pl

Ołów, kadm i rtęć uważane są za metale toksyczne szczególnie niebezpieczne dla organizmu ludzkiego. W odniesieniu do stężenia testosteronu uważa się, że ołów przyczynia się do upośledzenia jego syntezy zarówno na skutek zaburzenia funkcji osi podwzgórze-przysadka-jądro (*Mendiola i wsp.*: *Environ Health.* 2011, 10, 6 doi:

10.1186/1476-069X-10-6.), jak i na skutek uszkodzenia gonad w procesie apoptozy komórkowej (*Gorbel i wsp.*: C.R. Biol. 2002, 325, 927–940). Kadm upośledza funkcję jąder, doprowadzając do zmian morfologicznych w postaci martwicy kanalików nasiennych, co hamuje syntezę testosteronu i zaburza spermatogenezę (*Czeczot i wsp.*: Toksykologia. 2010, 66, 243–250). Również rtęć wpływa negatywnie na produkcję testosteronu, co wydaje się być skutkiem zmniejszenia aktywności enzymów uczestniczących w biosyntezie tego hormonu, ponadto może zmniejszać stężenia cholesterolu jądrowego – prekursora w syntezie testosteronu (*Geber i wsp.*: PLOS One, 2013, 8, e59177).

Celem pracy była ocena wpływu stężenia metali toksycznych: ołowiu, kadmu i rtęci na stężenie testosteronu całkowitego u mężczyzn w wieku andropauzalnym. Badania przeprowadzono u 313 mężczyzn wieku 50–75 lat (śr. 61 lat) rekrutowanych drogą ogłoszenia ze szczebińskich placówek POZ. Metodą spektrometrii emisyjnej z plazmą wzbudzoną indukcyjnie w krwi pełnej dokonano oznaczenia stężenia ołowiu, kadmu i rtęci. W surowicy krwi oznaczono metodą ELISA stężenie testosteronu całkowitego i testosteronu wolnego. Badani wypełniali kwestionariusz dotyczący danych demograficznych oraz standaryzowany kwestionariusz niedomogi androgenowej Morleya. Opierając się na rekomendacjach wynikających z konsensusu ISA, EAA, EAU, ISSAM, niedobór testosteronu całkowitego rozpoznawano przy jego stężeniu poniżej 2,5 ng/mL lub mieszczącym się w przedziale 2,5–3,5 ng/mL przy obecności objawów klinicznych (*Kula i wsp.*: Endokrynol Pol. 2012, 63, 15–19). W odniesieniu do testosteronu całkowitego za wartość wskazującą na niedobór testosteronu przyjęto stężenie poniżej 65 pg/mL. (*Kula i wsp.*: Endokrynol Pol. 2012, 63, 15–19) W analizie statystycznej dokonano oceny korelacji pomiędzy stężeniem testosteronu całkowitego i wolnego a stężeniem ołowiu, kadmu i rtęci oraz porównano stężenia metali toksycznych u badanych z niedoborem testosteronu w stosunku do mężczyzn bez niedoboru testosteronu.

Niedobór testosteronu całkowitego rozpoznano u 146 badanych. Stężenie ołowiu w tej grupie wynosiło średnio 0,077 mg/L, kadmu: 0,001 mg/L, rtęci: 0,005 mg/L. W grupie mężczyzn bez niedoboru testosteronu całkowitego ($n = 167$) średnie stężenie ołowiu wynosiło 0,073 mg/L, kadmu: 0,001 mg/L, rtęci: 0,0045 mg/L. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w stężeniu metali toksycznych w porównywanych grupach, ale dla ołowiu poziom istotności był zbliżony do istotnego ($p = 0,08$). Wśród osób z niedoborem testosteronu wolnego ($n = 75$) stężenie ołowiu wynosiło 0,078 mg/L, kadmu: 0,002 mg/L, rtęci: 0,005 mg/L, u badanych bez niedoboru testosteronu całkowitego stężenie ołowiu wynosiło: 0,073 mg/L, kadmu: 0,005 mg/L, rtęci: 0,0045 mg/L. W porównaniu międzygrupowym nie stwierdzono istotności statystycznej, jednak w odniesieniu do kadmu poziom istotności był zbliżony do wartości istotnej ($p = 0,07$). Oceniając w całej badanej grupie korelację

między stężeniem testosteronu całkowitego i wolnego a metalami toksycznymi, wykazano ujemną korelację między wolnym testosteronem a kadmem ($p = 0,01$).

Nie wykazano istotnych różnic między stężeniem metali toksycznych a niedoborem testosteronu całkowitego i wolnego. 2. Stwierdzany związek pomiędzy stężeniem wolnego testosteronu a stężeniem kadmu może sugerować wpływ kadmu na redukcję stężenia testosteronu u mężczyzn w wieku andropauzalnym, jednakże wymaga to pogłębienia badań.

Krystyna Soszyńska

PODSTAWOWE METODY DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ W NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ

Pracownia Genetyki Klinicznej Zakładu Patomorfologii, 10
Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy
k.soszynska@10wsk.mil.pl

Zmiany genetyczne są częstą przyczyną niepłodności, w tym niepłodności męskiej. Znaczenie mają mutacje dotyczące wielu genów biorących udział w każdym etapie bardzo złożonych procesów determinacji płci, rozwoju układu moczowo-płciowego oraz spermatogenezy. Przy obecnym stanie wiedzy po wykluczeniu zespołów genetycznych (np. zespół Klinefeltera czy Kallmana) rekomenduje się wykonywanie badań genetycznych u mężczyzn z azoospermia, ciężką oligozoospermia oraz brakiem lub niedrożnością nasieniowodów (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Europejskie Towarzystwo Rozrodu i Embriologii Człowieka – ESHRE, ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*). Do najważniejszych badań molekularnych w tym zakresie należą badania mikrodelecji chromosomu Y oraz badanie mutacji genu *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

Mikrodelecje długiego ramienia chromosomu Yq11.2 określonego jako region AZF (ang. *azoospermia factor*) są przyczyną zaburzeń procesu spermatogenezy u ok. 5–15% mężczyzn z azoospermia lub ciężką oligozoospermia. Region AZF podzielono na podregiony: AZFa, AZFb oraz AZFc, w każdym z nich znajdują się geny odpowiedzialne za proces prawidłowej spermatogenezy. Fenotyp upośledzenia produkcji plemników u pacjenta jest zależny od miejsca oraz rozmiaru delecji. U mężczyzn z mikrodelecją w regionie AZFc udaje się uzyskać plemniki z biopsji jąder, u tych z mikrodelecją AZFb szansa jest niewielka, z kolei u tych z delecją AZFa najczęściej znajduje się jedynie komórki Sertoliego. Delecje całych fragmentów AZFa i AZFb skutkują azoospermia. Zmiany w obrębie chromosomu Y przekazywane są potomstwu w linii męskiej.

Mutacje genu *CFTR* odpowiedzialne za wystąpienie objawów mukowiscydozy są także przyczyną obustronnego wrodzonego braku lub niedrożności nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*). Objawy fenotypowe zależą od rodzaju mutacji w genie *CFTR*; u ok. 50% pacjentów z CBAVD obecna jest mutacja DF508, ponadto do najczęściej

występujących należą: R117H, CFTR^{dele2,3}, G550D, G542X, R533X oraz zmiana polimorficzna o znaczeniu klinicznym IVS8-T. W przypadku niepłodności męskiej związanej z obecnością mutacji w genie *CFTR* wskazane jest badanie genu *CFTR* u partnerki w celu wykluczenia u niej nosicielstwa mutacji i tym samym podwyższenia ryzyka urodzenia dziecka z mukowiscydozą.

Magdalena Pasińska^{1,2}, Olga Haus^{1,2}

CHROMOSOMOWE PRZYCZYNY NIEPŁODNOŚCI

¹Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej CM im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,

²Poradnia Genetyczna SU nr 1 im. dr A. Jurasza w Bydgoszczy
magdapas@wp.pl

Rozwój genetyki klinicznej oraz wprowadzenie do diagnostyki metod badań cytogenetycznych i molekularnych pozwoliły na identyfikację chromosomów i szeregu genów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcje rozrodcze i płciowe. Zaburzenia chromosomowe zarówno liczbowe, jak i strukturalne, które mogą wpływać na płodność, dotyczą autosomów i chromosomów płci. Ograniczenie płodności u niektórych nosicieli aberracji bywa okresowe. W części przypadków można je wyjaśnić wpływem zrównoważonych aberracji strukturalnych (translokacje, inwersje) na proces koniugacji chromosomów płciowych w mejozie, na etapie spermatocytów II rzędu. Translokacje wzajemne Y:autosom prowadzą do niepłodności poprzez asocjację autosomu z pęcherzykiem płci X-Y oraz formowaniem kwadriwalentu łańcuchowego, złożonego z chromosomu X, pochodnego Y, pochodnego autosomu i jego homologue. W przypadku translokacji robertsonowskich, powstałych w wyniku fuzji centrycznej długich ramion chromosomów akrocentrycznych, u nosiciela występuje tylko 45 chromosomów. Podczas powstawania gamet w pachytenie I podziału meiotycznego parowanie odcinków homologicznych prowadzi do powstania struktury złożonej z 3 chromosomów, zwanej triwalentem. Rozejście triwalentu w zależności od rodzaju segregacji może prowadzić do powstania struktury gamety prawidłowej bądź zrównoważonej, ale również do powstania gamety nulli- i polisomicznej.

Chromosom Y warunkuje różnicowanie się gonady w kierunku jądra, niezależnie od liczby towarzyszących mu chromosomów X. W zespole Klinefeltera (47,XXY) oraz zespole odwrócenia płci kariotypowej (46,XX) u fenotypowego mężczyzny już w życiu płodowym dochodzi do wzmożonej degeneracji komórek płciowych w stadium poprzedzającym mejozę. Brak komórek germinalnych w jądrze może być skutkiem nadmiaru genów, które ulegają inaktywacji na dodatkowym chromosomie X i zazwyczaj działają w układzie disomii. Pomimo całkowitego braku funkcjonalnego rozwoju kanalików nasennych, częściowa czynność komórek Leydiga doprowadza do rozwoju drugorzędowych cech płciowych. W przypadku mozaiki 47,XXY/46,XY może pojawić się w jądrach niewielka liczba plemników. Płodność wówczas jest

możliwa, zazwyczaj jednak jest upośledzona. Tetrasomie i pentasomie chromosomów płciowych, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, z reguły prowadzą do zaburzeń czynności gonad lub ich agenezji oraz do powstania wielu cech dysmorficznych i wad rozwojowych. W przypadku trisomii autosomalnej (np. w zespole Downa) u mężczyzn nie dochodzi do czynności plemnikotwórczej gonad. Podczas profazy pierwszego podziału meiotycznego ma miejsce asocjacja XY z dodatkowym chromosomem 21. Asocjacje te mogą powodować zaburzenia regulacji ekspresji genów koniecznych do prawidłowej spermatogenezy.

Ocena kariotypu w przypadku leczenia niepłodności jest niezbędna w celu ustalenia przyczyny braku skuteczności leczenia niepłodności, jak również oceny ewentualnego ryzyka poczęcia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w przypadku zastosowania technik wspomaganego rozrodu – ART (ang. *assisted reproductive technology*)

Małgorzata Piasecka¹, Monika Frączek²,
Kamil Gill¹, Aleksandra Rosiak¹, Dariusz Gączarzewicz³,
Maciej Kurpisz²

ELIMINACJA PLEMNİKÓW W NASIENIU LUDZKIM – ASPEKT KLINICZNY

¹Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ²Zakład Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu, ³Katedra Biotechnologii Rozrodu Zwierząt i Higieny Środowiska, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
mpiassecka@ipartner.com.pl

Eliminacja plemników przez komórki zapalne nasienia pozostaje zjawiskiem nie do końca wyjaśnionym. Krytyczna liczba i rola leukocytów budzi liczne kontrowersje ze względu na ich potencjalnie korzystny lub szkodliwy wpływ na ilościowe i jakościowe parametry seminologiczne. Sugeruje się „ciche”, fizjologiczne, bez obecności markerów stanu zapalnego, fagocytowanie uszkodzonych, starzejących się, przedwcześnie skapacytowanych, apoptotycznych plemników zarówno w męskich, jak i żeńskich drogach płciowych. Niewątpliwie taka rola komórek zapalnych ma istotne znaczenie dla kontroli jakości nasienia i może być mechanizmem zabezpieczającym przed wejściem nieprawidłowych gamet męskich do komórki jajowej, co zwiększa szansę na powodzenie w zapłodnieniu, uniknięcie zaburzeń rozwojowych, chorób genetycznych i nowotworowych. Należy podkreślić, że w warunkach fizjologicznych istnieje równowaga między uszkodzeniem plemników, ich selekcją a komponentami plazmy nasienia mającymi silne właściwości przeciwwzapalne (*Aitken i Baker: J Reprod Immunol. 2013, 100, 11–19; Aitken: F1000Prime Rep. 2013, 5, 39. doi:10.12703/P5-39*). Natomiast zupełnie inne interakcje komórkowe i wynikające z nich konsekwencje pojawiają się w przypadku zwiększonej liczby leukocytów w ejakulacie w obecności lub braku czynnika

infekcyjnego. Niepokojące jest, że 10–15% niepełnych mężczyzn cierpi na ostre lub przewlekłe stany zapalne (przebiegające często bezobjawowo) w układzie moczowo-płciowym (Rusz i wsp.: Word J Urol. 2012, 30, 23–30), gdyż wynikiem wzrostu markerów stanu zapalnego w nasieniu (leukocyty, bakterie, cytokiny prozapalne, proteazy, reaktywne formy tlenu, toksyny bakteryjne) są liczne i zaawansowane uszkodzenia plemników, czego następstwem może być wzmożone ich usuwanie (Aitken i Baker: J Reprod Immunol. 2013, 100, 11–19; Aitken: F1000Prime Rep. 2013, 5, 39. doi:10.12703/P5-39; Frączek i wsp.: Andrologia. 2012, 44, 315–329; Weidner i wsp.: Word J Urol. 2013, 31, 717–723).

Z badań autorskich (Piasecka i wsp.: Am J Reprod Immunol. 2014, 72, 348–358) wynika, że w przypadku leukocytospermii w nasieniu mogą współistnieć dwa sposoby eliminacji plemników: fagocytoza i etoza (programowana, aktywna śmierć leukocytów inna niż apoptoza). Oba identyfikowane były w nieobecności i obecności czynnika infekcyjnego. Do tej pory nie udokumentowano jednoczesnego procesu fagocytozy i etozy w nasieniu ludzkim w warunkach stanu zapalnego. Etoza związana jest z generowaniem przez pobudzone leukocyty zewnątrzkomórkowych struktur (ET, ang. *extracellular traps*) – sieci pełniących rolę pułapek dla patogenów, a w przypadku nasienia również dla plemników. Struktury te zbudowane są z DNA i histonów o charakterze antybakteryjnym oraz innych molekuł (elastaza, defensyny i mieloperoksydaza). Tworzenie ET jest wrodzoną odpowiedzią układu immunologicznego na proces zapalny i w końcowym etapie prowadzi do śmierci leukocytów wskutek autodestrukcji wynikającej z radykalnej przebudowy i pozbycia się jądrowego materiału genetycznego, jednak za cenę usunięcia patogenów (Brinkmann i Zychlinsky: J Cell Biol. 2012, 198, 773–783; Zawrotniak i Rupala-Kozik: Acta Biochim Pol. 2013, 60, 277–284).

Wstępne wyniki badań sugerują, że leukocyty zaangażowane w tworzenie ET niekoniecznie podlegają natychmiastowej etozie, bowiem zdolne są do równoczesnego przeprowadzenia fagocytozy. Można sądzić, że plemniki aktywują leukocyty w podobny sposób jak czynnik infekcyjny, gdyż same mogą być inicjatorem wyrzucania ET przez komórki zapalne, a obecność bakterii wzmacnia ten proces, który może obejmować nie tylko uszkodzone męskie komórki rozrodcze, ale również „zdrowe”, co niewątpliwie może stać się przyczyną niepłodności partnerskiej, często idiopatycznej. Ponadto, nie można wykluczyć samoistnej, nadmiernej i niepożądanego etozy w nasieniu (niekoniecznie związanej z leukocytospermia), podobnie jak ma to miejsce w przypadku uszkodzenia różnych tkanek i narządów prowadzącego do powstania licznych procesów patologicznych (Brinkmann i Zychlinsky: J Cell Biol. 2012, 198, 773–783; Hahn i wsp.: Front Immunol. 2012, 3, 362. doi:10.3389/fimmn.2012.00362; Zawrotniak i Rupala-Kozik: Acta Biochim Pol. 2013, 60, 277–284).

Piotr Słupski, Piotr Jarzemski, Marek Kowalski **ZESPÓŁ ZINNERA – OPIS PRZYPADKU**

Oddział Urologii Laparoskopowej, Ogólnej i Onkologicznej,
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Biziela, Bydgoszcz
piotr.slupski@biziela.pl

Torbiel pęcherzyka nasiennego jest rzadko rozpoznawaną patologią, spotykaną tylko u 1 na 20 000 mężczyzn. Większość takich torbieli współistnieje z zespołem wad wrodzonych, opisanych po raz pierwszy przez Zinnera w 1914 r. (Zinner A.: Wein Med Wochenschr. 1914, 64, 605–609). Zespół Zinnera obejmuje występowanie zwężenia przewodu wytryskowego, agenezję nerki oraz ektopowe ujście moczowodu w części sterczowej cewki moczowej lub pęcherzyku nasiennym. Jest to spowodowane zaburzeniem formowania części dystalnej przewodu śródnercza (Patel i wsp.: BJU Int. 2002, 90, 265–271). Pomimo tego, że większość torbieli pęcherzyka nasiennego jest bezobjawowa, mogą im towarzyszyć bóle podbrzusza i krocza, bolesne ejakulacje, hematospermia, zaburzenia mikcji oraz dysuria. Mogą one również współistnieć z niepłodnością. Rozpoznanie torbieli pęcherzyka nasiennego można postawić na podstawie przezodbytniczej ultrasonografii (TRUS, ang. *transrectal ultrasound*), tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Leczeniem z wyboru torbieli w przypadkach objawowych jest leczenie operacyjne. Inne metody, takie jak przezodbytnicza lub przezcewkowa punkcja i aspiracja, przezcewkowa resekcja wżgórka nasiennego oraz leczenie farmakologiczne, obciążone są dużym ryzykiem nawrotu i niepowodzeń (Cherullo i wsp.: J Urol. 2002, 167, 1263–1267).

Przedstawiono opis przypadku 26-letniego pacjenta przyjętego na oddział urologii z powodu bólów brzucha. W trakcie badania ultrasonograficznego rozpoznano torbiel pęcherzyka nasiennego z agenezją lewej nerki. Chorego zakwalifikowano do laparoskopowej operacji usunięcia torbieli. Operację przeprowadzono z dostępu przezotrzewnowego, z użyciem 5 trokarów. Otrzewną nacięto pomiędzy pęcherzem a odbytnicą, aby uwidocznić lewy pęcherzyk nasienny, który oddzielono od otaczających tkanek.

Celem pracy była ocena użyteczności techniki laparoskopowej w usuwaniu torbieli pęcherzyka nasiennego. Zabieg trwał 180 minut, utrata krwi wynosiła ok. 50 mL. Nie zaobserwowano powikłań w trakcie operacji oraz w okresie pooperacyjnym. Pacjenta wypisano w trzeciej dobie po zabiegu i w obserwacji 12-miesięcznej nie stwierdzono nawrotu dolegliwości. Badaniem histopatologicznym potwierdzono obecność torbieli pęcherzyka nasiennego, co wraz z agenezją nerki i atrezią ujścia przewodu wytryskowego potwierdziło rozpoznanie zespołu Zinnera.

Objawowe torbiele pęcherzyka nasiennego są dobrym wskazaniem do zastosowania techniki laparoskopowej i mogą okazać się lepszą metodą niż operacja otwarta, z uwagi na lepszy dostęp i uwidocznienie okolicy operowanej. W związku z tym technika laparoskopowa powinna być metodą z wyboru w leczeniu wad pęcherzyków nasiennych.

Maciej W. Socha

ZABURZENIA PŁODNOŚCI MĘŻCZYZN STOSUJĄCYCH ANDROGENY W SPORCIE

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
maciej.socha@cm.umk.pl

Zarówno bezwzględna liczba, jak i odsetek mężczyzn stosujących steroidy anaboliczno-androgenne (SAA) są trudne do oszacowania. Ze względu na nielegalność ich pozamedycznego stosowania oraz pozafarmaceutyczny obrót trudno przeprowadzić prospektywne badania oceniające zmianę płodności mężczyzn stosujących jako doping androgeny w sporcie. Celem podjętego badania była próba oceny zmiany płodności mężczyzn na podstawie wyników badania nasienia i czasu do uzyskania ciąży w trakcie stosowania steroidów anaboliczno-androgennych w sporcie amatorskim.

W badaniach autorskich spośród badanych przez 8 lat mężczyzn stosujących steroidy anaboliczno-androgenne w celu zwiększenia masy mięśniowej w trakcie amatorskiego treningu kulturystycznego wyszczególniono grupę 68 mężczyzn o podobnych parametrach antropometrycznych, rasie i spermiogramach przed rozpoczęciem zażywania SAA i będących w związku ze zdrowymi partnerkami. Przed, w trakcie oraz po stosowaniu opartych na podobnych schematach i substancjach cykli zażywania SAA wykonano następujące badania: mikroskopowe badanie nasienia z oceną morfologii i ruchliwości plemników oraz badanie ultrasonograficzne jąder z oceną ich objętości. Dodatkowo oceniono wybrane parametry antropometryczne, objawy z zakresu psychopatologii ogólnej i życia popędowego oraz intencyjny czas do uzyskania ciąży w zależności od fazy cyklu, w którym rozpoczęto starania o ciążę. Badania przeprowadzono przed rozpoczęciem zażywania SAA, a następnie w odstępach 1–3-miesięcznych w trakcie i około rok po zakończeniu zażywania SAA. Stwierdzono, że wyniki badania nasienia korelowały z poszczególnymi fazami cyklu zażywanych steroidów anaboliczno-androgennych. Najkrótszy czas do uzyskania ciąży i najwyższy współczynnik płodności par stwierdzono w pierwszych sześciu miesiącach stosowania SAA. Największe zmniejszenie parametrów nasienia, objętości jąder i zaburzeń życia popędowego występowało pod koniec cyklu z pochodnymi testosteronu i po jego zakończeniu. Samoistny powrót do parametrów sprzed zażywania SAA nie jest możliwy do przewidzenia.

Piotr Paweł Świniarski

ANDROLOGIA OPERACYJNA

Kliniczny Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej,
10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy
piotr.swiniarski@hotmail.com

Andrologia jest dziedziną łączącą w sobie kilka dziedzin medycyny, m.in. endokrynologię, medycynę seksualną, medycynę rozrodu, a przede wszystkim urologię. Operacje andrologiczne w zdecydowanej większości są operacjami

urologicznymi, chociaż w bardzo wąskim i wysoce wyspecjalizowanym zakresie chirurgii prącia i jego elementów, moszny, jąder, najądrzy, nasieniowodów, cewki moczowej, często z elementami chirurgii plastycznej. W korekcji chirurgicznej wrodzonych wad genitaliów zastosowanie ma szerokie spektrum możliwości andrologii operacyjnej.

Najczęstszą wadą wrodzoną jest stulejka oraz wnętrostwo. Falloplastyka obejmuje m.in. operacje wrodzonego skrzywienia lub skręcenia członka, prącie zakryte, pletwiaste, podwójne, żołądz rozszczepioną, zwężenie cewki, afalię, micropenis, spodziectwo, wierzchniactwo i wiele innych wariantów anomalii rozwojowych narządów moczowo-płciowych.

Andrologia onkologiczna obejmuje orchidektomię (wycięcie jądra z najądrzem) oraz penektomię (wycięcie prącia). W zależności od sytuacji klinicznej możliwe są w pewnych przypadkach operacje organooszczędzające, gdzie pozostaje część jądra lub prącia, dając pacjentom lepszą jakość życia niż w przypadku zabiegów totalnych. Chirurgia rekonstrukcyjna prącia i moszny stosowana jest nie tylko po urazach genitaliów, ale także w onkologii czy zmianie płci z kobiety na mężczyznę. Wytworzenie w kilkietapowej operacji nowego prącia z wszczepioną protezą to trudne wyzwanie dla operatora. Likwidacja skrzywienia prącia (choroba Peronie, stwardnienie plastyczne prącia – łac. *induratio plastica penis*) metodą plikacji lub elongacji z wszczepieniem graftu oraz wszczepianie protez prącia (półsztywne, 2- i 3-częściowe hydrauliczne) to jedno z najpopularniejszych zabiegów andrologicznych. Operacje andrologiczne mają także na celu rekonstrukcję cewki moczowej oraz wszczepianie sztucznego zwieracza cewki. Powiększanie prącia optyczne lub faktyczne w zakresie długości i obwodu to operacje, których ilość w ostatnim czasie znacznie wzrosła. Chirurgia męskiej płodności to m.in. TURED, wazowazostomia, wazoepidydymostomia, PESA, MESA, TESA, TESE, mikroTESE oraz znana od dawna wazektomia. Wynik operacji andrologicznych w dużej mierze zależy od umiejętności chirurgicznych i wyczucia estetyki operatora.

Zbigniew Wolski

ZABURZENIA EREKCJI I NIEPŁODNOŚĆ W CHOROBAH I PO OPERACJACH NARZĄDÓW UKŁADU MOCZOWO-PŁCIOWEGO

Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Dziecięcej,
Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Bydgoszczy
klurul@cm.umk.pl

Andrologia jest integralną częścią urologii m.in. w aspekcie leczenia operacyjnego. Choroby narządów układu moczowo-płciowego u mężczyzn prowadzą często do zaburzeń wzwodu prącia i niepłodności, będących bezpośrednim następstwem choroby lub leczenia farmakologicznego i operacyjnego. Przyczynami czasowej lub trwałej niepłodności i zaburzeń erekcji mogą być zarówno zakażenia, nowotwory złośliwe, rozrost łagodny gruczołu krokowego, jak i niekorzystne następstwa hormonoterapii,

elektroresekcji przezcewkowej, adenomektomii, a przede wszystkim radykalnej prostatektomii. Ponadto guzy jąder, wnetrostwo, zapalenia dróg nasiennych, wady wrodzone, żylaki powrózka nasiennego oraz choroby prącia takie jak priapizm, nowotwory, uszkodzenia urazowe i wady również mogą powodować takie zaburzenia.

Największym wyzwaniem dla urologów w ciągu ostatnich lat jest zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń wzwodu prącia po radykalnej prostatektomii, napromienieniu, w trakcie leczenia hormonalnego u chorych z rakiem gruczołu krokowego, którzy byli aktywni seksualnie przed leczeniem, oraz zapewnienie płodności młodym mężczyznom poddanym leczeniu operacyjnemu i chemioterapii systemowej z powodu złośliwych nowotworów jąder. Dokładniejsze poznanie anatomii, unaczynienia i unerwienia stercza, patofizjologii wzwodu prącia, wprowadzenie nowoczesnej farmakoterapii z zastosowaniem inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase type 5*), udoskonalenie techniki operacyjnej radykalnej prostatektomii z oszczędzeniem u wybranych chorych pęczków naczyniowo-nerwowych, dodanie wczesnej farmakoterapii i rehabilitacji pozwala obecnie na powrót erekcji u znacznej części chorych z rakiem ograniczonym narządu. Możliwość zachowania płodności i wzwodów prącia u chorych z rakiem stercza istnieje przy zastosowaniu małoinwazyjnych, celowanych technik ablacyjnych.

Przerywana hormonoterapia w zaawansowanym raku stercza pozwala na powrót aktywności seksualnej u części chorych. Krioprezervacja nasienia przed rozpoczęciem leczenia stała się obecnie standardowym postępowaniem u pacjentów z guzami jąder.

Ashraf Virmani

COMBINATION OF MITOCHONDRIOTROPIC COMPOUNDS, ACETYL-L-CARNITINE AND L-CARNITINE FOR IMPROVING SPERM QUALITY IN PATIENTS

Research, Innovation and Development, Sigma-tau HealthScience International BV, Utrecht, Netherland and Sigma-tau SpA, Pomezia Rome, Italy

Infertility affects up to 15% of all couples trying to and in almost half of these cases, male infertility is the sole or a contributing factor. The most common cause of male infertility is related to sperm quality. This occurs in oligoasthenoteratozoospermia (OAT), the condition in which sperm concentration, and proportion of morphologically normal sperm and as well as the proportion of motile sperm are all lower than the normal World Health Organization (WHO) reference values.

Many studies have suggested that the sperm quality parameters can be improved by therapy with antioxidant such as vitamin C, vitamin E, glutathione as well as by mitochondriotropic agents such as L-carnitine (L-C) and acetyl-L-carnitine (ALC). L-C plays a role in cell metabolism, acting as a shuttle of the activated long-chain fatty acids into the mitochondria, where beta-oxidation

takes place. There is evidence that initiation of sperm motility is related to an increase of L-C in the epididymal lumen, and ALC in sperm cells. The carnitines may also protect the cell membrane against oxidative stress and damage.

Many clinical trials have shown beneficial effects of L-C and ALC in specific cases of male infertility. The combined L-C and ALC treatment in a controlled study of efficacy was effective in increasing sperm motility, especially in groups with lower baseline levels (*Lenzi et al.*: *Fertil Steril.* 2004, 81 (6), 1578–1584). An increase in pregnancy rate was also found. Similar effects on sperm parameters and pregnancy was also found in the study of *Cavallini et al.* (*J Androl.* 2004, 25, 761–770). Further the study of *Balercia et al.* (*Fertil Steril.* 2005, 84, 662–667) showed the importance of the combination of the two carnitines since the greatest improvement of forward motility was found with LC plus ALC compared with LC only or ALC alone. Indeed, there are more than 11 clinical trials which have shown efficacy of administering L-C and/or ALC to males with various forms of idiopathic infertility.

Studies are emerging showing that there are various treatments such as carnitines (L-C plus ALC), folate, follicle stimulating hormone, melatonin, that are able to reduce aneuploidies in various cell types including sperm cells (*Cavallini et al.*: *Asian J Androl.* 2012, 14, 591–598). The frequency of high levels of aneuploidy is inversely correlated with sperm count and progressive motility in infertile men (*Vendrell et al.*: *Hum Reprod.* 1999, 14, 375–378; *Vegetti et al.*: *Hum Reprod.* 2000, 15, 351–365). Studies also show that lower sperm aneuploidy frequency is associated with high pregnancy rates in intracytoplasmic sperm injection (ICSI) programmes (*Burello et al.*: *Hum Reprod.* 2003, 18, 1371–1376); *Cavallini et al.*: *Asian J Androl.* 2012, 14, 591–598).

In conclusion therapy with carnitines and other antioxidant compounds can reduce sperm aneuploidy levels and improve the results of sperm quality and fertility potential. The carnitines and other antioxidant substances have anti-mutagenic protective capacity against genotoxic damage induced by various environmental insults e.g. exposure to X-rays or toxins, and can be utilized to reduce biological damage and therefore aneuploidy in various cells, especially sperm cells that are vital for optimal fertilization and pregnancy.

Piotr Jarzemski

ROLA UROLOGA W DIAGNOSTYCE MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI

Oddział Urologii, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy
ptu@jarzemski.pl

Diagnostyka i leczenie zaburzeń niepłodności wymagają wielospecjalistycznego podejścia. Ważnym elementem diagnostyki jest badanie urologiczne, które ma na celu

rozpoznanie wszelkich anomalii mogących być przyczyną powstałych u mężczyzny problemów.

Diagnostykę rozpoczyna się od badania palpacyjnego struktur umieszczonych w worku mosznowym. Określa się wielkość, tkiwość i sprężystość jąder, najądrzy oraz powrózków nasiennych. Za pomocą badania ultrasonograficznego (USG, ang. *ultrasound examination*) ocenia się echostrukturę jąder, najądrzy, ich unaczynienie i dokładne wymiary, wykluczając obecność zmian patologicznych. Z kolei badaniem fizykalnym moszny diagnozuje się stan powrózków nasiennych, rozpoznając lub wykluczając obecność żylaków. Stopień poszerzenia żył weryfikuje się, badając chorego w pozycji stojącej, leżącej i próbie Valsalvy. Subkliniczną postać żylaków powrózka nasiennego można potwierdzić badaniem ultrasonograficznym, uwidaczniając naczynia żylne o szer. >3 mm, a podczas próby Valsalvy w badaniu USG Doppler obserwuje się cofanie się krwi żyłnej.

Kolejnym elementem jest badanie przezodbytnicze (DRE, ang. *digital rectal examination*), za pomocą którego ocenia się gruczoł krokowy, jego wielkość, konsystencję, tkiwość, obecność patologicznych twardych guzków lub miękkich zmian torbielowatych. W zaburzeniach płodności największy problem stanowi rozpoznanie zapalenia gruczołu krokowego, które może być przyczyną niepłodności. Pomocnym badaniem jest przezodbytnicza ultrasonografia (TRUS, ang. *transrectal ultrasound*), dzięki któremu można dokładnie ocenić wymiary stercza, jego budowę anatomiczną, rozpoznać zmiany patologiczne, torbiele, ropnie i zwapnienia pozapalne. W badaniu TRUS uwidaczane są również pęcherzyki nasienne i dystalne odcinki nasieniowodów. Można rozpoznać całkowitą agenezję pęcherzyków nasiennych lub zmianę ich wielkości czy echostruktury. W przypadku zwężenia przewodu wytryskowego obserwuje się poszerzenie nasieniowodu oraz rozcięcie pęcherzyka nasiennego, nawet do znacznych rozmiarów. Pod kontrolą TRUS można również zaaspirować płyn z pęcherzyka nasiennego w poszukiwaniu plemników.

Ostatnim elementem badania urologicznego jest ocena prącia i cewki moczowej. Urolog zwraca uwagę na budowę prącia, obecność zmian patologicznych w części gąbczastej oraz zwłóknień w ciałach jamistych, jak również umiejscowienie ujścia zewnętrznego cewki. W uzasadnionych przypadkach można podjąć decyzję o wziernikowaniu cewki moczowej (ureteroskopii) celem oceny jej budowy, włącznie z uwidocznieniem ujść przewodów wytryskowych na wzgórku nasiennym.

Eduard Sanchez

NEW TRENDS IN SEMEN DIAGNOSIS – SCA EVOLUTION – CASA SYSTEM

Microptic, Hiszpania
eduard@micropticsi.com

Standard semen analysis is a rather subjective technique and associated with large inter-laboratory variation, which makes it virtually impossible to compare

sperm analysis results performed by different laboratories or different technicians. In an attempt to make the assessments of semen quality more objective and detailed, tools for computer-aided semen analysis (CASA) have been developed. By use of Sperm Class Analyzer (SCA evolution) that is the CASA system, several specific parameters describing the motility, concentration, morphology, DNA fragmentation and vitality of spermatozoa in a more detailed manner can be obtained. Furthermore it is possible to analyze automatically some sperm functional test as sperm cervical mucous penetration, hyperactivation and acrosome reaction.

The CASA system is a necessary instrument to standardize all the parameters of sperm analysis and to approve also the internal and external quality controls.

Jerzy B. Gajewski

UROLOGICZNE ASPEKTY LECZENIA TESTOSTERONEM

Department of Urology, Dalhousie University, Halifax, Kanada
jgajew@dal.ca

Leczenie chorych testosteronem wpływa na pewne aspekty chorób urologicznych. Następujące choroby są wyjątkowo zależne od poziomu testosteronu: hipogonadyzm męski w wieku dojrzałym (ILOH, ang. *idiopathic late-onset hypogonadism*), zaburzenia erekcji, przerost gruczołu krokowego i rak stercza. Hipogonadyzm męski w wieku dojrzałym jest rozpoznawany zazwyczaj na podstawie objawów i poziomu testosteronu we krwi. Objawy mogą być subtelne, zalicza się do nich: osłabione libido, brak energii i ogólne osłabienie, depresję, nadmierne odkładanie się tkanki tłuszczowej, powiększone piersi i zanikanie mięśni, mniejsze także mogą być jądra. Zaburzenia erekcji często występują w hipogonadyzmie męskim. Nieskuteczne leczenie inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase type 5*) może być spowodowane niskim poziomem testosteronu. W niektórych wypadkach suplementacja testosteronem może poprawić wyniki leczenia inhibitorami PDE5, chociaż dane badań dostępne w piśmiennictwie na ten temat są sprzeczne.

Wielkość gruczołu krokowego może być zmniejszona u chorych z hipogonadyzmem męskim. Leczenie testosteronem może powiększyć gruczoł krokowy, ale tylko do rozmiarów, jaki występuje u mężczyzny z normalnym jego poziomem. Nie ma dowodów na to, że u mężczyzny z przerostem gruczołu krokowego leczonych testosteronem może dojść do dalszego zwiększenia objętości gruczołaka stercza i pogorszenia objawów oddawania moczu. Niemniej, leczenie testosteronem nie jest wskazane u osób z bardzo dużym gruczołem krokowym i dużym zaleganiem moczu. Stosowanie testosteronu u chorych z rakiem stercza jest bardzo kontrowersyjne. Maksymalne wysycenie receptorów androgenowych w sterczu występuje już w bardzo niskich stężeniach. W związku z tym suplementacja testosteronem u chorych z bardzo niskim

jego poziomem we krwi może spowodować podwyższone wartości antygenu specyficznego dla prostaty (PSA, ang. *prostate-specific antigen*) i teoretycznie zwiększyć ryzyko raka stercza, ale tylko do poziomu występowania tego raka u mężczyzn z normalnym stężeniem testosteronu we krwi. Dalsza suplementacja nie powoduje zwiększonego ryzyka. Są nawet dowody na to, że agresywny rak stercza występuje częściej w hipogonadyzmie. Niemniej chorzy z rakiem stercza nie powinni być leczeni testosteronem, natomiast leczenie testosteronem chorych wyleczonych z raka stercza jest bardzo indywidualne i nadal kontrowersyjne.

Jacek W. Graczykowski

LECZENIE AZOOSPERMII POPRZEZ CHIRURGICZNE POBRANIE PLEMNIKÓW DO ZABIEGÓW ZAPŁODNIENIA POZAUSTROJOWEGO

Division of Reproductive Endocrinology, Department of Obstetrics & Gynecology, University of Illinois at Peoria, IL and Reproductive Health and Fertility Center, Rockford, Illinois, U.S.A.

jgraczykowski@wemakefamilies.com

Męski czynnik niepłodności dotyka ok. 40–50% par niemogących zażyć w ciążę. Blisko 15% niepłodności męskiej ujawnia się jako azoospermia, która może być spowodowana albo niewydolnością jąder, albo zablokowaniem odpływu plemników z najądrza. Tacy pacjenci mają kilka możliwości leczenia rozrodczego: 1) chirurgiczne pobieranie plemników z najądrza albo bezpośrednio z jądra w celu użycia ich do zapłodnienia pozaustrojowego, 2) inseminację kobiety nasieniem dawcy, 3) adopcję zamrożonych zarodków i 4) tradycyjną adopcję dziecka. Chirurgicznie pobrane plemniki wstrzykuje się bezpośrednio do oocytów. Rozwinięte zarodki przenosi się cewnikiem do jamy macicy pod kontrolą aparatu ultrasonograficznego po 3 albo 5 dniach hodowli *in vitro*. Pozostałe zarodki zostają zamrożone w płynnym azocie i mogą być wykorzystane do próby uzyskania kolejnej ciąży. Także pozostałe plemniki mogą być zamrożone w celu wykorzystania ich w przyszłości, po odmrożeniu, do wstrzyknięcia do oocytów.

W *Reproductive Health and Fertility Center* w latach 2004–2014 wykonano chirurgiczne pobranie plemników od 42 mężczyzn. Plemników nie znaleziono u 8 pacjentów i dwie z tych par skorzystały z dawców nasienia do zapłodnienia oocytów *in vitro*. Obie pary uzyskały urodzenie dziecka. Spośród 34 par, które miały własne plemniki, 22 pary (64%) osiągnęły poród dziecka, a 8 par miało więcej niż jedną ciążę. Łącznie urodziło się 43 dzieci jako

efekt 83 zabiegów przeniesienia zarodków do macicy. W rezultacie, w 51 (61%) zabiegach rozpoznano ciążę i dalsze 33 ciążę doszły do porodu, co stanowiło 40% wszystkich zabiegów przeniesienia zarodków, 18 ciąż zakończyło się poronieniem. Pośród wszystkich porodów 7 było bliźniaczych i 2 trojacze. Trzydzieści par zrezygnowało z dalszego leczenia po pierwszej nieudanej próbie: 6 par z racji nieznaalezienia plemników, 3 kobiety nie zaszły w ciążę po przeniesieniu zarodków, inne 3 poroniły, a w jednym przypadku żaden z oocytów nie został zapłodniony. Spośród 29 par, które osiągnęły sukces w pierwszej próbie leczenia albo poddały się więcej niż jednej próbie leczenia aż 83% osiągnęło poród dziecka.

Powyższe dane sugerują, że chirurgiczne pobranie plemników dla bezpośredniego wstrzyknięcia do komórki jajowej *in vitro* jest skuteczną metodą leczenia azoospermii oraz że więcej niż jedna próba leczenia może być konieczna, by osiągnąć poród dziecka.

Piotr Jędrzejczak

WPŁYW SPORTU NA MĘSKĄ PŁODNOŚĆ

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

piotrjdrzejczak@gmail.com

Powszechnie znany jest pozytywny wpływ umiarkowanego wysiłku fizycznego na zdrowie mężczyzn. Według czołowych towarzystw naukowych zaleca się obecnie uprawianie przynajmniej przez 30 minut umiarkowanych ćwiczeń fizycznych pięć razy w tygodniu lub przez 20 minut energicznych ćwiczeń trzy razy w tygodniu. Wynikające z tego korzyści to: zmniejszenie ryzyka otyłości, cukrzycy, chorób układu krążenia, utrzymanie zdrowia, zabezpieczenie funkcji fizycznych i mentalnych w odległym wieku. Brak uprawiania sportu, w tym siedzący tryb życia i otyłość, niewątpliwie należą do czynników zmniejszających męski potencjał rozrodczy. Z drugiej strony coraz więcej mężczyzn w wieku rozrodczym uprawia sport regularnie, niekiedy w warunkach wyczynowych.

Jaki w związku z tym intensywne uprawianie sportu ma wpływ na męską płodność, czy powinno być zalecane, czy też może być szkodliwe? Wszystko zależy od intensywności wysiłku sportowego, a także od rodzajów aktywności sportowej. Osobnym tematem jest również działalność wysokogórska. Podczas wykładu poruszone zostaną podstawowe zagadnienia dotyczące wpływu wysiłku sportowego na męski rozród oraz podjęta będzie próba odpowiedzi na pytanie, jaki jest graniczny wysiłek fizyczny, powyżej którego płodność męska ulega zmniejszeniu.

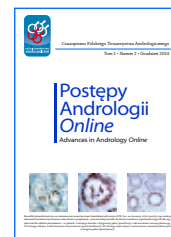


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

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



AKTUALNOŚCI SYMPOZJALNE

VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
7–9 maja 2015, Zawiercie
www.pted.pl

17th European Congress of Endocrinology (ECE)
16–20 maja 2015, Dublin, Irlandia
www.ece2015.org

10th European Congress of Menopause and Andropause
20–22 maja 2015, Madryd, Hiszpania
www.emas-online.org

31st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)
14–17 czerwca 2015, Lizbona, Portugalia
www.eshre2015.eu

XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu
18–20 czerwca 2015, Gdańsk
www.ptmr.info.pl

XLIX Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików
Współczesne techniki mikroskopowe i molekularne w biologii i medycynie
9–12 września 2015, Międzyzdroje
Organizatorzy przewidują sesję poświęconą biologii rozrodu
www.pthc2015.kongresy.com.pl

Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 17 Dzień Andrologiczny
16–18 października 2015, Poznań

ASRM 2015 – 71st Annual Meeting of the ASRM
17–21 października 2016, Baltimore, USA

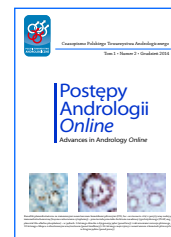
XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego
15–17 września 2016, Katowice

9th European Congress of Andrology
21–23 września 2016, Rotterdam, Holandia

11th International Congress of Andrology
Kopenhaga, 2017



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

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

RECENZJE KSIĄŻKI

„UKŁAD PŁCIOWY MĘSKI – BADANIA KLINICZNE I DOŚWIADCZALNE”

pod redakcją naukową Małgorzaty Piaseckiej

Wydawnictwo

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin 2013

**Ewa Rajpert-De Meyts, MD, PhD, DMSc**

Department of Growth & Reproduction, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Kopenhaga, Dania
 Redaktor naczelna, Andrology (oficjalne czasopismo Europejskiej Akademii Andrologii i Amerykańskiego Towarzystwa Andrologicznego)

Już samo spojrzenie na książkę i dotknięcie jej okładki dostarczyło mi dużo przyjemności – duży, ciężki tom (prawie 500 stron), twarde okładki z pięknymi kolorowymi ilustracjami, elegancko zaprezentowanymi na neutralnym jasno niebieskim tle oraz wysokiej jakości papier. To zachęca do czytania, do którego zaraz się zabrałam. Spędziłam kilkanaście wieczorów, przeglądając rozdziały, studiując niektóre bardzo szczegółowo i wracając do wielu interesujących rozdziałów kilkakrotnie.

Zawartość tomu jest bardzo wszechstronna i podsumowuje wszystkie aspekty andrologii i biologii męskich narządów płciowych, a także odzwierciedla stan polskiej nauki w tej dziedzinie. Lista autorów jest praktycznie „who-is-who” w polskiej andrologii; wielu z tych autorów publikuje prace w uznanych periodykach naukowych i osiągnęło międzynarodową reputację. Książkę otwiera ogólne omówienie wpływu środowiska i czynników genetycznych, ze szczególnym uwzględnieniem chromosomu Y, ale także wpływu dyskretnych polimorficznych wariantów genów na ogólną funkcję systemu płciowego u mężczyzn i zaburzenia prowadzące do hipogonadyzmu i niepłodności. Kolejność następnych rozdziałów jest trochę nietypowa, bo nie zaczyna się jak zwykle od embriologii i wczesnego rozwoju. W pierwszej dużej części książki omówiona jest funkcja i badania „ostatecznego produktu” systemu płciowego – plemników i nasienia, które spełniają najważniejszą funkcję w zapłodnieniu. Jest to jak najbardziej logiczny początek i badanie nasienia jest oczywiście głównym zajęciem

klinik i laboratoriów andrologicznych. Tematyka tej części tomu omówiona jest bardzo szczegółowo w dziesięciu rozdziałach. Oprócz dokładnego opisu fizjologii i morfologii plemników, z bardzo pięknymi ilustracjami, omówione są również stany zapalne i aspekty immunologiczne nasienia, co nie jest często spotykane w podręcznikach andrologicznych. Wszystkie rozdziały dokładnie prezentują najnowsze światowe piśmiennictwo, włączając oryginalne badania kilku polskich zespołów naukowych, głównie z Poznania, Szczecina i Lublina.

Następna duża część książki obejmująca około 20 rozdziałów poświęcona jest fizjologii i patologii jąder. Część tę otwiera opis morfologii i czynności poszczególnych kompartmentów i jądra jako całości otwiera tę część. Wszystkie aspekty spermatogenezy, włączając regulację odnowy komórek macierzystych, spermiogenezę, rolę RNA oraz funkcje komórek Sertoliego i Leydiga, ze szczególnym uwzględnieniem połączeń międzykomórkowych, bariery krwi-jądro, są dokładnie omówione, głównie przez grupy badawcze ze Szczecina, Poznania i Krakowa. Opis lokalnej akcji hormonów sterydowych i innych czynników parakrynowych, wpływu hormonów sterydowych i tarczycy na dojrzewanie komórek płciowych oraz hormonalnej regulacji męskiej funkcji rozrodczej i zaburzeń płodności w dużej mierze są oparte na oryginalnych badaniach doświadczalnych prowadzonych przez grupy naukowe w Krakowie, Łodzi i Szczecinie.

Część tomu opisująca patologie jąder, głównie opracowana przez zespoły ze Szczecina i z Łodzi, spotka się

na pewno z dużym zainteresowaniem lekarzy pracujących w różnych gałęziach andrologii. Bardzo wszechstronnie opisane i zilustrowane są nowotwory jądra, a także zmiany histopatologiczne, które obserwuje się w biopsji jądra, włączając stan przedrakowy, *carcinoma in situ*, który jest tematem bliskim moim własnym zainteresowaniom naukowym. Nowotwory komórek płciowych są głównie efektem zaburzeń w rozwoju gonad, więc następne rozdziały poświęcone są tej tematyce. Wnętrostwo jest opisane ze strony rozwojowej i klinicznej przez zespół szczeciński oraz ze strony badań doświadczalnych przez grupę z Krakowa. Bardzo dogłębnie opisane jest różnicowanie płciowe gonad i jego zaburzenia. Sama tabela zaburzeń genetycznych zajmuje 10 stron (po polsku i angielsku) i będzie bardzo pomocna zarówno dla klinicystów, jak i pracowników parających się naukami podstawowymi. Przebiega się w tych rozdziałach duże doświadczenie i dorobek naukowy zespołów z Łodzi i Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.

Nie zapomniano również w tej książce o najądrzu, organie często „zapominanym” przez podręczniki andrologiczne. Przegląd morfologii, fizjologii i patologii tego narządu wykonany przez zespół ze Szczecina jest imponujący i omawia najnowszą literaturę światową. Bardzo

interesująca i użyteczna dla klinicystów będzie ostatnia część tomu, napisana przez urologów andrologicznych z Łodzi. Rozdział jest głównie poświęcony czynności i zaburzeniom gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem stanów zapalnych i rozrostów, które stają się coraz bardziej rozpowszechnione w starzejącym się społeczeństwie.

Na koniec warto wspomnieć o kilku szczegółach, które potwierdzają wielką staranność redaktorów w przygotowaniu tego tomu. Z przyjemnością zauważyłam, że pojedyncze rozdziały nie były tylko napisane przez kierowników grup (co jest typowe dla podręczników medycznych) ale wielu młodych naukowców jest także współautorami prac, które w dużej mierze zawierają wyniki ich badań laboratoryjnych. Bardzo podoba mi się dwujęzyczna prezentacja – po polsku i angielsku – tytułów rozdziałów, listy skrótów i nazw genów, opisów ilustracji oraz wszystkich tabel. Dobrym pomysłem jest również podanie adresów e-mail autorów rozdziałów, pozwoli to na bezpośrednią dyskusję i wymianę komentarzy między autorami a czytelnikami.

Gratulacje dla redaktora naukowego, Małgorzaty Piaseckiej i dla autorów za tę piękną i ważną dla polskiej andrologii książkę!

prof. dr hab. Marek Kozirowski

Dyrektor Pozawydziałowego Zamiejscowego Instytutu Biotechnologii Stosowanej i Nauk Podstawowych Uniwersytetu Rzeszowskiego, Kolbuszowa

„Układ płciowy męski – badania kliniczne i doświadczalne” jest wieloautorskim opracowaniem poświęconym szeroko pojętym problemom fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Autorami są wybitni przedstawiciele nauki polskiej reprezentujący jednostki naukowe zarówno z ośrodków akademickich, jak i Polskiej Akademii Nauk, mające w dziedzinie andrologii niezaprzeczalny i wyróżniający się dorobek naukowy liczący się nie tylko w kraju, ale i na arenie międzynarodowej. Wielospecjalistyczny zespół zapewnił nieczęsto spotykaną wieloaspektowość spojrzenia i analizę opisywanych tematów. Książka składa się z pięciu rozdziałów z wyodrębnioną tematyką szczegółową (1. Czynniki środowiskowe i genetyczne a niepłodność męska, 2. Badania seminologiczne – podstawowa i uzupełniająca diagnostyka, 3. Gonada męska – fizjologia i patologia, 4. Najądrze oraz 5. Gruczoł krokowy). Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt prezentacji w wielu rozdziałach wyników autorskich. Każdy podrozdział zawiera bogate piśmiennictwo cytowane w treści, składające się z najnowszych światowych publikacji. Recenzowane wydawnictwo jest bogato ilustrowane. Prezentowane ryciny i schematy precyzyjnie przedstawiają zawartą w nich treść, są dobrze opisane, co niezwykle ułatwia śledzenie głównych tez przedstawionych w wydawnictwie. Zawarte w książce

treści omawiają w zasadzie wszystkie aspekty szeroko pojętej andrologii, co powoduje, że jest to publikacja, z której korzystać będzie bardzo szeroka grupa czytelników – od nauczycieli akademickich, poprzez lekarzy klinicystów, diagnostów laboratoryjnych, studentów, aż po zainteresowane tymi zagadnieniami grupy innych zawodów.

Andrologia jako dziedzina medycyny spotyka się z coraz większym zainteresowaniem, co jest związane z coraz lepszą diagnostyką patologii męskiego układu rozrodczego u ludzi i zwierząt.

W pierwszym rozdziale pt. „Czynniki środowiskowe i genetyczne a niepłodność męska” przedstawiono rolę czynników środowiskowych i genetycznych w funkcji prawidłowej i patologii męskiego układu rozrodczego. Opisano większość znanych czynników środowiskowych będących najczęściej efektem działania człowieka oraz zmian genetycznych wraz ze skutkami ich oddziaływania na męskie gonady. Opisano również molekularne zmiany chromosomu Y skutkujące obniżeniem parametrów jakości męskich komórek rozrodczych lub wręcz bezpłodnością.

W kolejnym rozdziale pt. „Badania seminologiczne – podstawowa i uzupełniająca diagnostyka” przedstawiono obecnie obowiązujące kryteria podstawowej oceny

nasienia zaproponowane przez WHO. Treść tego rozdziału uwypukla rolę diagnostyki w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym. Komplementarne metody oceny seminologicznej są niezwykle istotne do dokonania wyboru odpowiedniej techniki rozrodu wspomaganego medycznie. Badania te również mają duże znaczenie prognostyczne. Opisano stres oksydacyjny z uwzględnieniem źródeł jego powstania oraz fizjologiczną i patologiczną rolę reaktywnych form tlenu. Omówiono markery stanu zapalnego w nasieniu (leukocyty, cytokiny i bakterie) oraz przeciwciał przeciwplemnikowych wraz z następstwami implikacji klinicznych oraz opisano niegenomowy mechanizm działania hormonów steroidowych.

Rozdział trzeci pt. „Gonada męska – fizjologia i patologia” uwzględnia aspekty morfologiczne oraz wpływ określonych czynników na strukturę i funkcję jądra. Szczegółowo opisano wyniki badań immunohistochemicznych, lokalizację ekspresji aromatazy i innych enzymów szlaku steroidogenezy, NOS oraz receptorów estrogenowych, androgenowych i LH.

Podobnie w rozdziale dotyczącym najądra uwzględniono jego funkcje i ultrastrukturę. Omówiono wyniki badań immunohistochemicznych, których autorzy

omawiają lokalizację i ekspresję głównych biologicznie aktywnych czynników decydujących o funkcji najądra.

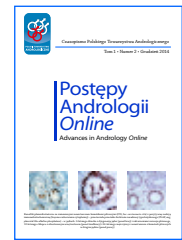
W ostatnim rozdziale dotyczącym gruczołu krokowego omówiono jego budowę i funkcję. W niezwykle ciekawy sposób przedstawiono systemy regulacyjne związane z sekrecją składników plazmy nasienia syntetyzowanych w obszarze prostaty, które mają istotne znaczenie dla prawidłowej funkcji plemników. Opisano również podstawowe stany patologiczne tego gruczołu wraz z ich etiologią, co wobec narastającej ilości stanów patologicznych prostaty nabiera szczególnego znaczenia.

Na pochwałę zasługuje język publikacji. Książkę czyta się niezwykle „lekko”, a przedstawione treści łączą się ze sobą w niezwykle logiczną całość. Jest to sztuka, której nie zawsze potrafią podołać autorzy książek naukowych.

Mając powyższe na uwadze, należy stwierdzić, że Autorom udało się stworzyć kapitalny podręcznik w tak trudnej, ciekawej i niestety mało znanej dziedzinie nauki, jaką jest andrologia. Należy sądzić, że książka ta będzie miała wiele wznowień i spełni w zakresie andrologii rolę, której zapewne PT Autorzy się nie spodziewali.



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 klinicyisty 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 przesłać 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.

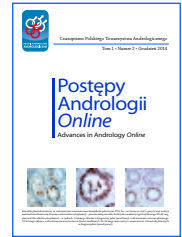


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

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



RECENZENCI PRAC OPUBLIKOWANYCH W 2014 R.

Eugeniusz Baran
Maciej Kurpisz
Marek Mędraś
Małgorzata Piasecka
Jolanta Słowikowska-Hilczer
Barbara Wiszniewska

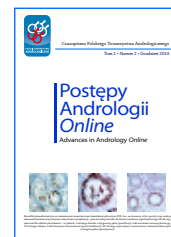


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

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



REKLAMA

Twój pacjent stara się o dziecko?
**Witaminy, minerały i aminokwasy
dla par starających się o dziecko**

FertilMan Suplement diety dla mężczyzn

Unikalne połączenie witamin, minerałów, aminokwasów i przeciwutleniaczy zostało starannie dobrane ze względu na ich korzystne właściwości wpływające na produkcję nasienia oraz płodność.

**Wspomaga płodność
Zwiększa szanse poczęcia**

FertilCare Suplement diety dla kobiet

Preparat bogaty w witaminy i minerały niezbędne dla kobiet planujących zajście w ciążę. FertilCare został specjalnie opracowany tak, aby spełnić potrzeby żywieniowe kobiet starających się o dziecko.

**Przygotowuje do ciąży
Witaminy dla matki i dziecka**

Skuteczność składników potwierdzona badaniami

Współpraca: 12 357 38 07 Więcej na: www.fertilman.pl

Poprawa jakości nasienia

Dodaj FertilMan Plus do zaleceń dla pacjenta z zaniżonymi parametrami spermy

Składniki zawarte w FertilMan Plus™ szczególnie korzystnie wpływają na poprawę męskiej płodności oraz jakości nasienia. Ta unikalna mieszanka witamin, minerałów, aminokwasów i przeciwutleniaczy została starannie dobrane ze względu na ich korzystne właściwości wspomagające produkcję spermy o prawidłowych parametrach.

Bogaty w składniki o udowodnionym naukowo działaniu poprawiającym płodność



Preparat rekomendowany przez
**Polskie Towarzystwo
Andrologiczne**

Opakowanie: 120 tabletek - miesięczna kuracja
Dawkowanie: 2 kapsułki 2 x dziennie rano podczas śniadania oraz podczas głównego posiłku.

Składnik produktu	Porcja dzienna	Pozytywny wpływ na płodność
L-Karnityna	1200 mg	+
L-Arginina	280 mg	+
Witamina C	180 mg	+
Magnez	60 mg	+
L-Tauryna	50 mg	+
Koenzym Q10	40 mg	+
Witamina E	30 mg	+
Cynk	20 mg	+
Niacyna (Vit. B3)	18 mg	+
Żelazo	15 mg	+
Witamina B5	10 mg	+
Witamina B6	10 mg	+
Witamina B1	5 mg	+
L-Glutation	5 mg	+
Witamina B2	5 mg	+
Miedź	1 mg	+
Witamina A	800 µg	+
Kwas foliowy	400 µg	+
Selen	120 µg	+
Witamina B12	60 µg	+
Witamina D3	12 µg	+

Dystrybutor: Medimes Sp. z o.o. / www.medimes.pl

Informacje i materiały: 12 357 38 07

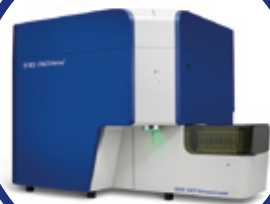
Więcej na: www.fertilman.pl

BD Biosciences

Twój zaufany partner dostarczający kompleksowe rozwiązania w dziedzinie cytometrii przepływowej

SERWIS

Profesjonalny i kompetentny serwis techniczny, który gwarantuje niezawodną pracę aparatu i dba o bezpieczeństwo Twoich badań



APARATY

Cytometry przepływowe - analizatory i sortery komórek – szeroki wybór z możliwością dostosowania do Twoich naukowych potrzeb



APLIKACJE

Profesjonalne wsparcie aplikacyjne zapewniające badaczowi komfort przy wdrażaniu nowych metod oraz pomoc w optymalizowaniu ustawień i warunków eksperymentów wykonywanych metodą cytometrii przepływowej

ODCZYNNIKI

Wybór odczynników i zestawów do badań naukowych pozwalający na elastyczne projektowanie wielokolorowych paneli odczynników, dostosowanych do różnorodnych badań wykorzystujących metodę cytometrii przepływowej

**Zawsze pamiętamy o tym,
że zakup cytometru to nie koniec,
ale dopiero początek długoletniej współpracy.**



Helping all people
live healthy lives