



e-ISSN 2353-8791

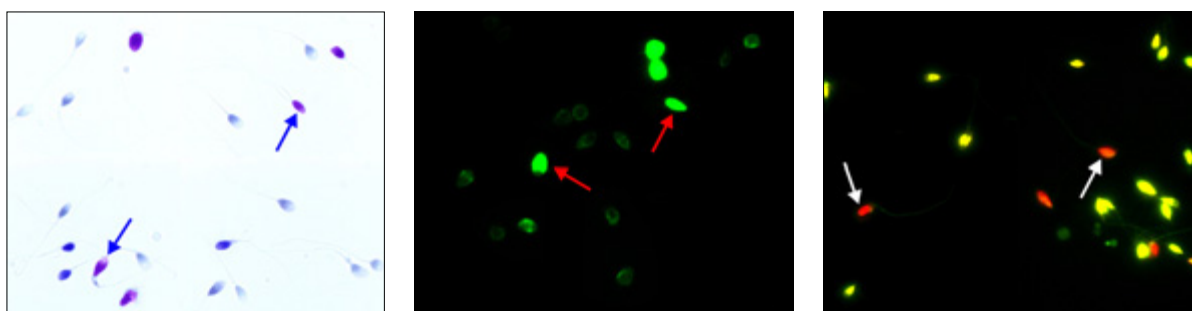
ICV = 49,19

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego  
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 4 • Numer 2 • Grudzień 2017  
Volumin 4 • Number 2 • December 2017

# Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Mikroskopia świetlna i fluorescencyjna ejakulowanych plemników ludzkich barwionych błękitem toluidyny (panel lewy), chromomycyną A3 (panel środkowy) i oranżem akrydyny (panel prawy) w celu oceny dojrzałości chromatyny. Plemniki z nieprawidłowo skondensowaną chromatyną (strzałki niebieskie), z obniżoną protaminacją (strzałki czerwone), z pojedynczą nicią DNA (strzałki białe). Mikrografie autorstwa mgr Aleksandry Rosiak, Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Light and fluorescent microscopy of ejaculated human sperm cells staining with toluidine blue (left panel), chromomycin A3 (middle panel) and acridine orange (right panel) to assess chromatin maturity. Spermatozoa with abnormal condensed chromatin (blue arrows), protamine deficiency (red arrows), single stranded DNA (white arrows). Micrographs by mgr Aleksandra Rosiak, Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

**Postępy Andrologii Online**

**Advances in Andrology Online**

<http://www.postepyandrologii.pl>



## KOMITET REDAKCYJNY

### Redaktor naczelny:

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

### Zastępca redaktora naczelnego:

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

### Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

### Sekretarz redakcji:

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

### Skarbnik redakcji:

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

### Członkowie komitetu redakcyjnego:

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

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Adres redakcji:

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](mailto: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*

*Kamil Gill*

### Skład i łamanie:

*Waldemar Jachimczak*



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## SPIS TREŚCI

## CONTENTS

Tom 4  
Volumin 4  
Strony 1–81  
Pages 1–81  
Grudzień 2017  
December 2017

O czasopiśmie / About Journal	4
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Katarzyna Chojnacka, Barbara Bilińska</i> Rola interleukiny 1a w procesie przebudowy bariery krew–jądro The role of interleukin 1a in blood–testis barrier remodeling	6
<i>Iwona Rotter</i> Wpływ wybranych leków przeciwpadaczkowych na męski układ płciowy The effect of selected anti-epileptic drugs on the male reproductive system	16
<i>Aleksandra Rosiak, Kamil Gill, Joanna Jakubik, Michał Kupś, Łukasz Patorski, Rafał Kurzawa, Małgorzata Piasecka</i> Czy zaawansowany wiek ojcowski ma wpływ na sukces rozrodczy? Część I: Ocena wybranych parametrów seminologicznych Is advanced paternal age a reproductive risk? Part I: Assessment of selected standard sperm characteristics	23
<i>Aleksandra Rosiak, Kamil Gill, Joanna Jakubik, Michał Kupś, Łukasz Patorski, Rafał Kurzawa, Małgorzata Piasecka</i> Czy zaawansowany wiek ojcowski ma wpływ na sukces rozrodczy? Część II: Rozwój zarodka, uzyskanie ciąży oraz zdrowie potomstwa Is advanced paternal age a reproductive risk? Part II: Embryo development, achieve pregnancy and health of offspring	33
Sprawozdanie i streszczenie wykładów z Konferencji Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 19. Dzień Andrologiczny Report and Abstract of lectures from Symposium of scientific training of the Polish Society of Andrology – 19 <sup>th</sup> Day of Andrology	41
Andrologia Kliniczna – sprawozdanie z przebiegu szkolenia w ramach Europejskiej Akademii Andrologii – Artur Pietrusa Clinical Andrology – Report from European Academy of Andrology educational course on andrology – Artur Pietrusa	75
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	77
Recenzenci prac opublikowanych w 2017 r. / Reviewers in 2017	83



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

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

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

## O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

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

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

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

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

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

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

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

*Małgorzata Piasecka*  
redaktor naczelny

*Jolanta Słowikowska-Hilczer*  
przewodnicząca  
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

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

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

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

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

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

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

*Małgorzata Piasecka*  
Editor in chief

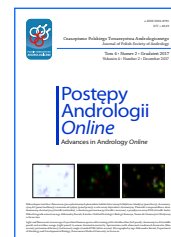
*Jolanta Słowikowska-Hilczer*  
President  
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## ROLA INTERLEUKINY 1 $\alpha$ W PROCESIE PRZEBUDOWY BARIERY KREW-JĄDRO

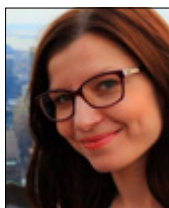
### THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 $\alpha$ IN BLOOD-TESTIS BARRIER REMODELING

Katarzyna Chojnacka, Barbara Bilińska

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, ul. Gronostajowa 9, 30-087 Kraków

autor do korespondencji/corresponding author: Katarzyna Chojnacka, Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, ul. Gronostajowa 9, 30-087 Kraków; tel. +48 12 664 5027, [kasia.chojnacka87@gmail.com](mailto:kasia.chojnacka87@gmail.com)

Otrzymano/received: 17.12.2017. Zaakceptowano/accepted: 30.12.2017



**Katarzyna Chojnacka** – dr n. biol., absolwentka Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pierwszy autor i współautor 15 publikacji naukowych dotyczących hormonalnej i strukturalnej kontroli czynności komórek męskiego układu rozrodczego. Laureatka licznych stypendiów i nagród, m.in. stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) dla doktorantów i stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców oraz laureatka nagrody dla młodych polskich naukowców w andrologii im. Prof. Michała Bokińca, za osiągnięcia naukowe w 2016 r. Obecnie naukowo związana z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie realizuje własny projekt badawczy.

**Katarzyna Chojnacka** – PhD in biological sciences, graduated from the Jagiellonian University in Cracow. First author and co-author of 15 original papers describing hormonal and structural regulation of male reproductive system. Laureate of numerous scholarships and awards, including Minister of Science and Higher Education scholarship for PhD students and Minister of Science and Higher Education scholarship for outstanding young scientists as well as laureate of award named by prof. Michal Bokiniec for the young polish scientist in andrology for 2016. Currently, she is scientifically connected with the Center of New Technologies at the University of Warsaw, where she conducts her own research project.

#### Streszczenie

Interleukina 1 $\alpha$  jest cytokiną prozapalną odgrywającą ważną rolę w utrzymaniu odporności wrodzonej, a także w utrzymaniu prawidłowej homeostazy tkankowej. Interleukina 1 $\alpha$  ulega konstytutywnej ekspresji w gonadzie męskiej i jest kluczowym regulatorem funkcjonowania bariery krew-jądro. Głównym komponentem bariery krew-jądro jest zlokalizowany pomiędzy komórkami Sertoliego kompleks połączeń międzykomórkowych, który chroni antygenowo obce haploidalne komórki germinalne przed układem immunologicznym ustroju, uniemożliwiając w ten sposób produkcję przeciwciał przeciwplemnikowych. Mimo to, bariera krew-jądro musi ulegać przejściowemu otwarciu, aby umożliwić pasaż komórek germinalnych do apikalnej części nabłonka plemnikotwórczego i ich uwolnienie do światła kanalika plemnikotwórczego. Przedstawiona praca przeglądowa podsumowuje bieżącą wiedzę na temat roli interleukiny 1 $\alpha$  w gonadzie męskiej i podkreśla nowe interesujące odkrycia, które pokazują, że interleukina 1 $\alpha$  jest kluczową cytokiną w procesie przebudowy bariery krew-jądro.

**Słowa kluczowe:** Interleukina 1, bariera krew-jądro, połączenia międzykomórkowe

## Abstract

Interleukin 1 $\alpha$  is a pro-inflammatory cytokine with an important role in innate immunity, as well as in maintaining normal tissue homeostasis. Interleukin 1 $\alpha$  is constitutively expressed in the male gonad and plays key role in the regulation of blood–testis barrier in the seminiferous epithelium. Blood–testis barrier is formed by cell junctions between adjacent Sertoli cells and protects developing antigenic foreign germ cells against the immune system, thus preventing the production of antisperm antibodies. Still, the blood–testis barrier must be transiently opened to allow the entry of spermatocytes into the adluminal compartment of the seminiferous epithelium for further development and spermiation. This review summarizes current knowledge about the role of interleukin 1 $\alpha$  in the male gonad and highlights new interesting findings that show interleukin 1 $\alpha$  as a key cytokine involved in the remodelling of the blood–testis barrier.

**Key words:** Interleukin 1, blood–testis barrier, cell junctions

## Skróty / Abbreviations

Arp2/3 – białko związane z aktyną 2/3 (ang. *actin related protein 2/3*), bES – bazalne specjalizacje powierzchniowe (ang. *basal ectoplasmic specialization*), BTB – bariera krew–jądro (ang. *blood–testis barrier*), CAPS – okresowe zespoły zależne od białka kriopiryny (ang. *cryopyrin-associated periodic syndromes*), Eps8 – substrat 8 dla kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor kinase substrate 8*), ERK1/2 – kinaza 1 oraz kinaza 2 aktywowane sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. *extracellular signal-regulated kinase 1/2*), GJ – połączenia szczelinowe (ang. *gap junctions*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorion gonadotropin*), IKK – kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B (ang. *inhibitor of NF $\kappa$ B kinase*), IL-1 – interleukina 1 (ang. *interleukin 1*), IL-1 $\alpha$  – interleukina 1 $\alpha$  (ang. *interleukin 1 $\alpha$* ), IL-1 $\alpha$  – gen kodujący interleukinę 1 $\alpha$  (ang. *interleukin 1 $\alpha$  gene*), IL-1 $\beta$  – interleukina 1 $\beta$  (ang. *interleukin 1 $\beta$* ), IL-1 $\beta$  – gen kodujący interleukinę 1 $\beta$  (ang. *interleukin 1 $\beta$  gene*), IL-1R1 – receptor IL-1 typu 1 (ang. *IL-1 receptor type I*), IL-1R2 – receptor IL-1 typu 2 (ang. *IL-1 receptor type II*), IL-1Ra – antagonist receptor IL-1 (ang. *IL-1 receptor antagonist*), IL-1RACp – cząsteczka zasocjowana z receptorem IL-1 (ang. *IL-1 receptor accessory protein*), IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*), IL-8 – interleukina 8 (ang. *interleukin 8*), IL-18 – interleukina 18 (ang. *interleukin 18*), IL-33 – interleukina 33 (ang. *interleukin 33*), IL-36 $\alpha$  – interleukina 36 $\alpha$  (ang. *interleukin 36 $\alpha$* ), IL-36 $\beta$  – interleukina 36 $\beta$  (ang. *interleukin 36 $\beta$* ), IL-36 $\gamma$  – interleukina 36 $\gamma$  (ang. *interleukin 36 $\gamma$* ), IL-36Ra – antagonist receptora IL-36 (ang. *IL-36 receptor antagonist*), IL-37 – interleukina 37 (ang. *interleukin 37*), IL-38 – interleukina 38 (ang. *interleukin 38*), IRAK – kinaza zasocjowana z receptorem IL-1 (ang. *IL-1 receptor-associated kinase*), I $\kappa$ B inhibitor czynnika jądrowego  $\kappa$ B (ang. *inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B*), JNK – kinaza c-Jun N-terminalna (ang. *cJun N-terminal kinase*); kDa – kilo daltony (ang. *kilo dalton*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), MAPK – kinazy białkowe aktywowane mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinases*), MyD88 – białko różnicowania szpiku 88 (ang. *Myeloid differentiation primary response 88*), NF- $\kappa$ B – czynnik jądrowy  $\kappa$ B (ang. *nuclear factor  $\kappa$ B*), NLS – sygnał lokalizacji jądrowej (ang. *nuclear localization signal*), pro-IL-1 – prekursorowa postać interleukiny 1 (ang. *pro-interleukin 1*), pro-IL-1 $\alpha$  – prekursorowa postać interleukiny 1 (ang. *pro-interleukin 1 $\alpha$* ), pro-IL-1 $\beta$  – prekursorowa postać interleukiny 1 (ang. *pro-interleukin 1 $\beta$* ), sIL-1R2 – rozpuszczalna postać receptora IL-1 typu 2 (ang. *soluble type 2 IL-1 receptor*), sIL-1RACp – rozpuszczalna postać cząsteczki zasocjowanej z receptorem IL-1 (ang. *soluble IL-1 receptor accessory protein*), P – fosforylacja (ang. *phosphorylation*) TAK-1 – kinaza 1 aktywowana transformującym czynnikiem wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$  activated protein kinase 1*), TIR – domena receptora toll/interleukiny 1 (ang. *toll/Interleukin-1 receptor domain*), TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$* ); TJ – połączenia ścisłe (ang. *tight junctions*), TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), TRAF-6 – czynnik 6 zasocjowany z receptorem TNF (ang. *TNF receptor-associated factor 6*), Ub – ubikwityna (ang. *ubiquitin*), ZO-1 – białko-1 obwódki zamykającej (ang. *zonula occludens-1 protein*)

## Wprowadzenie

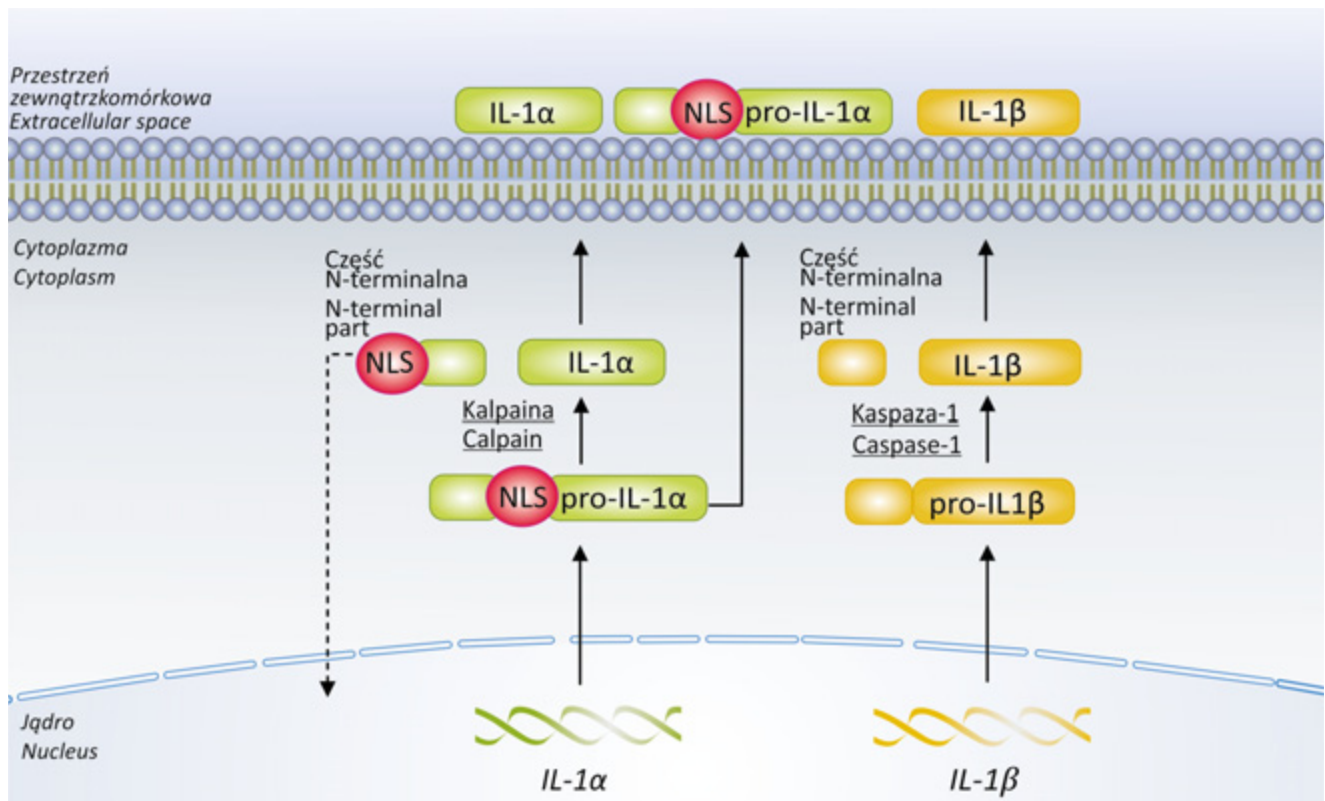
Spermatogeneza jest złożonym, zsynchronizowanym w czasie i precyzyjnie regulowanym procesem, którego celem jest produkcja plemników, haploidalnych komórek zawierających połowę materiału genetycznego spermatogonii. Coraz liczniejsze badania prowadzone w ostatnich latach wskazują na udział białek z rodziny cytokin interleukiny 1 (IL-1, ang. *interleukin 1*) w lokalnej kontroli czynności gonady męskiej. System IL-1 w jądrze obejmuje prekursorową postać interleukiny 1 (pro-IL-1 $\alpha$ , ang. *pro-interleukin 1 $\alpha$* ), interleukinę 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ , ang. *interleukin 1 $\alpha$* ), prekursorową postać interleukiny 1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ , ang. *pro-interleukin 1 $\beta$* ), interleukinę 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ , ang. *interleukin 1 $\beta$* ), receptor dla IL-1 typu 1 (IL-1R1, ang. *IL-1 receptor type I*), oraz typu 2 (IL-1R2, ang. *IL-1 receptor type 2*), a także antagonistę receptorów IL-1 (IL-1Ra, ang. *IL-1 receptor antagonist*) (Dinarello, 1997).

## Układ IL-1

Interleukina 1 jest centralnym mediatorem odporności wrodzonej i stanu zapalnego. Wywołuje wiele procesów fizjologicznych, takich jak stymulacja proliferacji limfocytów T, różnicowanie limfocytów B, synteza białek ostrej fazy, infiltracja leukocytów w miejscach zakażeń i gorączka (Dinarello, 1997, 2009; Garlanda i wsp., 2013). Mnogość procesów, w których uczestniczy IL-1, wskazuje na jej kluczowe znaczenie w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Do rodziny cytokin IL-1 obecnie zalicza się 11 białek obejmujących zarówno cząsteczki agonistyczne, (IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ), które mogą aktywować sygnalizację za pośrednictwem receptora, jak i cząsteczki antagonistyczne (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) oraz cytokinę przeciwzapalną, IL-37 (Dinarello, 2009). Najlepiej zbadanymi białkami z tej rodziny są IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Ze względu na podobną aktywność biologiczną

i przekaz sygnału z udziałem tego samego receptora dla IL-1, IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  początkowo opisywane były jako jedna, ta sama cytokina. W późniejszym okresie białka te okazały się być jednak kodowane przez dwa odrębne geny (March i wsp., 1985). Obie cytokiny – IL-1 $\alpha$  jak i IL-1 $\beta$  – są produkowane w formie prekursorów białkowych o masie cząsteczkowej 31-kDa (pro-IL-1) i wydzielane jako dojrzałe 17-kDa białka (Dinarello, 1996). W badaniach *in vitro* z użyciem rekombinowanych dojrzałych białek udowodniono, że IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  wykazują podobne efekty biologiczne, jednak w badaniach *in vivo* wyrażają odmienne role fizjologiczne i mechanizmy regulacyjne. Na przykład IL-1 $\beta$  musi być przetwarzana w dojrzałe białko dla uzyskania optymalnej aktywności, zaś IL-1 $\alpha$  wykazuje aktywność zarówno jako forma dojrzała, jak i prekursorowa, co częściowo jest związane ze zdolnością pro-IL-1 $\alpha$  do wiązania z IL-1R1 (Mosley i wsp., 1987) (rycina 1). Ponadto IL-1 $\alpha$  posiada sygnał lokalizacji jądrowej (NLS, ang. *nuclear localisation signal*), dzięki czemu może ulegać translokacji do jądra komórkowego i działać jako czynnik transkrypcyjny (Wessendorf i wsp., 1993). Obie cytokiny różnią się również sposobem aktywacji. Prekursorowa postać interleukiny 1 $\alpha$  jest przetwarzana przez kalpainę (Kobayashi i wsp., 1990), podczas gdy w dojrzewaniu pro-IL-1 $\beta$  zaangażowana jest kaspaza-1 (dawniej znana jako

enzym konwertujący IL-1 $\beta$ ) (Thornberry i wsp., 1992). Myszy pozbawione kaspazy-1 charakteryzuje brak dojrzewania pro-IL-1 $\beta$  i IL-18 (Kuida i wsp., 1995; Li i wsp., 1995). Wiadomo, że do aktywacji kaspazy-1 niezbędne jest utworzenie wielobiałkowego kompleksu zwanego inflamasomem (Franchi i wsp., 2009). Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały także, że aktywacja inflamasomów indukuje nie tylko sekrecję IL-1 $\beta$ , lecz również wydzielanie IL-1 $\alpha$  (Fettelschoss i wsp., 2011; Gross i wsp., 2012; Yazdi i Drexler, 2013). Obie cytokiny różnią się także miejscem wytwarzania: IL-1 $\alpha$  jest syntetyzowana przez monocyty, makrofagi, neutrofile, limfocyty, komórki glejowe, keratynocyty, komórki śródbłonna, podczas gdy IL-1 $\beta$  głównie przez monocyty. Co istotne IL-1 $\alpha$  jest związana z błoną komórek produkujących ją i działa lokalnie, podczas gdy IL-1 $\beta$  jest wydzielana do krwi i ma działanie ogólnoustrojowe (Sims i Smith, 2010). Ponieważ IL-1 jest cytokiną prozapalną, została najlepiej zbadana i opisana w odniesieniu do patologicznych stanów zapalnych takich jak ostre uszkodzenie płuc (Ganter i wsp., 2008), zapalenie kości i stawów (Novakofski i wsp., 2009) czy autoimmunologiczne choroby tarczycy (Nilsson i wsp., 1998). Pomimo natury prozapalnej IL-1 podtyp  $\alpha$  tej cytokiny ma również pozytywne funkcje fizjologiczne. W wielu tkankach, takich jak skóra



Ryc. 1. Schemat przedstawiający szlak sygnalizacji wewnątrzkomórkowej wywołanej interleukiną 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukiną 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Obydwie cytokiny są syntetyzowane jako białka prekursorowe (pro-IL1 $\alpha$  i pro-IL1 $\beta$ ), które podlegają obróbce proteolitycznej odpowiednio przez kalpainę oraz kaspazę-1. Dodatkowo IL-1 $\alpha$  zawiera sygnał lokalizacji jądrowej (NLS), który umożliwia translokację N-końcowej części IL-1 $\alpha$  do jądra komórkowego. IL-1 $\alpha$  – gen kodujący interleukinę 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  – gen kodujący interleukinę 1 $\beta$

Fig. 1. Figure representing the intracellular signaling pathway induced by interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) and interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Both cytokines are synthesized as precursor proteins (pro-IL1 $\alpha$  and pro-IL1 $\beta$ ), which then undergo proteolytic cleavage by calpain and caspase-1, respectively, to produce the mature active forms. In addition, nuclear translocation of the cleaved N-terminal pro-peptide of IL-1 $\alpha$  that retains its nuclear localization signal (NLS) elicits biological functions. IL-1 $\alpha$  – interleukin 1 $\alpha$  gene, IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$  gene

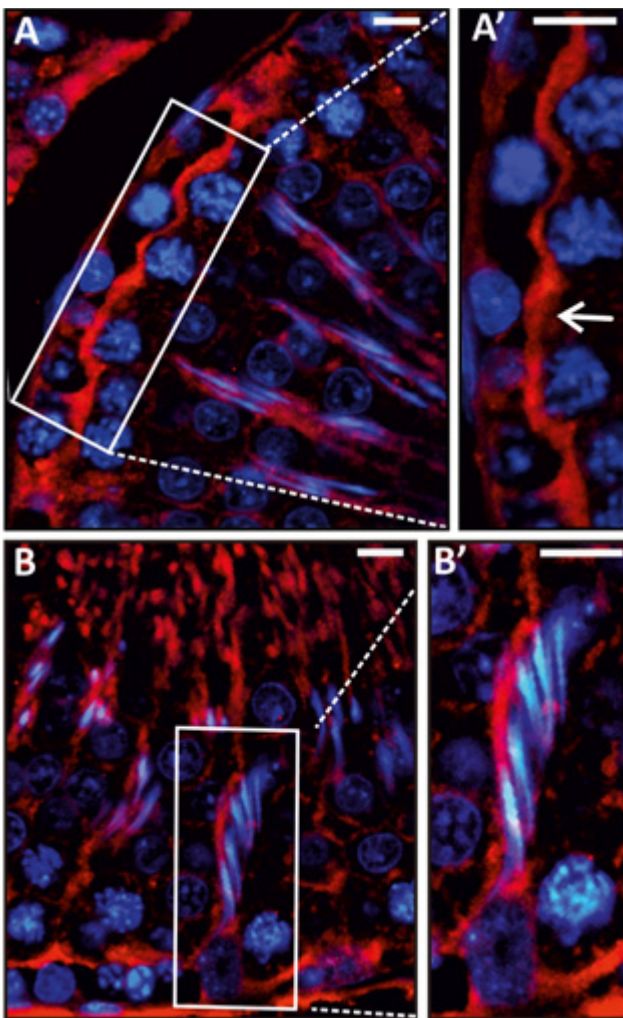


i śródbłonek wykazano konstytutywną ekspresję IL-1 $\alpha$  (ale nie IL-1 $\beta$ ), gdzie działa jako autokryny czynnik wzrostu, uczestnicząc w zachowaniu prawidłowej homeostazy tkankowej (Dinarelli, 1996, 2009).

## System IL-1 w gonadzie męskiej

Komórki gonady męskiej wykazują ekspresję IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (Gustafsson i wsp., 2002; Haugen i wsp., 1994; Jonsson i wsp., 1999), dwóch typów receptorów dla tych cytokin (IL-1R1 i IL-1R2) (Gomez i wsp., 1997) oraz ich antagonisty IL-1Ra (Rozwadowska i wsp., 2007). W nabłonku plemnikotwórczym stwierdza się głównie ekspresję IL-1 $\alpha$  (Sarkar i wsp., 2008) (rycina 2), zaś w tkance interstycjalnej przeważa IL-1 $\beta$  (Rozwadowska i wsp., 2007). Technika hybrydyzacji *in situ* wykazano zależną od wieku ekspresję IL-1 $\alpha$ . W komórkach Sertoliego zwierząt powyżej 20. dnia życia

transkrypty dla IL-1 $\alpha$  wykryto we wszystkich stadiach cyklu nabłonka plemnikotwórczego z wyjątkiem VII (Jonsson i wsp., 1999; Wahab-Wahlgren i wsp., 2000). Chociaż komórki Sertoliego stanowią główne źródło ekspresji IL-1 $\alpha$ , to również komórki germinalne pozostają nie bez znaczenia. Wykazano bowiem, że u zwierząt pozbawionych komórek germinalnych na skutek eksperymentalnej ekspozycji na radiację lub bisulfan w komórkach Sertoliego nie wykryto transkryptu dla IL-1 $\alpha$  (Jonsson i wsp., 1999), co wskazuje na ważną rolę regulacyjną komórek germinalnych. W samych komórkach germinalnych ekspresję IL-1 $\alpha$  stwierdzili Haugen i wsp. (1994). Zarówno forma prekursorowa jak i dojrzała postać IL-1 $\alpha$  są wykrywane w ekstraktach całych jąder, w izolowanych kanalikach plemnikotwórczym oraz w płynie kanalikowym (Gustafsson i wsp., 2002). Jest to interesujące, gdyż IL-1 $\alpha$  jest bardzo rzadko wydzielana do ustroju (Dinarelli, 1996), a niewielka ilość wykrywana płynach ustrojowych jest następstwem uwalniania zawartości ciałek apoptotycznych obumierającej komórki (Berda-Haddad i wsp., 2011; Chen i wsp., 2007). Wykazano, że w warunkach hodowli *in vitro* głównym źródłem IL-1 $\alpha$  kanalików krętych są komórki Sertoliego, takiej aktywności nie wykazują natomiast komórki germinalne czy Leydiga interstycjum (Gerard i wsp., 1991; Syed i wsp., 1995). Poza dojrzałą 17 kDa formą oraz formą prekursorową o masie 31 kDa w jądrach stwierdza się również występowanie formy o masie 24 kDa, będącej produktem alternatywnego składania genu, w wyniku czego brakuje sekwencji kodujących aminokwasy procesowanych przez kalpainę. W doświadczeniach *in vitro* potwierdzono brak dojrzewania 24 kDa formy IL-1 $\alpha$  do formy 17 kDa. W przeciwieństwie do innych izoform (31 kDa pro-IL-1 $\alpha$  oraz 17 kDa IL-1 $\alpha$ ) postać 24 kDa nie hamuje indukowanej przez ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG, ang. *human chorion gonadotropin*) steroidogenezy w komórkach Leydiga (Sultana i wsp., 2000). Jak wspomniano wcześniej, IL-1 $\beta$  ulega ekspresji głównie w tkance interstycjalnej. Wykazano, że IL-1 $\beta$  stymuluje proliferację komórek Leydiga w hodowli *in vitro* (Svechnikov i wsp., 2003). Wczesne badania nad IL-1 i IL-1 $\alpha$  wykazały, że hamuje ona produkcję testosteronu przez komórki Leydiga (Hales, 1992; Lin i wsp., 1991; Mauduit i wsp., 1992), odmiennie od IL-1 $\beta$ , która według badań Verhoeven i wsp. (1988) stymuluje steroidogenezę w komórkach Leydiga. Wyraźne rozbieżności w uzyskanych danych mogą wynikać z odmiennych warunków eksperymentalnych lub metodologicznych. W komórkach Leydiga izolowanych od zwierząt 10–20-dniowych IL-1 $\beta$  prowadziła do zależnego od dawki nasilenia wbudowania 3H-tymidyny<sup>1</sup> do DNA (Khan i wsp., 1992). Wykazano także, że IL-1 $\alpha$  wpływa na inkorporację 3H-tymidyny, jednakże efekt ten był znacznie słabszy niż obserwowany dla IL-1 $\beta$ . Z drugiej strony IL-1 $\beta$  nie ma wpływu



Ryc. 2. Immunofluorescencyjna lokalizacja interleukiny 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) w nabłonku plemnikotwórczym jądra dorosłego szczura (własna dokumentacja fotograficzna). Interleukina 1 $\alpha$  ulega silnej ekspresji w komórkach Sertoliego w miejscu bariery krew-jądro (A, A') oraz w miejscu styku z komórkami germinalnymi (B, B'). Skala = 60  $\mu$ m

Fig. 2. Immunofluorescence localization of interleukin 1  $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) in the adult rat seminiferous epithelium (author's original images). Interleukin 1 $\alpha$  is highly expressed by Sertoli cells at the blood–testis barrier (A, A') as well as between Sertoli and germ cells (B, B'). Scale bar = 60  $\mu$ m.

1 3H-tymidyna – radioaktywnie znakowana tymidyna wykorzystywana do oceny proliferacji komórek (przyp. red.)

na wbudowywanie DNA do komórek Leydiga izolowanych od starszych zwierząt, co sugeruje, że odgrywa ona rolę w proliferacji komórek Leydiga u niedojrzałych płciowo szczurów (*Khan i wsp., 1992*). W gonadzie męskiej stwierdza się także ekspresję IL-1R1. Pomimo licznych doniesień o ważnej roli IL-1 w gonadzie męskiej, myszy z *knock-outem* genomowym receptora IL-1R1 nie wykazują odchylenia w poziomie stężenia testosteronu w osoczu oraz liczby plemników w najądrzu (*Cohen i wsp., 1998*). Nie wyklucza to jednak istotnej roli IL-1 w gonadzie męskiej, mogą istnieć bowiem alternatywne szlaki przekazu sygnału, uruchamiane jako mechanizm kompensacyjny w przypadku braku IL-1R1.

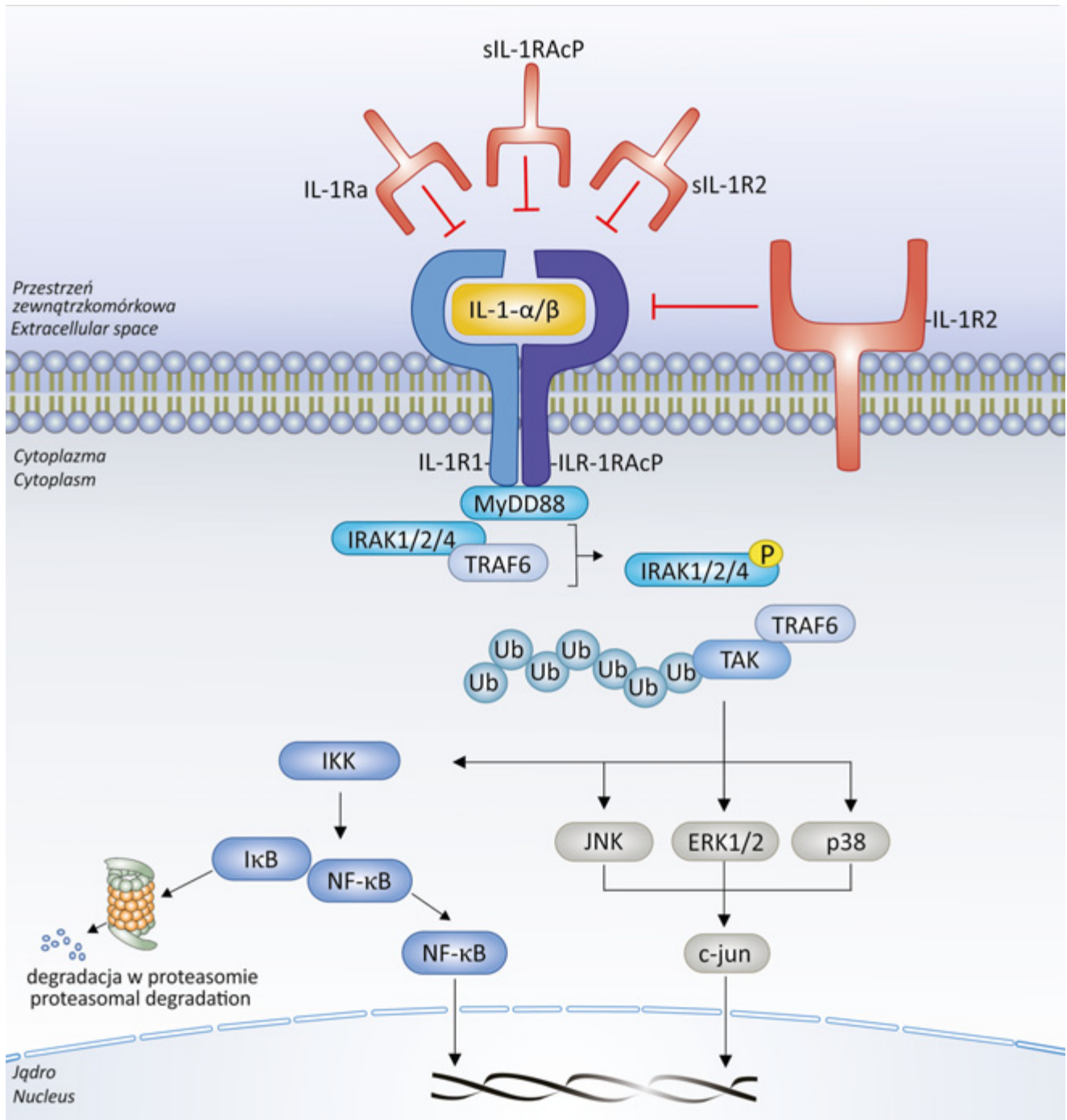
## ■ Sygnalizacja poprzez receptor dla IL-1

Receptory z rodziny IL-1 mają podobną budowę i zawierają charakterystyczną domenę TIR (ang. *Toll/IL-1R domain*) (*Barton i Medzhitov, 2003*). Dotychczas zidentyfikowano dwa receptory, które mają zdolność wiązania IL-1. Receptor typu I (IL-1R1) jest odpowiedzialny za przekazywanie efektów prozapalnych IL-1, podczas gdy receptor typu II (IL-1R2) działa jako receptor pułapka (ang. *decoy receptor*), tzn. wychwytuje IL-1, ale nie powoduje transdukcji sygnału do wewnątrz komórki i w efekcie hamuje odpowiedzi na wydzielaną IL-1. Co więcej, pro-IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  mają zdolność do wiązania się z receptorem IL-1R1 na komórkach docelowych, co skutkuje zmianami konformacyjnymi receptora umożliwiającymi mu wiązanie koreceptora (IL-1RAcP, ang. *IL-1R accessory protein*) (rycina 3) (*Dower i wsp., 1986; Vigers i wsp., 1997*). Dalsza sygnalizacja wymaga ekspozycji domen TIR obecnych w cytoplazmatycznych ogonach IL-1R1 i IL-1RAcP, co prowadzi do rekrutacji białka adaptorowego MyD88 (ang. *Myeloid differentiation primary response 88*). Białko to rekrutuje kinazy związane z receptorem IL-1 (IRAK, ang. *interleukin-1 receptor-associated kinase*) (*Wesche i wsp., 1997*). W obrębie kompleksu sygnałowego IL-1R1 aktywność kinazy IRAK-4 promuje fosforylację i aktywację IRAK-1, która z kolei rekrutuje czynnik związany z receptorem czynnika martwicy nowotworu (TRAF-6, ang. *TNF receptor-associated factor 6*) (*Barton i Medzhitov, 2003*). Późniejsza dysocjacja tych kinaz z kompleksu receptorowego i rekrutacja dalszych, końcowych cząsteczek sygnałowych skutkuje aktywacją czynników jądrowych  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i szlaków MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinases*). Sygnalizacja poprzez receptor IL-1R jest modulowana przez inhibujące działanie IL-1Ra, IL-1R2, sIL-1R2 (ang. *soluble type 2 IL-1R*), sIL-1RAcP (ang. *soluble IL-1 receptor accessory protein*) (rycina 3). IL-1Ra jest kompetycyjnym antagonistą IL-1R1. Po przyłączeniu IL-1Ra do IL-1R1 nie jest on zdolny do zmiany swojej konformacji niezbędnej do rekrutowania koreceptora IL-1RAcP i dalszej transdukcji sygnału (*Sims, 2002*). Hamujące właściwości IL-1Ra zostały wykorzystane do leczenia pacjentów cierpiących

na reumatoidalne zapalenie stawów i choroby autoimmunologiczne, takie jak okresowe zespoły zależne od białka kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*). Pacjentom podaje się rekombinowane białko IL-1Ra, znane pod nazwą Anakinra (*Kone-Paut i Galeoti, 2014; Mertens i Singh, 2009*). Receptor IL-1R2 działa jako receptor pułapka, który hamuje odpowiedzi zapalne z udziałem IL-1. Dzieje się tak, gdyż w przeciwieństwie do IL-1R1 o masie cząsteczkowej 80 kDa, IL-1R2 jest mniejszym białkiem o wielkości 68 kDa, które zawiera tylko krótki 29-aminokwasowy koniec cytoplazmatyczny pozbawiony domeny TIR, a zatem jest niezdolny do przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych (*McMahan i wsp., 1991*). Stąd też, IL-1R2 wiąże IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  z wysokim powinowactwem, zaś IL-1Ra z co najmniej 100-krotnie niższym powinowactwem niż IL-1R1 (*Symons i wsp., 1995*). To niskie powinowactwo IL-1Ra do IL-1R2 powoduje, iż w krążeniu pozostaje więcej wolnego antagonisty, który może być wiązany przez IL-1R1. Istnieją więc dwa uzupełniające się mechanizmy hamowania sygnału IL-1 – poprzez działanie receptora pułapki oraz poprzez wiązanie antagonisty do IL-1R1. Oprócz formy związanej z błoną IL-1R2 występuje również jako rozpuszczalne białko (sIL-1R2). Jest ono wytwarzane przez cięcie proteolityczne w bliższym regionie zewnątrzkomórkowym, prowadząc do uwolnienia do krążenia zewnątrzkomórkowej domeny receptora, która podobnie jak postać dojrzała wiąże IL-1. Rozpuszczalny IL-1RAcP (sIL-1RAcP), który jest generowany przez alternatywne składanie zarówno u ludzi, jak i u myszy, zwiększa powinowactwo krążącego w krwiobiegu sIL-1R2 do IL-1 $\beta$  i IL-1 $\alpha$  (*Smith i wsp., 2003*). Podsumowując, warto zaznaczyć, iż wiedza o IL-1 $\alpha$  pozostaje niekompletna, ponieważ większość badań przeprowadzono na komórkach traktowanych rekombinowanymi, dojrzałymi białkami. W związku z tym udział sygnalizacji pro-IL-1 $\alpha$  w pozostaje nadal nieodkryty. Z tego powodu uzasadnione są dalsze badania, które pozwolą lepiej zrozumieć szlak dojrzewania IL-1 $\alpha$ , aktywność prekursora i dojrzałej IL-1 $\alpha$ , jak również umożliwią identyfikację nowych białek pośredniczących w regulowanej przez IL-1 $\alpha$  sygnalizacji.

## ■ Rola IL-1 $\alpha$ w nabłonku plemnikotwórczym

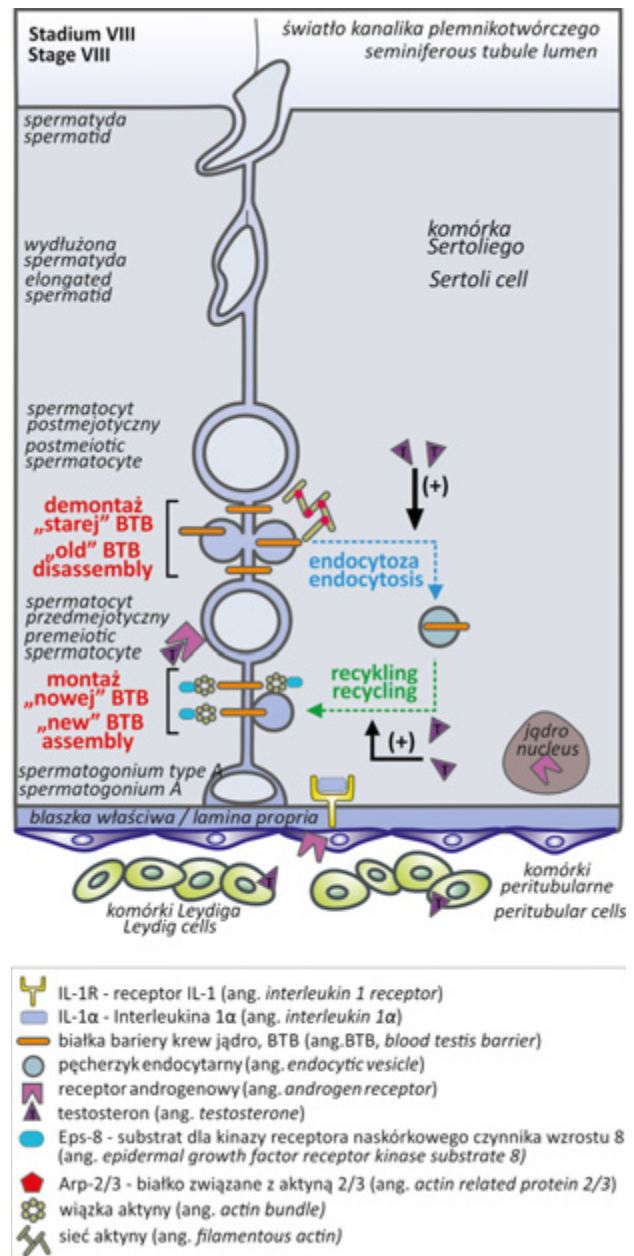
W nabłonku plemnikotwórczym jądra dorosłego ssaka, spermatogeneza jest procesem, w którym diploidalne komórki płciowe przechodzą podział, różnicowanie i morfogenezę, w wyniku czego dochodzi do powstania haploidalnych plemników (*Clermont, 1972*). Podczas rozwoju komórek germinalnych są one strukturalnie i fizjologicznie wspierane przez somatyczne komórki Sertoliego. Jedną z najważniejszych ról przypisywanych komórkom Sertoliego jest tworzenie bariery krew-jądro (BTB, ang. *blood-testis barrier*), której główną komponentą i najbardziej szczelnym elementem bariery jest kompleks połączeń międzykomórkowych zlokalizowany pomiędzy



Ryc. 3. Ścieżka sygnałowa z udziałem interleukiny 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukiny 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ). Pro-interleukina 1 $\alpha$  (pro-IL-1 $\alpha$ ), IL1 $\alpha$  i IL1 $\beta$  mogą wiązać się z receptorem IL-1 typu 1 (IL1R1), co umożliwia rekrutację cząsteczki zasocjowanej z receptorem IL-1 (IL1-RACp). Kaskada zdarzeń poniżej kompleksu IL-1R powoduje aktywację ważnych białek sygnałowych, takich jak kinazy aktywowane mitogenem (MAPK), w tym: kinaza c-Jun N-terminalna (JNK), kinazy p38, oraz kinazy aktywowane czynnikami zewnątrzkomórkowymi (ERK1/2), a także czynniki transkrypcyjne, w tym czynnik jądrowy  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), które kontrolują ekspresję genów prozapalnych. Sygnalizacja poprzez receptor IL-1R jest modulowana przez inhibujące działanie antagonisty receptora dla IL-1 (IL1Ra) oraz przez receptor dla IL-1 typu 2 (IL1R2), jego rozpuszczalną postać (sIL-1R2), a także rozpuszczalną cząsteczką zasocjowaną z receptorem IL-1 (sIL1RACp). IKK – kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B, IRAK – kinazy zasocjowane z receptorem IL-1, MyD88 – białko różnicowania szpiku 88, P – fosforylacja, TAK-1 – kinaza 1 aktywowana transformującym czynnikiem wzrostu  $\beta$ , TRAF6 – czynnik 6 zasocjowany z receptorem TNF, Ub – ubikwityna.

Fig. 3. Interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) and interleukin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) signal transduction pathway. Pro-interleukin 1 $\alpha$  (pro-IL1 $\alpha$ ), IL1 $\alpha$  and IL1 $\beta$  can all bind to IL-1 receptor type I (IL1R1), which enables recruitment of the interleukin-1 receptor accessory protein (IL1-RACp). A cascade of events downstream of the IL1R complex results in the activation of important signalling proteins, such as mitogen-activated kinases (MAPK) including cJun N-terminal kinase (JNK), p38 kinases, extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), as well as transcription factors, including nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) which control expression of a number of inflammatory genes. Signalling through the IL1R complex is modulated by inhibitory actions of IL1 receptor antagonist (IL1Ra), IL1 receptor 2 (IL1R2), soluble IL1R2 (sIL-1R2), and soluble IL1RACp (sIL1RACp). IKK – inhibitor of NF $\kappa$ B kinase, MyD88 – myeloid differentiation primary response gene 88, IRAK – interleukin-1 receptor-associated kinase, P – phosphorylation, TAK-1 – transforming-growth-factor $\beta$ -activated protein kinase 1, TRAF6 – TNF receptor-associated factor 6, Ub – ubiquitin.

sąsiadującymi komórkami Sertoliego w przypodstawnej części nabłonka plemnikotwórczego. W kompleksie połączeń BTB wyróżnia się koegzystujące połączenia ściśle (TJ, ang. *tight junctions*), bazalne specjalizacje powierzchniowe (bES, ang. *basal ectoplasmic specializations*), połączenia desmosomopodobne (ang. *desmosome-like junctions*) i połączenia szczelinowe (GJ, ang. *gap junctions*), które wspólnie utrzymują integralność bariery (Kopera i wsp., 2010). Integralność BTB ma kluczowe znaczenie dla funkcjonalnego dojrzewania, formowania, a następnie uwalniania plemników, a jakiegokolwiek zaburzenie funkcji bariery może wyzwać reakcję autoimmunologiczną, ponieważ antygeny znajdujące się na powierzchni haploidalnych komórek płciowych są rozpoznawane przez układ odpornościowy gospodarza jako obce, gdyż tolerancja immunologiczna rozwija się na długo przed dojrzalszymi plemnikami. Pomimo tego BTB musi ulegać przejściowemu otwarciu (co u szczura ma miejsce między VIII a XI stadium cyklu nabłonka plemnikotwórczego), aby umożliwić przejście spermatocytów do apikalnej części nabłonka plemnikotwórczego w celu dalszego rozwoju (Russell, 1977). Ówczesne obserwacje morfologiczne sugerowały, że „nowa” BTB tworzy się pod spermatocytami podczas ich migracji w górę nabłonka plemnikotwórczego (w kierunku światła kanalika), co umożliwia spermatocytom przejście przez „starą” barierę krew–jądro, znajdującą się nad nimi (rycina 4). W ten sposób nie dochodzi do kontaktu dojrzewających komórek germinalnych z układem immunologicznym. Uważa się, że te skomplikowane, ale wysoce zsynchronizowane zdarzenia przebudowy, które obejmują również cytoszkielet, są koordynowane w dużej mierze przez czynniki (np. cytokiny, androgeny i estrogeny) wydzielane przez komórki jądra (Cheng i Mruk, 2010). W tym aspekcie IL-1 $\alpha$  wyłania się jako ważny regulator połączeń międzykomórkowych oraz cytoszkieletu w nabłonku plemnikotwórczym. IL-1 $\alpha$  ulega silnej ekspresji podczas całego cyklu nabłonka plemnikotwórczego, z wyjątkiem stadium VII, gdy jej poziom jest najniższy (Jonsson i wsp., 1999; Wahab-Wahlgren i wsp., 2000), po czym następuje ponad 3-krotny wzrost jej stężenia, począwszy od stadium VIII, co może być skutkiem fagocytowania przez komórki Sertoliego, ciałek resztkowych pochodzących z wydłużonych spermatyd (Syed i wsp., 1995). Ponieważ wzrost poziomu IL-1 $\alpha$  zbiega się w czasie z przebudową BTB, jak i spermiacją, postulowano możliwą rolę IL-1 $\alpha$  w koordynowaniu tych dwóch zdarzeń. Wyniki potwierdzające tę koncepcję pojawiły się dzięki badaniom *in vivo*, w których wykazano, że śródskórne wstrzyknięcie rekombinowanej IL-1 $\alpha$  zaburza zarówno adhezję komórek germinalnych do komórek Sertoliego, jak i integralność BTB (Sarkar i wsp., 2008). Również w badaniach *in vitro* podanie IL-1 $\alpha$  wpływało na zaburzenie integralności połączeń pomiędzy komórkami Sertoliego (Chojnacka i wsp., 2016; Lie i wsp., 2011). Interleukina 1 $\alpha$  wpływa także na dynamikę połączeń międzykomórkowych w nabłonku plemnikotwórczym. Podawanie IL-1 $\alpha$  komórkom Sertoliego w hodowli



Ryc. 4. Schemat przedstawiający przebudowę bariery krew–jądro (BTB) i spermiację koordynowane przez interleukinę 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ). Gwałtowny wzrost IL-1 $\alpha$  w stadium VIII cyklu nabłonka plemnikotwórczego szczura odgrywa istotną rolę w przebudowie BTB. Sygnalizacja z udziałem IL-1 $\alpha$  przyczynia się do: 1) przebudowy wiązek aktyny do rozgałęzionej sieci poprzez delokalizację substratu dla kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu 8 (Eps8) i zwiększenie aktywności białka związanego z aktyną (Arp2/3); 2) demontażu i/lub endocytozy białek budujących BTB; 3) hamowania degradacji (recykling) białek BTB. Opisane zdarzenia komórkowe wraz z działaniem testosteronu, który wpływa zarówno na endocytozę, jak i recykling białek BTB, powodują jednoczesny demontaż „starej” BTB i montaż „nowej” BTB. W ten sposób integralność BTB jest zachowywana, podczas gdy spermatocyty migrują do apikalnej części nabłonka plemnikotwórczego.

Fig. 4. Figure representing blood testis–barrier (BTB) remodeling and spermiation coordinated by interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) during spermatogenesis. A huge increase of IL-1 $\alpha$  level at stage VIII of the rat seminiferous epithelium cycle is thought to play a role in BTB restructuring and spermiation. IL-1 $\alpha$  signaling may contribute to the 1) remodeling of actin bundles into a branched network by mislocalizing Eps8 and increasing actin related protein 2/3 (Arp2/3) activity; 2) disassembly and/or endocytosis of BTB junctional complexes; 3) inhibition of BTB protein degradation; These cellular events, together with testosterone, which is known to promote the recycling of BTB proteins, result in the simultaneous disassembly of the “old” BTB and the assembly of a “new” BTB. Thus, BTB integrity is maintained while preleptotene spermatocytes enter the adluminal compartment.

prowadziło do wzrostu ekspresji białek BTB: okludyny oraz białka-1 obwódki zamykającej (ZO-1, ang. *zonula occludens 1*), a także N-kadheryny i  $\beta$ -kateniny, (Chojnacka i wsp., 2016; Lie i wsp., 2011). Co ciekawe zwiększone poziomy tych białek były częściowo spowodowane ich akumulacją w cytoplazmie w wyniku ich endocytozy (Lie i wsp., 2011). Obecnie uważa się, że IL-1 $\alpha$  inicjuje demontaż BTB poprzez wpływ na przebudowę cytoszkieletu aktynowego komórek Sertoliego oraz poprzez spowolnienie degradacji endocytozowanych białek strukturalnych BTB, które mogą być potrzebne do złożenia „nowej” BTB poniżej migrujących spermatocytów (rycina 4). Wykazano, iż regulowana przez IL-1 $\alpha$  przebudowa cytoszkieletu aktynowego wymaga współdziałania dwóch białek regulatorowych aktyny, które wpływają na integralność BTB oraz na adhezję komórek germinalnych do komórek Sertoliego, a mianowicie substratu 8 dla naskórkowego czynnika wzrostu (Eps8, ang. *epidermal growth factor receptor kinase substrate 8*) (Lie i wsp., 2009b) i białka związanego z aktyną (Arp2/3, ang. *actin related protein 2/3*) (Lie i wsp., 2010b). Zależna od IL-1 $\alpha$  regulacja aktywności Eps8 i Arp2/3 prawdopodobnie stanowi ważny mechanizm demontażu struktur określanych jako specjalizacje powierzchniowe (ES, ang. *ectoplasmic specialization*). Struktury te są specyficznym dla jądra typem połączeń zakotwicających, a ich usunięcie jest konieczne dla przebudowy BTB i uwolnienia plemników w stadium VIII szczurzego cyklu nabłonka plemnikotwórczego. Stopniowy proces degeneracji specjalizacji powierzchniowych wiąże się z przebudową charakterystycznych wiązek aktyny w mocno rozgałęzioną sieć (Lie i wsp., 2010a). Ponadto usunięcie kompleksów białek zapewniających adhezję w miejscu bazalnych specjalizacji powierzchniowych odbywa się, przynajmniej częściowo, za pośrednictwem internalizacji szlakiem endocytozy (Lie i wsp., 2009a; Su i wsp., 2010; Yan i wsp., 2008). W tym kontekście IL-1 $\alpha$  działa w połączeniu z innymi cytokinami np. z transformującym czynnikiem wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , ang. *transforming growth factor*) 2 i 3 oraz czynnikiem martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) (Xia i wsp., 2009; Yan i wsp., 2008). Hipoteza ta jest również zgodna z obserwacją, iż IL-1 $\alpha$  przyspiesza kinetykę endocytozy okludyny z powierzchni komórki (Lie i wsp., 2011). Warto zauważyć, że sama IL-1 $\alpha$  nie może zainicjować utworzenia BTB *de novo*, ponieważ jej główny komponent – połączenia ściśle nie są w stanie utworzyć szczelnej bariery po przedłużonym traktowaniu IL-1 $\alpha$ , zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* (Lie i wsp., 2011). Należy podkreślić, że w procesie przebudowy BTB IL-1 $\alpha$  wymaga działania z innymi czynnikami. Na przykład endocytoza i recykling integralnych białek błonowych, które mogły gromadzić się w cytoplazmie, z powrotem na powierzchnię komórki, wymaga działania testosteronu (Yan i wsp., 2008). Dlatego delikatna równowaga między IL-1 $\alpha$  i innymi czynnikami parakrynnymi oraz hormonami (np. testosteronem, estrogenem) w stadiach od VIII do XI cyklu nabłonka plemnikotwórczego ma

kluczowe znaczenie dla wywołania demontażu „starej” BTB powyżej spermatocytów w trakcie ich przemieszczania się w nabłonku plemnikotwórczym. Poza omówionym wpływem na przebudowę BTB oraz spermiację IL-1 $\alpha$  stymuluje proliferację niedojrzałych komórek Sertoliego oraz spermatogoniów (Petersen i wsp., 2002, 2005). Najniższy poziom ekspresji IL-1 $\alpha$  w stadium VII cyklu nabłonka plemnikotwórczego u dorosłego szczura koreluje z brakiem proliferacji komórek rozrodczych na tym etapie (Jonsson i wsp., 1999). Ponadto, IL-1 $\alpha$  reguluje także produkcję innych cytokin (IL-6) (Syed i wsp., 1995) i czynników parakrynnych (aktywina A – białko z rodziny TGF- $\beta$ ) (Okuma i wsp., 2005) oraz innych procesów komórkowych w gonadzie takich jak regulacja steroidogenezy w komórkach Leydiga (Calkins i wsp., 1988; Colon i wsp., 2005; Verhoeven i wsp., 1988) regulacja steroidogenezy w komórkach Leydiga (Calkins i wsp., 1988; Colon i wsp., 2005; Verhoeven i wsp., 1988). Przedstawione powyżej wyniki badań wskazują na istotną rolę IL-1 $\alpha$  w procesie przebudowy połączeń międzykomórkowych w nabłonku plemnikotwórczym, co ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego przebiegu spermatogenezy.

## ■ Podziękowanie

Autorzy pracy dziękują doktor Dolores Mruk (Center for Biomedical Research, Population Council, 1230 York Ave., New York, NY 10065, USA) za możliwość przeprowadzenia badań i opiekę podczas stażu naukowego (K.Ch.) w Center for Biomedical Research, Population Council, NY. Finansowanie badań: grant HARMONIA3 (nr projektu 2012/06/M/NZ4/00146) przyznany przez Narodowe Centrum Nauki.

## ■ Piśmiennictwo

- Barton G.M., Medzhitov R.: Toll-like receptor signaling pathways. *Science*. 2003, 300, 1524–1525. doi: 10.1126/science.1085536. PMID: 12791976.
- Berda-Haddad Y., Robert S., Salers P., Zekraoui L., Farnarier C., Dinarello C.A. i wsp.: Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1 $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011, 108, 20684–20689. doi: 10.1073/pnas.1116848108. PMID: 22143786.
- Calkins J.H., Sigel M.M., Nankin H.R., Lin T.: Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary culture. *Endocrinology*. 1988, 123, 1605–1610. doi: 10.1210/endo-123-3-1605. PMID: 3261237.
- Chen C.J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L.: Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med*. 2007, 13, 851–856. doi: 10.1038/nm1603. PMID: 17572686.
- Cheng C.Y., Mruk D.D.: A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2010, 6, 380–395. doi: 10.1038/nrendo.2010.71. PMID: 20571538.
- Chojnacka K., Bilinska B., Mruk D.D.: Interleukin 1 $\alpha$ -induced disruption of the Sertoli cell cytoskeleton affects gap junctional communication. *Cell Signal*. 2016, 28, 469–480. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.02.003. PMID: 26879129.
- Clermont Y.: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev*. 1972, 52, 198–236. doi: 10.1152/physrev.1972.52.1.198. PMID: 4621362.

- Cohen P.E., Pollard J.W.: Normal sexual function in male mice lacking a functional type I interleukin-1 (IL-1) receptor. *Endocrinology*. 1998, 139, 815–818. doi: 10.1210/endo.139.2.5914. PMID: 9449661.
- Colon E., Svechnikov K.V., Carlsson-Skwirut C., Bang P., Soder O.: Stimulation of steroidogenesis in immature rat Leydig cells evoked by interleukin-1alpha is potentiated by growth hormone and insulin-like growth factors. *Endocrinology*. 2005, 146, 221–230. doi: 10.1210/en.2004-0485. PMID: 15486223.
- Dinarello C.A.: Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996, 87, 2095–2147. PMID: 8630372.
- Dinarello C.A.: Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009, 27, 519–550. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612. PMID: 19302047.
- Dinarello C.A.: Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997, 8, 253–265. PMID: 9620641.
- Dower S.K., Kronheim S.R., Hopp T.P., Cantrell M., Deeley M., Gillis S. *i wsp.*: The cell surface receptors for interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta are identical. *Nature*. 1986, 324, 266–268. doi: 10.1038/324266a0. PMID: 2946959.
- Fettelschoss A., Kistowska M., Leibundgut-Landmann S., Beer H.D., Johansen P., Senti G. *i wsp.*: Inflammasome activation and IL-1beta target IL-1alpha for secretion as opposed to surface expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011, 108, 18055–18060. doi: 10.1073/pnas.1109176108. PMID: 22006336.
- Franchi L., Eigenbrod T., Munoz-Planillo R., Nunez G.: The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009, 10, 241–247. doi: 10.1038/ni.1703. PMID: 19221555.
- Ganter M.T., Roux J., Miyazawa B., Howard M., Frank J.A., Su G. *i wsp.*: Interleukin-1beta causes acute lung injury via alpha5 and alpha6 integrin-dependent mechanisms. *Circ Res*. 2008, 102, 804–812. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161067. PMID: 18276918.
- Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.: The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013, 39, 1003–1018. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010. PMID: 24332029.
- Gerard N., Syed V., Bardin W., Genetet N., Jegou B.: Sertoli cells are the site of interleukin-1 alpha synthesis in rat testis. *Mol Cell Endocrinol*. 1991, 82, 13–16. PMID: 1761160.
- Gomez E., Morel G., Cavalier A., Lienard M.O., Haour F., Courtens J.L. *i wsp.*: Type I and type II interleukin-1 receptor expression in rat, mouse, and human testes. *Biol Reprod*. 1997, 56, 1513–1526. PMID: 9166705.
- Gross O., Yazdi A.S., Thomas C.J., Masin M., Heinz L.X., Guarda G. *i wsp.*: Inflammasome activators induce interleukin-1alpha secretion via distinct pathways with differential requirement for the protease function of caspase-1. *Immunity*. 2012, 36, 388–400. doi: 10.1016/j.immuni.2012.01.018. PMID: 22444631.
- Gustafsson K., Sultana T., Zetterstrom C.K., Setchell B.P., Siddiqui A., Weber G. *i wsp.*: Production and secretion of interleukin-1alpha proteins by rat testis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002, 297, 492–497. PMID: 12270120.
- Hales D.B.: Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis primarily by decreasing 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450 expression. *Endocrinology*. 1992, 131, 2165–2172. doi: 10.1210/endo.131.5.1425417. PMID: 1425417.
- Haugen T.B., Landmark B.F., Josefsen G.M., Hansson V., Hogset A.: The mature form of interleukin-1 alpha is constitutively expressed in immature male germ cells from rat. *Mol Cell Endocrinol*. 1994, 105, 19–23. PMID: 7859917.
- Jonsson C.K., Zetterstrom R.H., Holst M., Parvinen M., Soder O.: Constitutive expression of interleukin-1alpha messenger ribonucleic acid in rat Sertoli cells is dependent upon interaction with germ cells. *Endocrinology*. 1999, 140, 3755–3761. doi: 10.1210/endo.140.8.6900. PMID: 10433236.
- Khan S.A., Khan S.J., Dorrington J.H.: Interleukin-1 stimulates deoxyribonucleic acid synthesis in immature rat Leydig cells in vitro. *Endocrinology*. 1992, 131, 1853–1857. doi: 10.1210/endo.131.4.1396331. PMID: 1396331.
- Kobayashi Y., Yamamoto K., Saito T., Kawasaki H., Oppenheim J.J., Matsushima K.: Identification of calcium-activated neutral protease as a processing enzyme of human interleukin 1 alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990, 87, 5548–5552. PMID: 2115174.
- Kone-Paut I., Galeotti C.: Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014, 10, 7–18. doi: 10.1586/1744666X.2014.861325. PMID: 24308832.
- Kopera I.A., Bilinska B., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010, 365, 1593–1605. doi: 10.1098/rstb.2009.0251. PMID: 20403872.
- Kuida K., Lippke J.A., Ku G., Harding M.W., Livingston D.J., Su M.S. *i wsp.*: Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme. *Science*. 1995, 267, 2000–2003. PMID: 7535475.
- Li P., Allen H., Banerjee S., Franklin S., Herzog L., Johnston C. *i wsp.*: Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. *Cell*. 1995, 80, 401–411. PMID: 7859282.
- Lie P.P., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model. *Trends Biochem Sci*. 2009a, 34, 366–373. doi: 10.1016/j.tibs.2009.03.005. PMID: 19535250.
- Lie P.P., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Interleukin-1alpha is a regulator of the blood-testis barrier. *FASEB J*. 2011, 25, 1244–1253. doi: 10.1096/fj.10-169995. PMID: 21191089.
- Lie P.P., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Cytoskeletal dynamics and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010a, 365, 1581–1592. doi: 10.1098/rstb.2009.0261. PMID: 20403871.
- Lie P.P., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8 (Eps8) is a novel regulator of cell adhesion and the blood-testis barrier integrity in the seminiferous epithelium. *FASEB J*. 2009b, 23, 2555–2567. doi: 10.1096/fj.06-070573. PMID: 19293393.
- Lie P.P., Chan A.Y., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Restricted Arp3 expression in the testis prevents blood-testis barrier disruption during junction restructuring at spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010b, 107, 11411–11416. doi: 10.1073/pnas.1001823107. PMID: 20534520.
- Lin T., Wang T.L., Nagpal M.L., Calkins J.H., Chang W.W., Chi R.: Interleukin-1 inhibits cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 expression in primary cultures of Leydig cells. *Endocrinology*. 1991, 129, 1305–1311. doi: 10.1210/endo-129-3-1305. PMID: 1874173.
- March C.J., Mosley B., Larsen A., Cerretti D.P., Braedt G., Price V. *i wsp.*: Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature*. 1985, 315, 641–647. PMID: 2989698.
- Mauduit C., Chauvin M.A., Hartmann D.J., Revol A., Morera A.M., Benahmed M.: Interleukin-1 alpha as a potent inhibitor of gonadotropin action in porcine Leydig cells: site(s) of action. *Biol Reprod*. 1992, 46, 1119–1126. PMID: 1327201.
- Mcmahan C.J., Slack J.L., Mosley B., Cosman D., Lupton S.D., Brunton L.L. *i wsp.*: A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J*. 1991, 10, 2821–2832. PMID: 1833184.
- Mertens M., Singh J.A.: Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, CD005121. doi:10.1002/14651858.CD005121.pub3 PMID: 19160248.
- Mosley B., Urdal D.L., Prickett K.S., Larsen A., Cosman D., Conlon P.J. *i wsp.*: The interleukin-1 receptor binds the human interleukin-1 alpha precursor but not the interleukin-1 beta precursor. *J Biol Chem*. 1987, 262, 2941–2944. PMID: 2950091.
- Nilsson M., Husmark J., Bjorkman U., Ericson L.E.: Cytokines and thyroid epithelial integrity: interleukin-1alpha induces dissociation of the junctional complex and paracellular leakage in filter-cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83, 945–952. doi: 10.1210/jcem.83.3.4626. PMID: 9506754.
- Novakofski K., Boehm A., Fortier L.: The small GTPase Rho mediates articular chondrocyte phenotype and morphology in response to interleukin-1alpha and insulin-like growth factor-I. *J Orthop Res*. 2009, 27, 58–64. doi: 10.1002/jor.20717. PMID: 18634065.
- Okuma Y., Saito K., O'connor A.E., Phillips D.J., De Kretser D.M., Hedger M.P.: Reciprocal regulation of activin A and inhibin B by interleukin-1 (IL-1) and follicle-stimulating hormone (FSH) in rat Sertoli cells in vitro. *J Endocrinol*. 2005, 185, 99–110. doi: 10.1677/joe.1.06053. PMID: 15817831.
- Petersen C., Boitani C., Froysa B., Soder O.: Interleukin-1 is a potent growth factor for immature rat sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2002, 186, 37–47. PMID: 11850120.

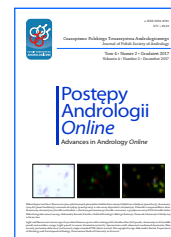
- Petersen C., Svechnikov K., Froyso B., Soder O.: The p38 MAPK pathway mediates interleukin-1-induced Sertoli cell proliferation. *Cytokine*. 2005, 32, 51–59. doi: 10.1016/j.cyto.2005.07.014. PMID: 16181786.
- Rozwadowska N., Fiszer D., Jedrzejczak P., Kosicki W., Kurpisz M.: Interleukin-1 superfamily genes expression in normal or impaired human spermatogenesis. *Genes Immun*. 2007, 8, 100–107. doi: 10.1038/sj.gene.6364356. PMID: 17215863.
- Russell L.: Movement of spermatocytes from the basal to the adluminal compartment of the rat testis. *Am J Anat*. 1977, 148, 313–328. doi: 10.1002/aja.1001480303. PMID: 857632.
- Sarkar O., Mathur P.P., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Interleukin 1 alpha (IL1A) is a novel regulator of the blood-testis barrier in the rat. *Biol Reprod*. 2008, 78, 445–454. doi: 10.1095/biolreprod.107.064501. PMID: 18057314.
- Sims J.E.: IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family. *Curr Opin Immunol*. 2002, 14(1), 117–122. PMID: 11790541.
- Sims J.E., Smith D.E.: The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010, 10, 89–102. doi: 10.1038/nri2691. PMID: 20081871.
- Smith D.E., Hanna R., Della F., Moore H., Chen H., Farese A.M. *in vivo*: The soluble form of IL-1 receptor accessory protein enhances the ability of soluble type II IL-1 receptor to inhibit IL-1 action. *Immunity*. 2003, 18, 87–96. PMID: 12530978.
- Su L., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Differential effects of testosterone and TGF-beta3 on endocytic vesicle-mediated protein trafficking events at the blood-testis barrier. *Exp Cell Res*. 2010, 316, 2945–2960. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.07.018. PMID: 20682309.
- Sultana T., Svechnikov K., Weber G., Soder O.: Molecular cloning and expression of a functionally different alternative splice variant of prointerleukin-1alpha from the rat testis. *Endocrinology*. 2000, 141, 4413–4418. doi: 10.1210/endo.141.12.7824. PMID: 11108249.
- Svechnikov K., Stocco D.M., Soder O.: Interleukin-1alpha stimulates steroidogenic acute regulatory protein expression via p38 MAP kinase in immature rat Leydig cells. *J Mol Endocrinol*. 2003, 30, 59–67. PMID: 12580761.
- Syed V., Stephan J.P., Gerard N., Legrand A., Parvinen M., Bardin C.W. *in vivo*: Residual bodies activate Sertoli cell interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) release, which triggers IL-6 production by an autocrine mechanism, through the lipoxigenase pathway. *Endocrinology*. 1995, 136, 3070–3078. doi: 10.1210/endo.136.7.7789334. PMID: 7789334.
- Symons J.A., Young P.R., Duff G.W.: Soluble type II interleukin 1 (IL-1) receptor binds and blocks processing of IL-1 beta precursor and loses affinity for IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995, 92, 1714–1718. PMID: 7878046.
- Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J. *in vivo*: A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature*. 1992, 356, 768–774. doi: 10.1038/356768a0. PMID: 1574116.
- Verhoeven G., Cailleau J., Van Damme J., Billiau A.: Interleukin-1 stimulates steroidogenesis in cultured rat Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1988, 57, 51–60. PMID: 3260876.
- Vigers G.P., Anderson L.J., Caffes P., Brandhuber B.J.: Crystal structure of the type-I interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1beta. *Nature*. 1997, 386, 190–194. doi: 10.1038/386190a0. PMID: 9062193.
- Wahab-Wahlgren A., Holst M., Ayele D., Sultana T., Parvinen M., Gustafsson K. *in vivo*: Constitutive production of interleukin-1alpha mRNA and protein in the developing rat testis. *Int J Androl*. 2000, 23, 360–365. PMID: 11114982.
- Wesche H., Henzel W.J., Shillinglaw W., Li S., Cao Z.: MyD88: an adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex. *Immunity*. 1997, 7, 837–847. PMID: 9430229.
- Wessendorf J.H., Garfinkel S., Zhan X., Brown S., Maciag T.: Identification of a nuclear localization sequence within the structure of the human interleukin-1 alpha precursor. *J Biol Chem*. 1993, 268, 22100–22104. PMID: 8408068.
- Xia W., Wong E.W., Mruk D.D., Cheng C.Y.: TGF-beta3 and TNFalpha perturb blood-testis barrier (BTB) dynamics by accelerating the clathrin-mediated endocytosis of integral membrane proteins: a new concept of BTB regulation during spermatogenesis. *Dev Biol*. 2009, 327, 48–61. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.11.028. PMID: 19103189.
- Yan H.H., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Blood-testis barrier dynamics are regulated by testosterone and cytokines via their differential effects on the kinetics of protein endocytosis and recycling in Sertoli cells. *FASEB J*. 2008, 22, 1945–1959. doi: 10.1096/fj.06-070342. PMID: 18192323.
- Yazdi A.S., Drexler S.K.: Regulation of interleukin 1alpha secretion by inflammasomes. *Ann Rheum Dis*. 2013, 72(2), 96–99. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202252. PMID: 23253918.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## WPŁYW WYBRANYCH LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH NA MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY

## THE EFFECT OF SELECTED ANTI-EPILEPTIC DRUGS ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Iwona Rotter

Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin

Autor do korespondencji/corresponding author: Iwona Rotter, Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin;

iwonarotter@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 12.12.2017 r. Zaakceptowano/accepted: 30.12.2017 r.



**Iwona Rotter** – dr hab. n. med., absolwentka Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (1994 r.), lekarz ze specjalizacją I° w zakresie rehabilitacji medycznej, specjalista neurolog. Od 1998 r. zatrudniona w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie (PUM). Pracuje jako konsultant neurolog w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 2 PUM. Pełni funkcję kierownika Zakładu Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej PUM. Autorka i współautorka licznych publikacji naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Rehabilitacji, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Zainteresowania badawcze: rehabilitacja w chorobach neurologicznych, kardiologicznych i geriatry, problematyka starzenia się ze szczególnym uwzględnieniem procesu starzenia się mężczyzn.

**Iwona Rotter** – MD, PhD, graduate of the Pomeranian Medical University in Szczecin (1994), doctor with I° specialization in the field of medical rehabilitation, specialist neurologist. From 1998 employed at the Pomeranian Medical University in Szczecin. She works as a consultant in neurology at University Hospital No. 2 in Szczecin and as a head of the Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy in Szczecin. First author and co-author of many scientific publications. She is a member of Polish Neurological Society, Polish Society of Andrology, Polish Society of Rehabilitation, and Polish Society of Family Medicine. Research interests: rehabilitation in neurological diseases, cardiology and geriatrics, the issue of aging with particular emphasis on the aging process of men.

### Streszczenie

Padaczka jest jedną z częstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego wymagającą często wieloletniego leczenia. Celem pracy jest przedstawienie na podstawie przeglądu literatury wpływu wybranych leków przeciwpadaczkowych (LPP) na męski układ płciowy. Opublikowane badania dowodzą, że tzw. stare LPP mogą wpływać negatywnie zarówno na funkcje seksualne, stężenie hormonów płciowych, jak i parametry seminologiczne. Leki nowych generacji wydają się mieć mniej działań negatywnych w tym zakresie, aczkolwiek istnieje mało badań oceniających ten problem, a te, które są dostępne, prowadzone były wśród małej liczby pacjentów. Stąd też konieczne są dalsze badania oceniające wpływ LPP na męski układ płciowy.

**Słowa kluczowe:** padaczka, mężczyźni, leki przeciwpadaczkowe, hormony płciowe



## Abstract

Epilepsy is one of the more frequent diseases of the central nervous system that often requires long-term treatment. The aim of the work is to present, on the basis of literature review, the influence of selected anti-epileptic drugs (LPP) on the male reproductive system. Published research proves that so-called „old” LPP may affect the sexual function, sex hormone levels and semen quality. New generation drugs appear to have not much negative effects in this area, although there are only few studies assessing this problem, and those that are available have been conducted among a small number of patients. Therefore, further studies are needed to assess the relationships between LPP and male reproductive system.

**Key words:** epilepsy, men, anti-epileptic drugs, sex hormones

## Skróty / Abbreviations

CBZ – karbamazepina (ang. *carbamazepine*), DHEA – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone*), FBM – felbamat (ang. *felbamate*), FSH – hormon folikulotropowy, folikulotropina (ang. *follicle-stimulating hormone*), GABA – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (ang.  *$\gamma$ -aminobutyric acid*), GBP – gababentyna (ang. *gabapentin*), OCBZ – okskarbamazepina (ang. *oxcarbazepine*), LCM – lakozamid (ang. *lacosamide*), LEV – lewetiracetam (ang. *levetiracetam*), LH – hormon lutemizujący, lutropina (ang. *lutening hormone*), LTG – lamotrygina (ang. *lamotrigine*), LPP – leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-epileptic drugs*), PGB – pregabalina (ang. *pregabalin*), OR, iloraz ryzyka / szans (ang. *odds ratio*), OUN – ośrodkowy układ nerwowy (łac. *systema nervosum centrale*), SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SUDEP – nagły niespodziewany zgon u osoby chorującej na padaczkę (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*), TGB – tiagabina (ang. *tiagabine*), TPM – topiramant (ang. *topiramate*), VGB – wigabatryna (ang. *vigabatrin*), VPA – walproinian (ang. *valproate*), ZNS – zonisamid (ang. *zonisamide*)

Padaczka jest jedną z częstszych przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN, łac. *systema nervosum centrale*). To wieloetiologiczny zespół chorobowy charakteryzujący się występowaniem nawracających spontanicznych napadów padaczkowych. Wskaźniki umieralności u osób z padaczką są 2–4-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, z tego 15% jest bezpośrednio związanych z napadami padaczkowymi lub wypadkami podczas tych napadów ([Halczuk i wsp., 2015](#)).

Dane epidemiologiczne wskazują, że wskaźnik rozpoznania tej choroby w populacji wynosi około 1%. Szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje 300–400 tys. osób. Średni wskaźnik zachorowalności ocenia się na 50–70/100 tys./rok. Zachorowalność jest związana z wiekiem – najczęściej choroba zaczyna się przed 10. r.ż., drugi szczyt zachorowań przypada po 65. r.ż. W odniesieniu do płci choroba ta występuje częściej u mężczyzn, u których też statystycznie częściej występuje ryzyko nagłego niespodziewanego zgonu (SUDEP ang. *sudden unexpected death in epilepsy*) ([Jędrzejczak, 2012](#)).

Badania wskazują, że chorzy z padaczką charakteryzują się wyraźnie niższą jakością życia, częstszym występowaniem depresji, a także prób samobójczych ([Bosak i wsp., 2012](#); [Jędrzejczak, 2012](#)). Nierzadko mają problemy z podjęciem aktywności zawodowej, nie mogą realizować części swoich zainteresowań, uprawiać wielu sportów, mają problemy z uzyskaniem amatorskiego prawa jazdy, aczkolwiek znowelizowane w 2011 r. Rozporządzenie Ministra Zdrowia (Dz U nr 88/2011) pozwala na posiadanie takiego prawa jazdy u osób z dobrze kontrolowaną padaczką. Choroba ta wiąże się ze stygmatyzacją mimo wielu działań mających na celu edukację społeczeństw. Badania wykazują, że osoby z padaczką deklarują wyraźnie niższą satysfakcję

z życia seksualnego, jak też i zmniejszoną płodność, na co znaczący wpływ mają zarówno czynniki psychologiczne, zmiany w OUN, jak też przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych (LPP, ang. *anti-epileptic drugs*) ([Isojärvi, 2008](#); [Jędrzejczak, 2008](#)).

Systematyczny postęp w medycynie i farmakoterapii sprawił, że obecnie stosowane leczenie padaczki pozwala większości chorych na uwolnienie się od napadów lub przynajmniej na znaczną redukcję częstości napadów. Bardzo istotny wpływ na efekt leczenia ma także styl życia chorego, w tym przede wszystkim systematyczne przyjmowanie leków, odpowiednia liczba godzin snu, regularny tryb życia, unikanie sytuacji stresowych, znaczne ograniczenie spożywania alkoholu. Jednym z podstawowych problemów w epileptologii, któremu wciąż poświęca się bardzo wiele uwagi, jest dobór właściwego leczenia: skutecznego i zarazem bezpiecznego dla kobiet w okresie rozrodczym. Natomiast stosunkowo rzadko porusza się problem bezpieczeństwa leczenia przeciwpadaczkowego w aspekcie męskich funkcji rozrodczych. Dostępne publikacje dotyczące związków LPP z zaburzeniami funkcjonowania męskiego układu płciowego wskazują na niekorzystny efekt ich działania w odniesieniu do stężenia testosteronu, libido, erekcji, czy też parametrów nasienia, a w efekcie płodności ([Asadi-Pooya i wsp., 2015](#); [Isojärvi, 2008](#); [Jędrzejczak, 2008](#); [Woroń i Kostka-Trąbka, 2005](#)). Badania wskazują, że znaczenie ma dawka leku, zestawienia LPP oraz czas przyjmowania ([Asadi-Pooya i wsp., 2015](#); [Calabrò i wsp., 2012](#); [Isojärvi, 2008](#)). Biorąc pod uwagę przewlekłość choroby, należy zauważyć, że czas trwania leczenia zazwyczaj jest długotrwały – chorzy przyjmują leki kilka, kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt lat. Wielu chorych wymaga stosowania politerapii, która z jednej strony

przyczynia się do redukcji napadów, ale z drugiej wiąże się z większym ryzykiem skutków ubocznych, w tym tych, które dotyczą układu płciowego.

Obecnie w Polsce do leków pierwszego wyboru dobie-ranych w zależności od rodzaju napadów należą walpro-iniany (VPA, ang. *valproate*), karbamazepina (CBZ, ang. *carbamazepine*), okskarmazepina (OCBZ, ang. *oxcarbazepine*), lamotrygina (LTG, ang. *lamotrigine*), lewetiracetam (LEV, ang. *levetiracetam*). Do leków drugiego wyboru stosowanych w kolejnej monoterapii lub w politerapii należą: lakozamid (LCM, ang. *lacosamide*), topiramamat (TPM, ang. *topiramate*), pregabalina (PGB, ang. *pregabalin*), zonisamid (ZNS, ang. *zonisamide*), gabapentyna (GBP, ang. *gabapentin*), tiagabina (TGB, ang. *tiagabine*), wigabatryna (VGB, ang. *vigabatrin*), felbamat (FBM, ang. *felbamate*). Należy podkreślić, że niektóre z LPP znajdują zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego (np. karbamazepina, gabapentyna, pregabalina), czy też w terapii schorzeń psychiatrycznych (np. walproiniany, karbamazepina, lamotrygina). Nieliczne publikacje przedstawiają badania dotyczące ich wpływu na seksualność i płodność u mężczyzn.

### Walproiniany: kwas walproinowy i walproinian sodu

Mechanizm działania VPA polega na zwiększaniu stężenia kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA, ang.  *$\gamma$ -aminobutyric acid*) w synapsach, co opóźnia reaktywację kanałów sodowych, blokuje wyładowania i zmniejsza pobudliwość błony neuronu. Walproiniany są inhibitorami enzymów wątrobowych. Jako leki przeciwdrgawkowe są bardzo dobrze oceniane, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem skutków ubocznych. Nie zaleca się podawania ich kobietom w wieku rozrodczym z uwagi na możliwy niekorzystny wpływ na płód, poza sytuacjami, gdy korzyści przewyższają ryzyko. U mężczyzn leczonych VPA znacznie rzadziej niż w przypadku leczenia karbamazepiną stwierdza się zaburzenia hormonalne. Najczęściej obserwuje się zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) i zwiększenie stężenia androstendionu (Jędrzejczak, 2012). Badania seminologiczne wskazują, że VPA mogą zmniejszać ruchliwość plemników, a ponadto w badaniu na modelu zwierzęcym stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy (Nishimura i wsp., 2000). Isojärvi (2008) wykazał w grupie 16 mężczyzn leczonych VPA w badaniu ultrasonograficznym istotnie mniejszą objętość jąder w porównaniu z grupą kontrolną.

### Karbamazepina

Lek jest induktorem enzymów wątrobowych. Działanie CBZ polega na stabilizacji zależnych od potencjału kanałów sodowych. U mężczyzn leczonych CBZ obserwuje się zmniejszone stężenie siarczynu dehydroepiandrosteronu (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*),

podwyższone stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), zmniejszone stężenie biodostępnego testosteronu, wyższe stężenie hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) i FSH (Asadi-Pooya i wsp., 2014; Isojärvi, 2008; Najafi i wsp., 2012; Svalheim i wsp., 2015). Uważa się, że zmiany w stężeniach hormonów i wzrost stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) są związane z indukcją enzymów wątrobowych. Karbamazepina wpływa na metabolizm witaminy D, przyczyniając się do obniżania gęstości tkanki kostnej i wzrostu ryzyka złamań (iloraz ryzyka – OR:1.18) (Svalheim i wsp., 2015). Badania wykazują, że u mężczyzn leczonych CBZ występuje obniżone libido i mniejsza satysfakcja z życia seksualnego, co wiąże się z obniżonym stężeniem biodostępnego testosteronu. Ponadto lek może powodować zaburzenia erekcji (Woroń i Kostka-Trąbka, 2005). W krótkim okresie od rozpoczęcia leczenia już u 13% mężczyzn pojawiają się problemy z funkcjami seksualnymi (Svalheim i wsp., 2015). U leczonych CBZ obserwuje się zmienione parametry nasienia: nieprawidłowości w koncentracji plemników, ich morfologii i ruchliwości (Asadi-Pooya i wsp., 2015).

### Okskarmazepina

Okskarmazepina jest ketonowym analogiem karbamazepiny charakteryzującym się większym profilem bezpieczeństwa. Mikkonen i wsp. (2004) badając 12 chłopców i młodych mężczyzn leczonych OCBZ, nie stwierdzili wpływu leku na stężenie hormonów płciowych. Badania prowadzone na modelu zwierzęcym wykazały minimalnie negatywny wpływ na dojrzewanie jąder (Cansu i wsp., 2011). Te nieliczne obserwacje sugerują brak istotnego wpływu na męskie funkcje rozrodcze, wobec tego lek wydaje się być zdecydowanie korzystniejszy w leczeniu mężczyzn z epilepsją w porównaniu z jego prekursorem CBZ.

### Lamotrygina

Mechanizm przeciwpadaczkowego działania LTG polega na stabilizacji zależnych od potencjału kanałów sodowych. Lek jest bezpieczny dla kobiet ciężarnych. W odniesieniu do mężczyzn nie stwierdzono jego negatywnego wpływu na funkcje reprodukcyjne i stężenie hormonów płciowych (Herzog i wsp., 2004; Svalheim i wsp., 2009). W piśmiennictwie podkreśla się, że LTG wpływa korzystnie na funkcje seksualne mężczyzn w postaci wzrostu libido (u osób z padaczką jest często obniżone) i większej satysfakcji z życia z seksualnego. Wobec tego Bauer i Klingmüller (2008) stwierdzili, że terapia LTG jest dobrym wyborem u mężczyzn z padaczką. Natomiast badanie przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazało pogorszenie parametrów nasienia oraz stężenia hormonów płciowych u szczurów poddanych działaniu LTG (Daoud i wsp., 2004).

## Lewetiracetam

Lewetiracetam jest obecnie w Polsce jednym z częściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych, zarówno w monoterapii, jak i politerapii. Lek wykazuje korzystny poziom bezpieczeństwa, wchodzi w nieliczne interakcje z innymi lekami. Uważany jest za lek bezpieczny u kobiet ciężarnych. W 2016 r. opublikowano wyniki badania oceniającego wpływ LEV stosowanego w monoterapii na parametry nasienia i stężenie hormonów płciowych u mężczyzn między 15. a 45. r.ż. (*Ceylan i wsp., 2016*). Wyniki tego badania wskazują, że parametry nasienia pogarszają się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, natomiast nie stwierdza się istotnych zmian w stężeniu hormonów płciowych. Autorzy tłumaczą ten fakt wpływem leku na układ GABA-ergiczny, którego receptor – GABA<sub>A</sub> – receptor A kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (ang.  *$\gamma$ -aminobutyric acid receptor A*), znajduje się w jądrach. *Calabrò i wsp. (2012)* opisali przypadki dwóch mężczyzn, u których w trakcie leczenia LEV zaobserwowano zmniejszenie libido, jednakże może to być raczej związane z wystąpieniem depresji, która może występować u osób leczonych tym lekiem jako objaw niepożądany (*Calabrò i wsp., 2012*). Inne badania nie wykazały wpływu LEV na funkcje seksualne i hormonalne u mężczyzn (*Bauer i Klingmüller, 2008*).

## Lakozamid

Lek ten zyskał w Polsce dużą popularność z uwagi na dobry efekt terapeutyczny w politerapii padaczki. Do tej pory nie opublikowano żadnych badań dotyczących jego możliwego wpływu na męski układ płciowy

## Topiramamat

W piśmiennictwie dostępne są nieliczne badania oceniające związki TPM z męskimi funkcjami rozrodczymi. Leczenie TPM nie wpływa na stężenie hormonów płciowych, natomiast może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń erekcji o podłożu naczyniowym (*Civardi i wsp., 2012*). Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że podawanie TPM powoduje zaburzenia spermatogenezy i ruchliwości plemników, zmniejszenie stężenia testosteronu oraz zmniejszenie liczby ciąż (*Otoom i wsp., 2004*).

## Pregabalina

Pregabalina obecnie znajduje przede wszystkim zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego. Skuteczna jest też w terapii zaburzeń lękowych. Opublikowane w 2015 r. badanie obejmujące 111 ochotników przyjmujących przez 12 tygodni pregabalinę PGB w dawce 600 mg/dobę nie

Tabela 1. Wpływ wybranych leków przeciwpadaczkowych na układ płciowy męski

Lek	Działanie	Piśmiennictwo
Walproinian	↑ FSH, ↓ androstendionu (ludzie); ↓ ruchliwości plemników (zwierzęta); ↓ masy jąder i najądrzy (zwierzęta); ↓ objętości jąder (ludzie)	<i>Jędrzejczak, 2012;</i> <i>Nishimura i wsp., 2000;</i> <i>Isojärvi, 2008</i>
Karbamazepina	↓ testosteronu, ↑ LH, ↑ FSH (ludzie); ↓ libido, zaburzenia erekcji (ludzie); pogorszenie parametrów nasienia: ↓ koncentracji, ruchliwości i morfologii plemników (ludzie);	<i>Isojärvi, 2008;</i> <i>Asadi-Pooya i wsp., 2014;</i> <i>Najafi i wsp., 2012;</i> <i>Svalheim i wsp., 2015;</i> <i>Woroń i Kostka-Trąbka, 2005</i>
Okskarbamazepina	minimalnie negatywny wpływ na dojrzewanie jąder (zwierzęta)	<i>Cansu i wsp., 2011</i>
Lamotrygina	pogorszenie parametrów nasienia: ↓ koncentracji i ruchliwości plemników, ↓ testosteronu (zwierzęta)	<i>Daoud i wsp., 2004</i>
Lewetiracetam	pogorszenie parametrów nasienia: ↓ koncentracji, liczby i ruchliwości i morfologii plemników w ejakulacie (ludzie); brak wpływu na hormony płciowe (ludzie)	<i>Ceylan i wsp., 2016;</i> <i>Bauer i Klingmüller, 2008</i>
Lakozamid	brak badań	
Topiramamat	zaburzenia erekcji o podłożu naczyniowym, brak wpływu na hormony płciowe (ludzie); zaburzenia spermatogenezy i ruchliwości plemników, ↓ testosteronu, zmniejszenie liczby ciąż (zwierzęta)	<i>Civardi i wsp., 2012;</i> <i>Otoom i wsp., 2004</i>
Pregabalina	brak wpływ na stężenie hormonów płciowych i spermatogenezę (ludzie)	<i>Sikka i wsp., 2015</i>
Zonisamid	nieprawidłowości morfologiczne gamet męskich (zwierzęta)	<i>Khalil i wsp., 2015</i>
Gabapentin	zaburzenia erekcji, anorgazmia (ludzie); ↓ testosteronu, ↓ masy jąder i najądrzy (zwierzęta)	<i>Perloff i wsp., 2011;</i> <i>Daoud i wsp., 2004;</i> <i>Osuntokun i wsp., 2017</i>
Tiagabina	brak badań	
Wigabatryna	↓ testosteronu, ↓ masy jąder i najądrzy (zwierzęta)	<i>Daoud i wsp., 2004</i>
Felbamat	brak badań	

FSH – hormon folikulotropowy; LH – hormon lutemizujący

wykazało różnic w stężeniu testosteronu, FSH, jak i nie wpływało na spermatogenezę (Sikka i wsp., 2015). Zacytowane badanie jest jak dotąd jedynym weryfikującym wpływ pregabaliny na męski układ płciowy.

## Zonisamid

Z uwagi na wysoką cenę i brak refundacji w Polsce lek ten jest rzadko stosowany. Mechanizm działania ZNS polega na stabilizacji neuronalnych błon komórkowych poprzez wpływ na kanały sodowe i wapniowe. Lek nasila również transmisję dopaminergiczną i prawdopodobnie działa neuroprotekcją. Badanie przeprowadzone na szczurach poddanych działaniu ZNS przez Khalil i wsp. (2015) wykazało, że u zwierząt wystąpiły nieprawidłowości morfologiczne gamet męskich i fragmentacja ich DNA. Badacze ci wykazali, że zaburzenia te można zredukować, podając melatoninę. Jest to badanie pionierskie w tym zakresie. Badań prowadzonych wśród mężczyzn obecnie nie ma w dostępnym piśmiennictwie.

## Gabapentin

Gabapentin to strukturalny analog GABA charakteryzujący się bardzo dobrą tolerancją i rzadko występującymi objawami ubocznymi, który obecnie częściej znajduje zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego niż

padaczki. Badania prowadzone na szczurach Wistar wykazały, że zwierzęta, którym podawano gabapentin, prezentowały niższe stężenia testosteronu, zmniejszenie masy jąder i najądrzy (Osuntokun i wsp., 2017). Podobne wnioski wypływają z badań Daoud i wsp. (2004). W odniesieniu do mężczyzn badania na niewielkiej liczbie osób wskazują, że GBP może przyczynić się do zaburzeń erekcji i anorgazmii, ale dotyczy to osób starszych (Perloff i wsp., 2011).

## Tiagabina

Lek jest stosowany w politerapii padaczki. Jak dotąd nie ma żadnych badań dotyczących jego wpływu na męski układ płciowy.

## Wigabatryna

Lek ten jest stosunkowo rzadko stosowany z uwagi na jego możliwy negatywny wpływ na narząd wzroku. Stosuje się go w kolejnych politerapiach padaczek lekoopornych (gdy inne leki nie spełniają oczekiwań). W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wpływu VGB na funkcje rozrodcze mężczyzn. Jedyna praca przedstawiająca badania na modelu zwierzęcym wskazuje na negatywne skutki podawania leku zarówno w odniesieniu do jąder i najądrzy (zmniejszenie ich masy), nasienia

Table 1. The effect of selected antiepileptic drugs on the male reproductive system

Drug	Effect	References
Valproate	↑ FSH, ↓ androstenedione (humans); ↓ sperm motility (animals); ↓ mass of testes and epididymides (animals); ↓ testicular volume (humans)	Jędrzejczak, 2012; Nishimura et al., 2000; Isojärvi, 2008
Carbamazepine	↓ testosterone, ↑ LH, ↑ FSH (humans); ↓ libido, erectile dysfunction, (humans); reduction of semen parameters: ↓ sperm concentration, motility and morphology (humans)	Isojärvi, 2008; Asadi-Pooya et al., 2014; Najafi et al., 2012; Svalheim et al., 2015; Woroń and Kostka-Trąbka, 2005
Oxcarbazepine	minimal negative impact on testicular maturation (animals)	Cansu et al., 2011
Lamotrigine	reduction of semen parameters: ↓ sperm concentration and motility, ↓ testosterone (animals)	Daoud et al., 2004
Levetiracetam	reduction of semen parameters: ↓ sperm concentration, count, motility and morphology (humans); no effect on sex hormones (humans)	Ceylan et al., 2016; Bauer and Klingmüller, 2008
Lacosamide	no research	
Topiramate	vascular erectile dysfunction, no effect on sex hormones (humans); disorders of spermatogenesis and ↓ sperm motility, ↓ testosterone, reducing the number of pregnancies (animals)	Civardi et al., 2012; Otoom et al., 2004
Pregabalin	no effect on sex hormones and spermatogenesis (humans)	Sikka et al., 2015
Zonisamide	morphological abnormalities of male gametes (animals)	Khalil et al., 2015
Gabapentin	erectile dysfunction, anorgasmia (humans); ↓ testosterone, ↓ mass of testes and epididymides (animals)	Perloff et al., 2011; Daoud et al., 2004; Osuntokun et al., 2017
Tiagabine	no research	
Vigabatrin	↓ testosterone, ↓ mass of testes and epididymides (animals)	Daoud et al., 2004
Felbamate	no research	

FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone

(pogorszenie parametrów morfologicznych), jak i hormonów płciowych (*Daoud i wsp.*, 2004).

## Felbamat

Felbamat stosowany jest bardzo rzadko z uwagi na częste i poważne skutki uboczne. Znajduje zastosowanie w ciężkich zespołach padaczkowych np. w zespole Lennox-Gastaut<sup>1</sup>, w sytuacjach, gdy inne leki nie były skuteczne. Nie ma obecnie badań, które oceniałyby jego wpływ na męski układ płciowy

## Podsumowanie

Pacjenci, u których rozpoczyna się wieloletnie leczenie lekami przeciwpadaczkowymi, zawsze są informowani przez lekarzy neurologów o możliwych skutkach ubocznych terapii. Szczególnie dużą wagę przywiązuje się do wyboru leku u kobiet w wieku rozrodczym, biorąc pod uwagę możliwy negatywny wpływ terapii na płód. Kobiety są szczegółowo informowane o ewentualnym ryzyku. Poza tym prowadzi się edukację mającą na celu uświadomienie, że ciąża u kobiety z padaczką powinna być zaplanowana. W odniesieniu do mężczyzn stosunkowo rzadko informuje się pacjentów o możliwym wpływie leku na funkcje seksualne. Może to być wynikiem tego, że w charakterystyce produktów leczniczych właściwie nie ma informacji o wpływie leku na męskie funkcje rozrodcze, a w dostępnej literaturze medycznej istnieje wyraźny deficyt publikacji w tym zakresie. Wciąż liczba badań, zwłaszcza prowadzona wśród mężczyzn leczonych LPP, jest wysoce niezadowalająca. Te, które są dostępne, często przeprowadzone zostały na małej grupie badanej, nieraz bez randomizacji. Nieco więcej jest badań na modelach zwierzęcych, ale nie zawsze można je odnieść do człowieka. Ponadto brak badań przed włączeniem leczenia, których wyniki byłyby bardzo istotne, gdyż sama padaczka (w zależności od jej przyczyny i lokalizacji ogniska padaczkorodnego) może wiązać się z upośledzeniem funkcji seksualnych i nieprawidłowościami w zakresie hormonów płciowych.

Obecnie najwięcej informacji odnośnie wpływu LPP na męski układ płciowy dotyczy tzw. „starych” LPP: CBZ, VPA. Nowe LPP wymagają dalszych rzetelnych badań w tym zakresie. Wskazane byłyby badania, które oceniają stężenia hormonów płciowych oraz parametry nasienia przed rozpoczęciem leczenia i następnie w trakcie terapii – pozwoliłoby to zobiektywizować wiedzę o wpływie LPP na męski układ płciowy i funkcje seksualne.

1 zespół ciężkich, niejednorodnych encefalopatii padaczkowych charakteryzujących się często opóźnieniem rozwoju umysłowego, lekoopornymi napadami padaczkowymi i zmianami w zapisie elektroencefalograficznym (przyp. red.)

## Piśmiennictwo

Asadi-Pooya A.A., Dabbaghmanesh M.H., Ashjazadeh N.: Effects of carbamazepine on male reproductive hormones. *Med J Islam Repub Iran.* 2014, 29, 139. PMID: 25694997.

Asadi-Pooya A., Farazdaghi M., Ashjazadeh N.: Effects of carbamazepine on semen parameters in men with newly diagnosed epilepsy. *Iran J Neurol.* 2015, 14, 168–170. PMID: 26622983.

Bauer J., Klingmüller D.: Which antiepileptic drug for men with epilepsy? A critical epileptological and andrological review. *Nervenarzt.* 2008, 79, 1407–1412. doi: 10.1007/s00115-008-2578-z. PMID: 19023554.

Bosak M., Dudek D., Siwek M.: Depresja u chorych z padaczką. *Psych Pol.* 2012, 5, 891–902.

Calabrò R.S., Italiano D., Militi D., Bramanti P.: Levetiracetam-associated loss of libido and anhedonia. *Epilepsy Behav.* 2012, 24, 283–284. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.03.013. PMID: 22560189.

Cansu A., Ekinci O., Serdaroglu A., Gürgen S.G., Ekinci O., Erdogan D. i wsp.: Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on testicular development in rats. *Seizure.* 2011, 20, 203–207. doi: 10.1016/j.seizure.2010.11.019. PMID: 21169035.

Ceylan M., Yalcin A., Bayraktutan O.F., Karabulut I., Sonkaya A.R.: Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: Data from newly diagnosed patients with epilepsy. *Seizure.* 2016, 41, 70–74. doi: 10.1016/j.seizure.2016.06.001. PMID: 27494618.

Civardi C., Collini A., Gontero P., Monaco F.: Vasogenic erectile dysfunction Topiramate-induced. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012, 114, 70–71. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.07.018. PMID: 21868149.

Daoud A.S., Bataineh H., Ootom S., Abdul-Zahra E.: The effect of Vigabatrin, Lamotrigine and Gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004, 25, 178–183. PMID: 15349082.

Halczuk I., Bielniak E., Tynecka-Turowska M., Rejdak K.: Aktywność fizyczna i padaczka. *Zdr Dobrostan.* 2015, 1, 135–142.

Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L., Pennell P.B., Bromfield E.B., Kelly K.M. i wsp.: Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004, 45, 764–768. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.60703.x. PMID: 15230699.

Isojärvi J.: Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure.* 2008, 17, 111–119. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.007. PMID: 18164216.

Jędrzejczak J.: Leczenie padaczki u kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym. *Przew Lek.* 2008, 5, 34–38.

Jędrzejczak J.: Padaczka-stare i nowe wyzwania. *Post Nauk Med.* 2012, 1, 45–50.

Khalil WK, Abdu F.: Protective effect of melatonin against zonisamide-induced reproductive disorders in male rats. *Arch Med Sci.* 2015, 11, 660–669. doi: 10.5114/aoms.2013.39384. PMID: 26170862.

Mikkonen K., Tapanainen P., Pakarinen A.J., Päivänsalo M., Isojärvi J.I., Vainionpää L.K.: Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia.* 2004, 45, 769–776. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.04604.x. PMID: 15230700.

Najafi M.R., Ansari B., Zare M., Fatehi F., Sonbolestan A.: Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iran J Neurol.* 2012, 11, 37–41. PMID: 24250859.

Nishimura T., Sakai M., Yonezawa H.: Effects of valproic acid on fertility and reproductive organs in male rats. *J Toxicol Sci.* 2000, 25, 85–93. doi: https://doi.org/10.2131/jts.25.85. PMID: 10845186.

Osuntokun O.S., Olayiwola G., Oladele A., Ola I., AyokaAbiodun O.: Chronic administration of gabapentin and a gabapentin-carbamazepine combination reversibly suppress testicular function in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Pathophysiology.* 2017, 24, 63–69. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.01.004. PMID: 28242287.

Otoom S., Batieneh H., Hassan Z., Daoud A.: Effects of long-term use Topiramate on fertility and growth parameter in adult male rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004, 25, 351–355. PMID: 15580169.

Perloff M.D., Thaler D.E., Otis J.A.: Anorgasmia with gabapentin may be common in older patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011, 9, 199–203. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.007. PMID: 21602106.

Sikka S.C., Chen C., Almas M., Dula E., Knapp L.E., Hellstrom W.J.: Pregabalin does not affect sperm production in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority study. *Pain Pract.* 2015, 15, 150–158. doi: 10.1111/papr.12171. PMID: 24450301.

Svalheim S., Sveberg L., Mochol M., Taubøll E.: Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure.* 2015, 28, 12–17. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.022. PMID: 25797888.

Svalheim S., Taubøll E., Luef G., Lossius A., Rauchenzauner M., Sandvand F., Bertelsen M., Mørkrid L., Gjerstad L.: Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav.* 2009, 16, 281–287. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.033. PMID: 19716343.

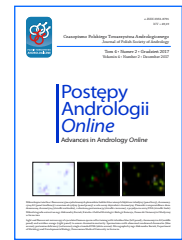
Woroń J., Kostka-Trąbka E.: Zaburzenia erekcji jako wynik niepożądanego działania leków. *Seksuol Pol.* 2005, 3, 18–22.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

# CZY ZAAWANSOWANY WIEK OJCOWSKI MA WPŁYW NA SUKCES ROZRODCZY? CZĘŚĆ I: OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW SEMINOLOGICZNYCH

## IS ADVANCED PATERNAL AGE A REPRODUCTIVE RISK? PART I: ASSESSMENT OF SELECTED STANDARD SPERM CHARACTERISTICS

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

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; <sup>2</sup>Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>3</sup>Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>4</sup>Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie; <sup>5</sup>VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie

Autor do korespondencji/corresponding author: Małgorzata Piasecka, Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, 70-210 Szczecin, ul. Żołnierska 48, tel. 91 48 00 907, mpiasecka@ipartner.com.pl

Otrzymano/received: 19.11.2017 r. Zaakceptowano/accepted: 30.12.2017 r.



**Aleksandra Rosiak** – mgr analityki medycznej, diagnosta laboratoryjny, absolwentka i doktorantka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Od 2015 r. pracownik VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie, a od 2017 r. również Katedry i Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju PUM. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych w kraju i zagranicą. Aktywnie uczestniczy w projektach naukowych. Praca zawodowa i naukowa związana jest z rozszerzeniem konwencjonalnej diagnostyki seminologicznej.

**Aleksandra Rosiak** – master of Medical Analytics, laboratory diagnostician, graduate of the Pomeranian Medical University in Szczecin (PUM). Currently she is PhD student at PUM. Since 2015 employed at VitroLive Fertility Clinic in Szczecin and since 2017 at Department of Histology and Developmental Biology PUM. Author and co-author of scientific publications and abstracts for national and international congresses. Actively participates in research projects. Her professional and scientific work is associated with the extension of conventional semen diagnostics.

### Streszczenie

Z licznych doniesień wynika, że istotnym czynnikiem wpływającym na potencjał płodności mężczyzny jest wiek. Sugeruje się, że >40., a nawet >35. r.ż. mężczyzny (tzw. *advanced paternal age*) zwiększa się ryzyko niepowodzeń w rozrodcie. Wraz z wiekiem mężczyzny częściej pojawiają się infekcje układu moczowo-płciowego oraz choroby ogólnoustrojowe. Może dochodzić do zakłóceń czynności osi podwzgórze–przysadka–jądra mogących obniżyć funkcje seksualne oraz powodować zmiany w strukturze i funkcji jąder. Wskazuje się, że podłożem tych zmian mogą być patomechanizmy związane z zaburzeniem równowagi pro- i antyoksydacyjnej, której konsekwencją jest generowanie nadmiaru reaktywnych form tlenu powodujących niekorzystne skutki w przebiegu spermatogenezy i wzrost ryzyka

uszkodzeń ilościowych i jakościowych męskich komórek rozrodczych, w tym również molekularnych. Szczególną uwagę zwraca się na dojrzałość chromatyny plemników, która może odgrywać istotną rolę w osiągnięciu sukcesu rozrodczego, zarówno w warunkach naturalnej koncepcji, jak i wspomaganie medycznie.

**Słowa kluczowe:** wiek mężczyzny, płodność męska, plemniki, chromatyna plemnika

## Abstract

Numerous reports indicate that the paternal age is an important factor affecting the fertility potential. The risk of reproductive failure can increase in age >40 or even >35 years in men, commonly classified as advanced age. Urogenital infections and systemic diseases appear more often with advanced paternal age. Moreover disturbances in the hypothalamic-pituitary-testis axis which may affect sexual function and cause changes in the structure and function of the testis can appear more frequently. Possible pathomechanism for age depended alterations in the male reproductive system is associated with imbalance between pro- and antioxidative processes which inevitably leads to an oxidative stress and to increase the production of reactive oxygen species. Finally, the disturbances of spermatogenesis and the higher risk of quantitative and qualitative as well as molecular abnormalities of male gametes can appear. Particular attention is paid to the maturity of sperm chromatin, which may play a key role in achieving reproductive success, both in a natural and medically assisted conception.

**Key words:** male age, male fertility, spermatozoa, sperm chromatin

## Skróty / Abbreviations

5mC – 5-metylocytozyna (ang. *5-methylcytosine*), AB – błękit aniliny (AB, ang. *aniline blue*), ADAM – obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn (ang. *androgen deficiency of the aging men*), AO – oranż akrydyny (ang. *acridine orange*), CMA3 – chromomycyna A3 (ang. *chromomycin A3*), DHEA – dehydroepiandrosteron (ang. *dehydroepiandrosterone*), EMAS – europejskie badania nad starzeniem się mężczyzn (ang. *European Male Ageing Study*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), FT – wolna frakcja testosteronu (ang. *free testosterone*), ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), kpz – tysiąc par zasad (ang. *kilo base pairs*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), LNV – plemniki z dużymi jądrowymi wakuolami (ang. *large nuclear vacuoles*), LOH – późny hipogonadyzm (ang. *late onset hypogonadism*), MMAS – badania z Massachusetts nad starzeniem się mężczyzn (ang. *Massachusetts Male Aging Study*), OAT – oligoastenoteratozoospermia (ang. *oligoasthenoteratozoospermia*), PADAM – częściowe obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn (ang. *partial androgen deficiency of the aging men*), RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*), SCSA – test służący do oceny uszkodzeń DNA (ang. *sperm chromatin structure assay*), SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone-binding globulin*), TB – błękit toluidyny (ang. *toluidine blue*), TDS – zespół niedoboru testosteronu (ang. *testosterone deficiency syndrome*), TGF- $\alpha$  – transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  (ang. *transforming growth factor  $\alpha$* ), TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$* ), TUNEL – znakowanie końców nacięć nici DNA przy użyciu termialnej transferazy deoksynukleotydowej (ang. *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling*), TZI – indeks teratozoospermii (ang. *teratozoospermia index*)

## Niektóre czynniki mające wpływ na decyzję o posiadaniu potomstwa

Małżeństwo oraz chęć założenia rodziny (posiadanie potomstwa) są silnie zakorzenione w tradycji i wartościach Polaków. Od 2008 r. notuje się jednak spadek liczby zawieranych związków małżeńskich, co jest znacząco powiązane z liczbą urodzeń. Obecnie ludzie młodzi inwestują w swoją edukację oraz rozwój zawodowy, odsuwając na dalszy plan decyzję o ustatkowaniu się i posiadaniu potomstwa. Chcą uzyskać odpowiedni status ekonomiczny, by bez wyrzeczeń utrzymać rodzinę, co przyczynia się do sukcesywnego wzrostu średniego wieku kobiet i mężczyzn wstępujących w związek małżeński. W 1990 r. mediana wieku mężczyzn wynosiła 24 lata, a w 2013 r. już 28 lat, z kolei w 2016 r. 29,5 lat. Na świecie wartość mediany wynosi 29 lat. Od 1990 r. współczynnik dzietności nie gwarantuje zastępowalności pokoleń (poniżej 2), w 2016 r. wynosił 1,357. Nic nie

wskazuje na zmianę tej tendencji w najbliższych latach (*Herati i wsp., 2017; Stańczak i wsp., 2016; Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny, 2017*).

Nie ulega wątpliwości fakt, że późne rodzicielstwo staje się zjawiskiem socjologicznym, a decyzja o posiadaniu potomstwa uwarunkowana jest zmianami struktury zachowań ludzkich w wyniku zmian społecznych i ekonomicznych kraju. W przypadku wieku partnerki (35.–45. r.ż.) obserwuje się wzrastającą częstość pojawienia się aberracji liczbowych zarówno chromosomów płciowych (zespół Turnera, Klinefeltera, zespół Kobiety), jak i somatycznych (zespół Downa, Edwardsa, Pataua) (*Luthardt i Keitge, 2001*). Z kolei wpływ wieku mężczyzny na jego potencjał płodności nie jest do końca wyjaśniony, nie istnieje bowiem konkretny okres życia, po którym mężczyzna nie będzie w stanie zostać ojcem. Dlatego też zastanawiające jest, w jakim stopniu płodność męska jest nieograniczona, czy do końca swojego życia mężczyzna może dawać początek nowemu istnieniu, jak bardzo



wraz z upływającym czasem osłabiają się jego możliwości, a także jakie są konsekwencje późnego ojcostwa. Badacze poszukują wartości dla tzw. *advanced paternal age*, powyżej której zwiększa się ryzyko niepowodzeń w rozrodcie. Sugeruje się, że wartością graniczną może być ukończony przez mężczyznę 35. lub 40. r.ż. (*Belloc i wsp.*, 2014b; *Dubov i wsp.*, 2016; *Harris i wsp.*, 2017; *Jennings i wsp.*, 2017; *Nybo-Andersen i wsp.*, 2017; *Priskorn i wsp.*, 2014; *Ramasamy i wsp.*, 2015; *Sharma i wsp.*, 2015; *Sigman*, 2017; *Stone i wsp.*, 2013; *Urhoj i wsp.*, 2017a, 2017b; *Vierck i Silverman*, 2015).

## ■ Gospodarka hormonalna

Jednym z czynników odpowiadających za prawidłową funkcję męskiego układu płciowego jest sprawne działanie układu podwzgórze–przysadka–gonada. Wraz z wiekiem mężczyzny dochodzi do zmian biomarkerów hormonalnych. Według *Gray i wsp.* (1991) co roku średnio o 1,9% wzrasta stężenie hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), o 1,3% wzrasta poziom hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*), o 0,4% obniża się stężenie całkowitego testosteronu oraz o 1,2% jego wolnej frakcji (FT, ang. *free testosterone*). Co roku dochodzi również do wzrostu o 1,2% stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone-binding globulin*) w surowicy krwi, co według badaczy i klinicystów prowadzi do spadku libido oraz zmniejszenia częstości stosunków seksualnych (*Eisenberg i Meldrum*, 2017; *Gray i wsp.*, 1991; *Gunes i wsp.*, 2016; *Ramasamy i wsp.*, 2015; *Sharma i wsp.*, 2015). Zmiany stężeń hormonów zostały częściowo potwierdzone prospektywnymi badaniami klinicznymi EMAS (ang. *European Male Ageing Study*) (*Wu i wsp.*, 2010) oraz MMAS (ang. *Massachusetts Male Aging Study*) (*Cabral i wsp.*, 2014) dotyczącymi starzenia się mężczyzn. Obserwuje się również obniżenie produkcji estrogenów pełniących funkcje regulatorowe (*Gunes i wsp.*, 2016). Po raz pierwszy, w 2006 r., do opisanie tych zmian, czyli wtórnego hipogonadyzmu, użyto terminu LOH (ang. *late onset hypogonadism*, późny hipogonadizm) (*Nieschlag i wsp.*, 2006), w piśmiennictwie anglojęzycznym używa się również nazw ADAM (ang. *androgen deficiency of the aging men*, obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn), PADAM (ang. *partial androgen deficiency of the aging men*, częściowe obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn) oraz TDS (ang. *testosterone deficiency syndrome*, zespół niedoboru testosteronu) (*Gomuła i Rabijewski*, 2010; *Kula i wsp.*, 2015; *Morales i Lunenfeld*, 2002; *Wang i wsp.*, 2009). Do rozpoznania tej jednostki chorobowej niezbędne jest stwierdzenie co najmniej 3 objawów klinicznych (m.in. uczucia zmęczenia, braku energii, ospałości, obniżenia libido, drażliwości, zwiększenia masy ciała, zmniejszenia masy mięśniowej i kostnej) oraz obniżenia stężenia testosteronu we krwi <12 nmol/L (<3,5 ng/mL) u mężczyzn >40. r.ż. (*Jiann*, 2017; *Kula i Słowikowska-Hilczer*, 2012; *Kula i wsp.*, 2015; *Wu i wsp.*, 2010).

## ■ Obraz histologiczny męskiej gonady

Jądro jest organem parzystym o specyficznej oraz skomplikowanej budowie. Odpowiada za produkcję plemników (spermatogeneza) oraz wydzielanie męskich hormonów płciowych (steroidogeneza). Na poprawną czynność jądra wpływa zarówno prawidłowa organizacja tkanki interstycjalnej, jego unerwienie, unaczynienie, jak i zachowanie nienaruszonej bariery krew–jądro (*Bilińska i wsp.*, 2013; *Kopera-Sobota i wsp.*, 2013; *Kotula-Balak i wsp.*, 2013; *Łydka-Zarzycka i wsp.*, 2013; *Mruk i Cheng*, 2015; *Wenda-Różewicka i Piasecka*, 2013; *Wenda-Różewicka i Wiszniewska*, 2013). Wraz z wiekiem mężczyzny może zmniejszać się liczba komórek Leydiga (*Gunes i wsp.*, 2016; *Kühnert i Nieschlag*, 2004; *Mahmoud i wsp.*, 2003; *Ramasamy i wsp.*, 2015; *Sharma i wsp.*, 2015; *Wenda-Różewicka i Wiszniewska*, 2013) pełniących funkcję endokrynną oraz neuroendokrynną. Komórki te regulują funkcję jąder poprzez produkcję m.in.: testosteronu, androstendionu, dehydroepiandrosteronu (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*), relaksyny, transformującego czynnika wzrostu  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ , ang. *transforming growth factor  $\alpha$* ) oraz  $\beta$  (TGF- $\beta$ , ang. *transforming growth factor  $\beta$* ), endorfin i oksytocyny (*Bilińska i wsp.*, 2013; *Kotula-Balak i wsp.*, 2013; *Martin*, 2016; *Wenda-Różewicka i Wiszniewska*, 2013). Wraz z wiekiem obniża się także liczba komórek Sertoliego (*Gunes i wsp.*, 2016; *Kühnert i Nieschlag*, 2004; *Mahmoud i wsp.*, 2003; *Ramasamy i wsp.*, 2015; *Sharma i wsp.*, 2015), które m.in. poprzez wytwarzanie specyficznych (unikatowych), kompleksowych połączeń międzykomórkowych<sup>1</sup>, biorą udział w tworzeniu bariery krew–jądro, odżywiają i podtrzymują komórki spermatogenezy, fagocytują ciała resztkowe, produkują płyn kanalikowy, czynniki pobudzające i hamujące spermatogenezę, niewielkie ilości estrogenów, czynniki wzrostu i różnicowania oraz defensyny (*Bilińska i wsp.*, 2013; *Hejmej i wsp.*, 2013; *Iliadou i wsp.*, 2015; *Kopera-Sobota i wsp.*, 2013; *Łydka-Zarzycka i wsp.*, 2013; *Stanton*, 2016; *Wenda-Różewicka i Wiszniewska*, 2013). Zmniejsza się również liczba komórek germinalnych. Może dochodzić do pogrubienia blaszki właściwej (łac. *lamina propria*) kanalików nasiennych, osłabia się unaczynienie jąder, komórki stają się słabiej odżywione, ponieważ substancje transportowane wraz z krwią trudniej przez nią przenikają. Dlatego też może pojawiać się regresja nabłonka plemnikotwórczego (*Mahmoud i wsp.*, 2003; *Ramasamy i wsp.*, 2015; *Sharma i wsp.*, 2015; *Wenda-Różewicka i Wiszniewska*, 2013). W konsekwencji obok zaburzeń endokrynnych mogą powstawać lokalne zaburzenia interakcji międzykomórkowych i struktur pozakomórkowych (parakryne), które w warunkach prawidłowych niezbędne są do funkcjonowania nabłonka plemnikotwórczego. Niewątpliwie

1 Kompleksowe połączenia między komórkami Sertoliego wchodzące w skład najważniejszego elementu bariery krew–jądro budują: połączenia ścisłe (ang. *tight junctions*), bazalne specjalizacje powierzchniowe (ang. *basal ectoplasmic specializations*) i połączenia desmosomopodobne (ang. *desmosome-like junctions*) (*Łydka-Zarzycka i wsp.*, 2013; *Stanton*, 2016).

opisywane zaburzenia prowadzą do nieprawidłowości spermatogenezy i w konsekwencji do obniżenia standardowych i molekularnych parametrów seminologicznych. Patomechanizm wywołujący zaburzenia spermatogenezy pojawiające się wraz z wiekiem może być związany ze stresem oksydacyjnym i zaburzeniem równowagi pro i antyoksydacyjnej, co doprowadza do wzrostu reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*), które uszkadzają nabłonek plemnikotwórczy (Johnson i wsp., 2015) (rycina 1).

### Standardowe parametry seminologiczne

Rutynowa analiza seminologiczna to pierwsze badanie oceniające potencjał płodności mężczyzny (WHO, 2010). Wraz z upływającym czasem może dochodzić do obniżenia podstawowych parametrów nasienia, jednakże wyniki prac autorów nie są jednoznaczne. Większość z nich wykazuje, iż z wiekiem mężczyzny zmniejsza się objętość ejakulatu, odsetek plemników wykazujących ruch postępowy czy też prawidłową budowę



Ryc. 1. Patomechanizm zmian w organizmie starzejących się mężczyzn w odniesieniu do gonady

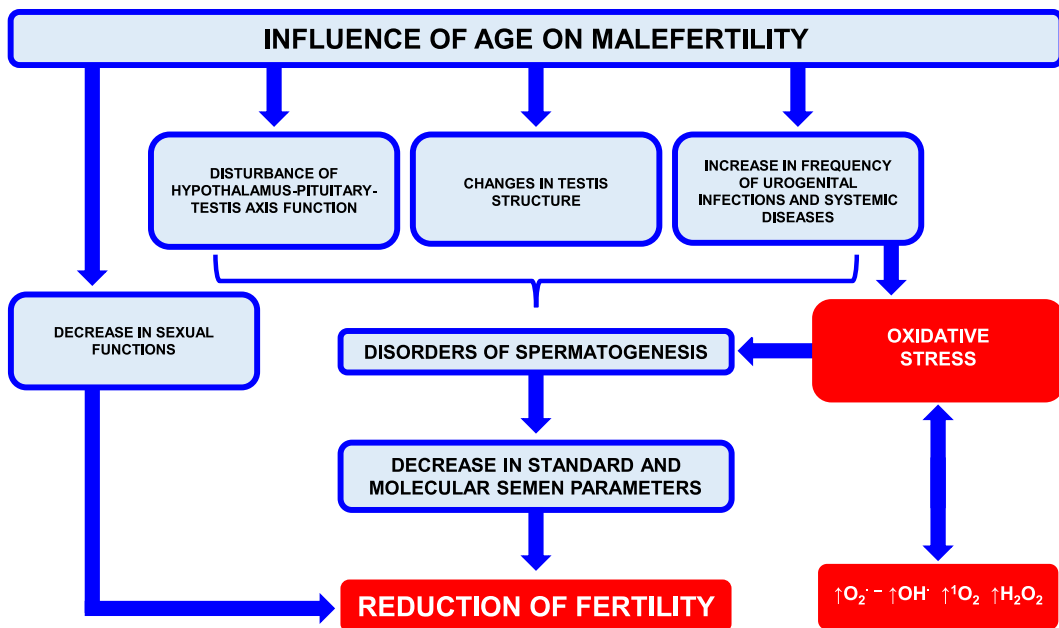


Fig. 1. Pathomechanism of changes in the aging men in respect to gonad

morfologiczną (Dain i wsp., 2011; Eisenberg i Meldrum, 2017; Gunes i wsp., 2016; Huang i wsp., 2017; Kokkinaki i wsp., 2010; Kovac i wsp., 2013; Li i wsp., 2016; Ramasamy i wsp., 2015; Sharma i wsp., 2015; Stone i wsp., 2013). Obniżyć może się również żywotność plemników oraz ich całkowita liczba w ejakulacie, przy czym nie obserwuje się znaczącego obniżenia koncentracji plemników, co może być maskowane poprzez spadek objętości ejakulatu (Belloc i wsp., 2014b; Conti i Eisengerg, 2016; Dain i wsp., 2011; Eisenberg i Meldrum, 2017; Johnson i wsp., 2015; Molina i wsp., 2010; Plastira i wsp., 2007; Zitzmann, 2013).

## Objętość ejakulatu

Objętość ejakulatu jest parametrem, którego spadek wraz z wiekiem obserwowany jest najczęściej, szczególnie po 50. r.ż. mężczyzny (Jenkins i wsp., 2014; Kidd i wsp., 2001; Molina i wsp., 2010; Ng i wsp., 2004; Park i wsp. 2014; Stone i wsp. 2013; Whitcomb i wsp., 2011). Stone i wsp. (2013) wykazali, że objętość ejakulatu była mniejsza u mężczyzn po 45. r.ż. Z kolei Ng i wsp. (2004) stwierdzili spadek objętości ejakulatu u mężczyzn między 52. a 79. r.ż. w porównaniu z mężczyznami między 17. a 51. r.ż. Badając wpływ wieku mężczyzn na rezultaty procedur wspomaganego rozrodu, Whitcomb i wsp. (2011) ujawnili spadek objętości ejakulatu wraz z wiekiem (<30. r.ż., 30.–34. r.ż., 35.–39. r.ż., 40.–44. r.ż., 45.–49. r.ż., 50.–54. r.ż., ≥55. r.ż.). Badania przeprowadzone przez Molina i wsp. (2010) na grupie 9168 badanych w Kordobie pokazały, że objętość ejakulatu obniżała się istotnie u mężczyzn >50. r.ż. Podobnie Jenkins i wsp. (2014) wykazali istotny spadek objętości ejakulatu między porównywanymi grupami mężczyzn (mediana dla wieku: 37,7 vs. 50,3 r.ż.). W metaanalizie Kidd i wsp. (2001) również stwierdzili istotne obniżenie objętości ejakulatu u mężczyzn ≥50. r.ż. vs. <30. r.ż. Park i wsp. (2014), sprawdzając, czy wraz z wiekiem mężczyzny zwiększa się liczba wakuoli w główkach plemników, ustalili, iż u mężczyzn między 41. a 45. r.ż. istotnie zmniejszała się objętość ejakulatu, w porównaniu do mężczyzn z grup 26.–30. r.ż., 31.–35. r.ż., 36.–40. r.ż. oraz 46.–50. r.ż. Natomiast inni autorzy (Alshahrani i wsp., 2014; Brahem i wsp., 2011; García-Ferreya i wsp., 2015; Nijs i wsp., 2011; Rybar i wsp., 2011; Schmid i wsp., 2013; Slotter i wsp., 2006) nie wykazali spadku objętości ejakulatu w zależności od wieku badanego.

Trudno ustalić patomechanizm odpowiedzialny za zmniejszenie objętości ejakulatu wraz z wiekiem mężczyzny. Belloc i wsp. (2014b) oraz Zitzmann (2013) w opublikowanych pracach poglądowych wskazują, że do tej zmiany dochodzi ze względu na: 1) niewydolność naczyniową związaną z wiekiem, 2) choroby współistniejące (np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), 3) przewlekłe zakażenia (np. zapalenia gruczołu krokowego), 4) otyłość, 5) niewydolność hormonalną i 6) dysfunkcję dodatkowych gruczołów płciowych.

## Koncentracja plemników i ich całkowita liczba w ejakulacie

Cardona Maya i wsp. (2009) zaobserwowali istotną różnicę w koncentracji plemników tylko między mężczyznami ≤30. r.ż. vs. ≥40. r.ż. Z kolei różnicę w całkowitej liczbie plemników w ejakulacie ci sami autorzy wykazali w przypadku wszystkich porównywanych grup (≤30. r.ż. vs. 31.–40. r.ż.; ≤30. r.ż. vs. ≥40. r.ż.; 31.–40. r.ż. vs. ≥40. r.ż.). Podobnie Ng i wsp. (2004) wykazali spadek całkowitej liczby plemników w ejakulacie wraz z wiekiem (17.–51. vs. 52.–79. r.ż.). Obniżenie koncentracji męskich komórek rozrodczych zaobserwowali również Stone i wsp. (2013), w ich badaniach parametr ten zmniejszał się istotnie po 40. r.ż. mężczyzny. Badacze wyznaczyli 34. r.ż. mężczyzny jako wiek krytyczny dla tego parametru. Z kolei Molina i wsp. (2010), Park i wsp. (2014), Ng i wsp. (2004) nie zaobserwowali różnic w koncentracji plemników między mężczyznami z porównywanych grup.

## Morfologia plemników

Badania przeprowadzone przez Molina i wsp. (2010) wskazują, że odsetek plemników morfologicznie prawidłowych obniżał się istotnie u mężczyzn >50. r.ż., porównywalne wyniki uzyskali García-Ferreya i wsp. (2015). Istotny spadek komórek o prawidłowej morfologii oraz podwyższenie indeksu teratozoospermii (TZI, ang. *teratozoospermia index*)<sup>2</sup> między badanymi grupami wiekowymi mężczyzn (19.–51. vs. 52.–79. r.ż.) wykazali również Ng i wsp. (2004). Stone i wsp. (2013) stwierdzili, że prawidłowa morfologia plemników obniżała się istotnie po 40. r.ż. mężczyzny. Natomiast Park i wsp. (2014) u mężczyzn nie wykazali istotnych różnic w przypadku tego parametru.

## Ruchliwość plemników

Spadek ruchliwości plemników po 35. r.ż. wykazali Molina i wsp. (2010), a po 43. r.ż. Stone i wsp. (2013). Podobnie Cocuzza i wsp. (2008) oraz Cardona Maya i wsp. (2009) ujawnili spadek ruchliwości plemników w grupie mężczyzn ≥40. r.ż. w porównaniu z badanymi <40. r.ż. lub ≤30. r.ż. Również Schmid i wsp. (2013), Whitcomb i wsp. (2011) oraz Slotter i wsp. (2006) zaobserwowali obniżenie ruchliwości u mężczyzn wraz z wiekiem. Z kolei inni nie wykazali istotnych różnic w przypadku tego parametru (Park i wsp., 2014; García-Ferreya i wsp., 2015; Ng i wsp., 2004).

## Żywotność plemników

Park i wsp. (2014) stwierdzili, iż u mężczyzn między 41. a 45. r.ż. istotnie zmniejszał się odsetek plemników żywych, w porównaniu z pozostałymi grupami badanych

<sup>2</sup> Indeks teratozoospermii – TZI, określa zakres wielokrotnych defektów plemnika i informuje o średniej liczbie nieprawidłowości morfologicznych przypadających na jeden plemnik (Piasecka i wsp., 2013).

(26.–30. r.ż., 31.–35. r.ż., 36.–40. r.ż. oraz 46.–50. r.ż.). *Molina i wsp.* (2010) wykazali, że żywotność plemników zmniejszała się istotnie już po ukończonym 35. r.ż. Na spadek odsetka plemników żywych wraz z wiekiem wskazują także badania *Stone i wsp.* (2013) oraz *Ng i wsp.* (2004). Natomiast *García-Ferreyra i wsp.* (2015) oraz *Whitcomb i wsp.* (2011) nie wykazali istotnych różnic między porównywanymi grupami mężczyzn w przypadku odsetka plemników żywych.

## Zmiany w plazmie nasienia

Wraz z wiekiem dochodzi również do zmian stężenia pierwiastków śladowych w plemniku i plazmie nasiennej. Możemy zaobserwować wzrost stężenia miedzi, wapnia i cynku w męskich komórkach rozrodczych oraz siarki w plazmie nasienia. Obniża się również w plazmie nasienia stężenie fruktozy i aktywność  $\alpha$ -glukozydazy, ze względu na dysfunkcje pęcherzyków nasiennych, prostaty oraz jądra (Molina i wsp., 2010; Schmid i wsp., 2013).

## Molekularne zmiany chromatyny plemnika

Analiza dojrzałości chromatyny plemników jest ważnym elementem oceny męskiej płodności i nie ulega wątpliwości, iż powinna być kolejnym krokiem po standardowym badaniu seminologicznym. Pozwala na weryfikację jakości materiału genetycznego plemników oraz ich przydatności do technik wspomaganego rozrodo.

Chromatyna plemnika wykazuje unikatową budowę. Zawiera 2–15% histonów jądrowych oraz specyficzne dla niej protaminy (protamina 1 i protamina 2), bogate w cysteinę i argininę. Pozwala to na wytworzenie stabilnego kompleksu z DNA, a dalej utworzenie struktury toroidu (ang. *protamine toroid*) (Oliva, 2006; Oliva i wsp., 2009; Ward, 2017). Budowa toroidu jest wysoce odmienna od struktury nukleosomowej materiału genetycznego dzięki obecności protamin, które są bardziej zasadowe niż białka histonowe charakterystyczne przede wszystkim dla komórek somatycznych. Toroid zbudowany jest ze ściśle upakowanych pętli (domeny 50 kbp – tysiąc par zasad, ang. *kilo base pairs*), stabilizowanych jonami cynku. Poszczególne toroidy powiązane są ze sobą za pomocą łącznikowych pętli DNA (ang. *toroid linker*) wykazujących budowę nukleosomową, które związane są z włóknami macierzy jądrowej (ang. *matrix attachment region*). Ścisłe przyleganie do siebie bocznymi powierzchniami toroidów prowadzi do utworzenia prawidłowej struktury materiału genetycznego gamety męskiej (Carrell i wsp., 2007; Francis i wsp., 2014; Kazienko i wsp., 2012; Lewis i wsp., 2004; Martin-Coello i wsp., 2011; Oliva, 2006; Oliva i Castillo, 2011; Piasecka i wsp., 2013; Rathke i wsp., 2014; Venkatesh i wsp., 2011; Ward, 2010, 2011, 2017).

W trakcie przebudowy chromatyny plemników może dochodzić do wielu nieprawidłowości, szczególnie u starszych mężczyzn. Zaburzenia te mogą pojawiać się na różnych etapach i w konsekwencji prowadzić

do nieprawidłowej kondensacji chromatyny plemników. Przyczyna może być związana z: 1) nadmiarem resztkowych histonów jądrowych, gdy proces ich zastępowania przez białka przejściowe jest upośledzony, 2) zaburzonym procesem protaminacji, gdy białka przejściowe nie są w prawidłowy sposób zastępowane protaminami, co może zmieniać stosunek protaminy 1 do protaminy 2 i destabilizować strukturę chromatyny gamet męskich, 3) obecnością przetrwałych nacięć DNA, które w warunkach fizjologicznych pojawiają się podczas przebudowy chromatyny (Belloc i wsp., 2014b; Bungum i wsp., 2011; Das i wsp., 2013; Jenkins i wsp., 2014; Leach i wsp., 2015; Ramasamy i wsp., 2015; Sharma i wsp., 2015). Dlatego też tak ważne jest wykorzystanie różnych technik badawczych weryfikujących nieprawidłowości chromatyny na różnych etapach jej przebudowy (Agarwal i wsp., 2016, 2017; van der Horst i du Plessis, 2017; Ward, 2017). Pozwoli to ocenić, który z tych etapów jest szczególnie podatny na działanie czasu.

Należy podkreślić, że fragmentacja DNA plemników, która zdecydowanie zwiększa się wraz z wiekiem (Alshahrani i wsp., 2014; Belloc i wsp., 2014a; Das i wsp., 2013; García-Ferreyra i wsp., 2015; Johnson i wsp., 2015; Katib i wsp., 2014; Plastira i wsp., 2007; Pourmasumi i wsp., 2017; Sartorius i Nieschlag, 2010; Schmid i wsp., 2013; Sharma i wsp., 2004, 2015; Vagnini i wsp., 2007), związana jest również ze stresem oksydacyjnym i generowaniem nadmiaru RFT, których źródłem obok niedojrzałych form plemników powstałych w skutek zaburzeń spermatogenezy i nieudanej apoptozy wysoce zróżnicowanych komórek germinalnych (Agarwal i wsp., 2016; Aitken 2013, 2017; Aitken i De Iulii, 2007; Sakkas i Alvarez, 2010) są stany zapalne oraz infekcje, szczególnie w obrębie układu moczowo-płciowego (Avellino i wsp., 2017; Belloc i wsp., 2014a; Bisht i Dada, 2017; Dorostghoal i wsp., 2017; Gunes i wsp., 2016; Katib i wsp., 2014; Sabeti i wsp., 2016). Zmianom tym towarzyszy zmniejszenie rezerwy antyoksydacyjnej (Frączek i Kurpisz, 2005; Walczak-Jędrzejowska, 2015). Wykazano pozytywną korelację wieku mężczyzny z poziomem reaktywnych form tlenu w nasieniu ( $r = 0,2$ ) (Cocuzza i wsp., 2008).

Alshahrani i wsp. (2014) prowadzili badania dotyczące wpływu wieku mężczyzny na standardowe parametry seminologiczne, obecność reaktywnych form tlenu oraz fragmentację DNA (metodą TUNEL, ang. *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling*). Wykazali, że plemniki mężczyzn  $>40$ . r.ż. miały wyższą fragmentację materiału genetycznego (średnia:  $24,4 \pm 18,5\%$ ) w porównaniu mężczyznami  $\leq 30$ . r.ż., 31.–40. r.ż. i  $<40$ . r.ż. (średnia odpowiednio:  $16,7 \pm 11,2\%$ ;  $19,1 \pm 14,6\%$ ;  $18,7 \pm 14,1\%$ )<sup>3</sup>. Podobnie Vagnini i wsp. (2007) istotne różnice w odsetku plemników

<sup>3</sup> Uważa się, że niski stopień uszkodzenia chromatyny ma miejsce wtedy, gdy odsetek plemników z niedojrzałą chromatyną mieści się w zakresie 0–15%, średni, gdy jest  $>15$ –30%, z kolei wysoki, gdy wynosi  $>30\%$  (Agarwal i wsp., 2017; Bungum i wsp., 2011; Evenson, 2017; Leach i wsp., 2015; Moskovtsev i wsp., 2006; Simon i wsp., 2017).

z pofragmentowanym materiałem genetycznym zaobserwowali między badanymi  $\leq 35$ . r.ż. vs. 36.–39. r.ż. oraz  $\leq 35$ . r.ż. vs.  $\geq 40$ . r.ż. Z kolei *Plastira i wsp. (2007)* porównali materiał genetyczny plemników pozyskany od mężczyzn z oligoastenoteratozoospermia (OAT, ang. *oligoasthenoteratozoospermia*) oraz mężczyzn z normozoospermia w dwóch grupach wiekowych: 24.–34. r.ż. i 35.–45. r.ż. Badacze wykazali istotnie wyższy odsetek komórek TUNEL-pozytywnych, a także CMA3-pozytywnych z obniżoną protaminacją, barwionych fluorochromem chromomycyną A3 (CMA3, ang. *chromomycin A3*), w grupie mężczyzn starszych z OAT w porównaniu z młodszymi (odpowiednio średnia:  $33,7 \pm 6,7\%$  vs.  $26,3 \pm 5,3\%$ ;  $35,4 \pm 8,2\%$  vs.  $27,5 \pm 7,9\%$ ) oraz istotne korelacje wieku z odsetkiem plemników z uszkodzoną chromatyną. Natomiast ci sami autorzy nie wykazali tych różnic ani korelacji u mężczyzn z normozoospermia. Również *Winkle i wsp. (2009)* istotne różnice w integralności materiału genetycznego w zależności od wieku badanych zanotowali tylko w przypadku mężczyzn z nieprawidłowymi parametrami seminologicznymi. Odsetek plemników z uszkodzonym DNA był wyższy w grupie mężczyzn  $\geq 40$ . r.ż. w porównaniu z badanymi mającymi 36.–39. r.ż. (średnia:  $25,00 \pm 21,04$  vs.  $18,58 \pm 15,00\%$ ). Z kolei inni badacze wykorzystując test z oranżem akrydyny (AO, ang. *acridine orange*), weryfikujący komórki z pojedynczą i podwójną nicią DNA, stwierdzili także związek między uszkodzeniem DNA plemników a wiekiem mężczyzn (*Das i wsp., 2013; Moskovtsev i wsp., 2006; Schmid i wsp., 2013*). *Das i wsp. (2013)* wykazali istotnie wyższy odsetek komórek z nieprawidłowym materiałem genetycznym u mężczyzn  $\geq 40$ . r.ż. w porównaniu z mężczyznami  $< 40$ . r.ż. zarówno w grupie z normozoospermia (średnia:  $17,0 \pm 13,0$  vs.  $12,0 \pm 8,0\%$ ), jak i nieprawidłowymi parametrami nasienia (średnia:  $20,0 \pm 18,0$  vs.  $12,0 \pm 10,0\%$ ). *Moskovtsev i wsp. (2006)* wykazali istotne różnice w odsetku plemników z pojedynczą nicią DNA między mężczyznami z grup  $< 30$ . r.ż., 30.–34. r.ż., 35.–39. r.ż. i 40.–44. r.ż. (średnia odpowiednio:  $15,2 \pm 8,4\%$ ;  $19,4 \pm 12,1\%$ ;  $20,1 \pm 10,9\%$ ;  $26,4 \pm 16,0\%$ ) a mężczyznami  $\geq 45$ . r.ż. (średnia:  $32,0 \pm 17,1\%$ ). *Schmid i wsp. (2013)* porównując mężczyzn między 22.–28. r.ż. z mężczyznami między 65.–80. r.ż., znaleźli istotne różnice w odsetku plemników z pofragmentowanym materiałem genetycznym (mediana: 2,4 vs. 4,1%), wykorzystując test SCSA (ang. *sperm chromatin structure assay*). Wpływ wieku na fragmentację DNA plemników ujawnili również *García-Ferreira i wsp. (2015)*, wykorzystując test dyspersji chromatyny plemników. Autorzy stwierdzili istotnie wyższy odsetek plemników z pofragmentowanym DNA u mężczyzn  $\geq 50$ . r.ż. (średnia:  $37,1 \pm 17,61\%$ ) w porównaniu z mężczyznami  $\leq 39$ . r.ż. oraz 40.–49. r.ż. (średnia odpowiednio:  $17,4 \pm 10,79\%$ ;  $21,3 \pm 13,48\%$ ).

Nie zawsze jednak związek między integralnością chromatyny a wiekiem badanego jest stwierdzany. *Brahem i wsp. (2011)* badając płodnych i niepłodnych mężczyzn, nie znaleźli asocjacji między fragmentacją DNA a wiekiem w porównywanych grupach wiekowych

mężczyzn (20.–29. r.ż., 30.–39. r.ż., 40.–49. r.ż., 50.–70. r.ż.). *Kim i wsp. (2013)* wykorzystując test z błękitem aniliny (AB, ang. *aniline blue*), ujawniający plemniki z nadmiarem resztkowych histonów oraz test z błękitem toluidyny (TB, ang. *toluidine blue*), weryfikujący zaburzenia struktury chromatyny plemników, nie wykazali istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami wiekowymi ( $\leq 34$ ., 35.–39.,  $\geq 40$ .). Podobne wyniki uzyskali *Rybar i wsp. (2011)*, którzy oprócz testów z AB i TB wykorzystali CMA3. Badanych podzielili na 3 grupy: 20.–30. r.ż., 31.–40. r.ż., 41.–61. r.ż., lecz między żadną z nich nie stwierdzili istotnych różnic. Natomiast *Virant-Klun i wsp. (2002)* ocenili wpływ odsetka plemników z pojedynczą nicią DNA na jakość zarodka po zastosowaniu docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*). Badacze dzieląc mężczyzn na grupy, ze względu na odsetek plemników z nieprawidłowym materiałem genetycznym (0–55%, 56–100%), nie wykazali istotnych różnic w przypadku ich wieku. Analogiczne rezultaty badań dotyczące obecności w nasieniu plemników z pojedynczą nicią DNA przedstawili *Nijs i wsp. (2011)*. Autorzy badając mężczyzn  $\leq 34$ . r.ż., 35.–40. r.ż. i  $> 40$ . r.ż. nie stwierdzili znaczących różnic między porównywanymi grupami. Z kolei *Kazerooni i wsp. (2009)* wykorzystując test z AO, nie stwierdzili istotnych korelacji między wiekiem mężczyzn a wynikami zastosowanego testu.

Z wiekiem dochodzi również do intensyfikacji procesów metylacji materiału genetycznego plemników. Wykazano pozytywną korelację ( $r = 0,475$ ) wieku ze stężeniem 5-metylocytozyny (5mC, ang. *5-methylcytosine*) w męskich komórkach rozrodczych (*Jenkins i wsp., 2013, 2014*). Wraz z wiekiem mężczyzny wzrasta również liczba plemników z dużymi jądrowymi wakuolami (LNV, ang. *large nuclear vacuoles*) (*de Almeida Ferreira Braga i wsp., 2011; Perdrix i Rives, 2013*). Dowiedziono, iż u mężczyzn w grupach wiekowych 36.–40. r.ż. i  $> 40$ . r.ż. zwiększa się odsetek komórek z LNV w porównaniu do mężczyzn  $< 35$ . r.ż. (*Silva i wsp., 2012*).

Nie ulega wątpliwości fakt, że zdolność plemników do zapłodnienia wyraźnie zmniejsza się wraz z wiekiem mężczyzny, zarówno w warunkach naturalnej prokreacji, jak i wspomaganiej medycznie. Zaburzenia te mogą prowadzić do problemów z uzyskaniem ciąży, jej donoszeniem, a także rozwojem zarodka (*Johnson i wsp., 2015; Ramasamy i wsp., 2015; Zitzmann, 2013*).

## ■ Piśmiennictwo

Agarwal A., Chak-Lam C., Majzoub A., Esteves S.: The society for translational medicine: clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility. *Transl Androl Urol.* 2017, 6, 720–733. doi: 10.21037/tau.2017.08.06. PMID: 29082206.

Agarwal A., Majzoub A., Esteves S.C., Ko E., Ramasamy R., Zini A.: Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol.* 2016, 5, 935–950. doi: 10.21037/tau.2016.10.03. PMID: 28078226.

- Aitken R.J.: DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol*. 2017, S761–S764. doi: 10.21037/tau.2017.09.13. PMID: 29082208.
- Aitken R.J.: Human spermatozoa: revelations on the road to conception. *F1000Prime Rep*. 2013, 1, 5–39. doi: 10.12703/P5-39. PMID: 24167720.
- Aitken R.J., De Iulius G.N.: Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reprod Biomed Online*. 2007, 14, 727–33. PMID: 17579989.
- Alshahrani S., Agarwal A., Assidi M., Abuzenadah A.M., Durairajanayagam D., Ayaz A. *i wsp.*: Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014, 20, 12, 103. doi: 10.1186/1477-7827-12-103. PMID: 25410314.
- Avellino G., Theva D., Oates R.D.: Common urologic diseases in older men and their treatment: how they impact fertility. *Fertil Steril*. 2017, 107, 305–311. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.008. PMID: 28073432.
- Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M., Dalleac A., Amar E., Zini A.: Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility. *Fertil Steril*. 2014a, 101, 1588–1593. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.006. PMID: 24690240.
- Belloc S., Hazout A., Zini A., Merviel P., Cabry R., Chahine H., Copin H. *i wsp.*: How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014b, 78, 22–29. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011. PMID: 24680129.
- Bilińska B., Hejmej A., Kopera-Sobota I., Kotula-Balak M., Łydka-Zarzycka M., Chojnacka K.: Regulacja spermatogenezy. W: Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 247–264.
- Bisht S., Dada R.: Oxidative stress: Major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2017, 1, 420–447. PMID: 28410127.
- Braham S., Mehdi M., Elghezal H., Saad A.: The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2011, 28, 425–432. doi: 10.1007/s10815-011-9537-5. PMID: 21287403.
- 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. doi: 10.1038/aja.2010.73. PMID: 21057512.
- Cabral R.D., Busin L., Rosito T.E., Koff W.J.: Performance of Massachusetts Male Aging Study (MMAS) and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaires in the prediction of free testosterone in patients aged 40 years or older treated in outpatient regimen. *Aging Male*. 2014, 17, 147–154. doi: 10.3109/13685538.2014.908460. PMID: 24739016.
- Cardona Maya W., Berdugo J., Cadavid Jaramillo A.: The effects of male age on semen parameters: analysis of 1364 men attending an andrology center. *Aging Male*. 2009, 12, 100–103. doi: 10.3109/13685530903322841. PMID: 19883297.
- Carrell D.T., Emery B.R., Hammoud S.: Altered protamine expression and diminished spermatogenesis: what is the link? *Hum Reprod Update*. 2007, 13, 313–327. doi: 10.1093/humupd/dml057. PMID: 17208950.
- Cocuzza M., Athayde K.S., Agarwal A., Sharma R., Pagani R., Lucon A.M. *i wsp.*: Age-related increase of reactive oxygen species in neat semen in healthy fertile men. *Urology*. 2008, 71, 490–494. doi: 10.1016/j.urology.2007.11.041. PMID: 18342194.
- Conti S.L., Eisenberg M.L.: Paternal aging and increased risk of congenital disease, psychiatric disorders, and cancer. *Asian J Androl*. 2016, 18 (3), 420–424. doi: 10.4103/1008-682X.175097. PMID: 26975491.
- Dain L., Auslander R., Dirnfeld M.: The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril*. 2011, 95 (1), 1–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.029. PMID: 20932518.
- Das M., Al-Hathal N., San-Gabriel M., Phillips S., Kadoch I., Bissonnette F. *i wsp.*: High prevalence of isolated sperm DNA damage in infertile men with advanced paternal age. *J Assist Reprod Genet*. 2013, 30, 843–848. doi: 10.1007/s10815-013-0015-0. PMID: 23722935.
- de Almeida Ferreira Braga D.P., Setti A.S., Figueira R.C., Nichi M., Martinhago C.D., Iaconelli A. Jr. *i wsp.*: Sperm organelle morphologic abnormalities: contributing factors and effects on intracytoplasmic sperm injection cycles outcomes. *Urology*. 2011, 78, 786–791. doi: 10.1016/j.urology.2011.06.018. PMID: 21820702.
- Dorostghoal M., Kazeminejad S.R., Shahbazian N., Pourmehdi M., Jabbari A.: Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia*. 2017. doi: 10.1111/and.12762. PMID: 28124476.
- Dubov T., Toledano-Alhadeff H., Bokstein F., Constantini S., Ben-Shachar S.: The effect of parental age on the presence of de novo mutations – Lessons from neurofibromatosis type I. *Mol Genet Genomic Med*. 2016, 4, 480–486. doi: 10.1002/mgg3.222. PMID: 27468422.
- Eisenberg M.L., Meldrum D.: Effects of age on fertility and sexual function. *Fertil Steril*. 2017, 107 (2), 301–304. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.018. PMID: 28160919.
- Evenson D.P.: Evaluation of sperm chromatin structure and DNA strand breaks is an important part of clinical male fertility assessment. *Transl Androl Urol*. 2017, 6, 495–500. doi: 10.21037/tau.2017.07.20. PMID: 29082168.
- Francis S., Yelumalai S., Jones C., Coward K.: Aberrant protamine content in sperm and consequential implications for infertility treatment. *Hum Fertil. (Camb)*. 2014, 17, 80–89. PMID: 24869677. doi: 10.3109/14647273.2014.915347.
- Frączek M., Kurpisz M.: System redoks w nasieniu męskim i peroksydacyjne uszkodzenia plemników. *Postępy Hig Med Dosw.* [online]. 2005, 59, 523–534.
- García-Ferreira J., Luna D., Villegas L., Romero R., Zavala P., Hilario R. *i wsp.*: High Aneuploidy Rates Observed in Embryos Derived from Donated Oocytes are Related to Male Aging and High Percentages of Sperm DNA Fragmentation. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015, 11, 9, 21–27. doi: 10.4137/CMRH.S32769. PMID: 26604851.
- Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. Red. D. Rozkrut. Wyd. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2017.
- Gomuła A., Rabijewski M.: Zespół niedoboru testosteronu – rozpoznawanie i leczenie na podstawie norm stężenia testosteronu należnych dla wieku. *Seksuol Pol*. 2010, 8, 1–16.
- Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., Longcope C.: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991, 73, 1016–1025. doi: 10.1210/jcem-73-5-1016. PMID: 1719016.
- Gunes S., Hekim G.N., Arslan M.A., Asci R.: Effects of aging on the male reproductive system. *J Assist Reprod Genet*. 2016, 33, 441–454. doi: 10.1007/s10815-016-0663-y. PMID: 26867640.
- Harris B.S., Bishop K.C., Kemeny H.R., Walker J.S., Rhee E., Kuller J.A.: Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv*, 2017, 72 (2), 123–135. doi: 10.1097/OGX.0000000000000405. PMID: 28218773.
- Hejmej A., Kotula-Balak M., Górowska E., Bilińska B.: Regulacja steroidogenezy. W: Badania nad rolą estrogenów w gonadzie męskiej. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 282–300.
- Herati A.S., Zhelyazkova B.H., Butler P.R., Lamb D.J.: Age-related alterations in the genetics and genomics of the male germ line. *Fertil Steril*. 2017, 107, 319–323. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.021. PMID: 28160920.
- Huang C., Li B., Xu K., Liu D., Hu J., Yang Y. *i wsp.*: Decline in semen quality among 30,636 young Chinese men from 2001 to 2015. *Fertil Steril*. 2017, 107, 83–88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.035. PMID: 27793371.
- Iliadou P.K., Tsametis C., Kaprara A., Papadimas I., Goulis D.G.: The Sertoli cell: Novel clinical potentiality. *Hormones (Athens)*. 2015, 14, 504–514. doi: 10.14310/horm.2002.1648. PMID: 26859601.
- Jenkins T.G., Aston K.I., Cairns B.R., Carrell D.T.: Paternal aging and associated intraindividual alterations of global sperm 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine levels. *Fertil Steril*. 2013, 100, 945–51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.039. PMID: 23809503.
- Jenkins T.G., Aston K.I., Pflueger C., Cairns B.R., Carrell D.T.: Age-associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility. *PLoS Genet*. 2014, 10, 10. doi: 10.1371/journal.pgen.1004458. PMID: 25010591.
- Jennings M.O., Owen R.C., Keefe D., Kim E.D.: Management and counseling of the male with advanced paternal age. *Fertil Steril*. 2017, 107, 324–328. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.018. PMID: 28069174.

- Giann B.P.: Challenges in the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in men. *Transl Androl Urol.* 2017, 6 (3):AB017. doi: 10.21037/tau.2017.s017.
- Johnson S.L., Dunleavy J., Gemmell N.J., Nakagawa S.: Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015, 19, 22–33. doi: 10.1016/j.arr.2014.10.007. PMID: 25462195.
- Katib A.A., Al-Hawsawi K., Motair W., Bawa A.M.: Secondary infertility and the aging male, overview. *Cent European J Urol.* 2014, 67, 184–188. doi: 10.5173/ceju.2014.02.art13. PMID: 25140235.
- Kazerooni T., Asadi N., Jadid L., Kazerooni M., Ghanadi A., Ghaffarpasand F. i wsp.: Evaluation of sperm's chromatin quality with acridine orange test, chromomycin A3 and aniline blue staining in couples with unexplained recurrent abortion. *J Assist Reprod Genet.* 2009, 26, 591–596. doi: 10.1007/s10815-009-9361-3. PMID: 19894107.
- Kazienko A., Piasecka M., Rymaszewska A., Gaczarzewicz D., Kurzawa R., Fraczek M. i wsp.: Molekularne markery niepłodności męskiej: zmiany polimorficzne genów białek chromatyny plemnika – część I. *Post Biol Komórki.* 2012, 39, 345–370.
- Kidd S.A., Eskenazi B., Wyrobek A.J.: Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril.* 2001, 75, 237–248. PMID: 11172821.
- Kim H.S., Kang M.J., Kim S.A., Oh S.K., Kim H., Ku S.Y. i wsp.: The utility of sperm DNA damage assay using toluidine blue and aniline blue staining in routine semen analysis. *Clin Exp Reprod Med.* 2013, 40, 23–28. doi: 10.5653/cerm.2013.40.1.23. PMID: 23614112.
- Kokkinaki M., Lee T.L., He Z., Jiang J., Golestaneh N., Hofmann M.C. i wsp.: Age affects gene expression in mouse spermatogonial stem/progenitor cells. *Reproduction.* 2010, 139, 1011–1020. doi: 10.1530/REP-09-0566. PMID: 20371641.
- Kopera-Sobota I., Łydko-Zarzycka M., Chojnacka K., Sadowska M.J., Bilińska B.: Połączenia między komórkami nabłonka plemnikotwórczego. W: Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 214–222.
- Kotula-Balak M., Chojnacka K., Górowska E., Bilińska B.: Regulacja steroidogenez. W: Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 265–281.
- Kovac J.R., Addai J., Smith R.P., Coward R.M., Lamb D.J., Lipshultz L.I.: The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian J Androl.* 2013, 15, 723–728. doi: 10.1038/aja.2013.92. PMID: 23912310.
- Kühnert B., Nieschlag E.: Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod.* 2004, 10, 327–339. doi: 10.1093/humupd/dmh030. PMID: 15192059.
- Kula K., Słowikowska-Hilczner J.: Hipogonadyzm późny u mężczyzn. *Endokrynol. Pol.* 2012, 63, 15–19.
- Kula K., Walczak-Jędrzejowska R., Kula P., Marchlewska K., Oszukowska E., Słowikowska-Hilczner J.: Postępy badań nad hipogonadyzmem u starszych mężczyzn. *Postępy Androl Online.* 2015, 2 (2), 5–11. [przeglądany: 12.11.2017 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
- Leach M., Aitken R.J., Sacks G.: Sperm DNA fragmentation abnormalities in men from couples with a history of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015, 55 (4), 379–383. doi: 10.1111/ajo.12373. PMID: 26201831.
- Lewis J.D., Saperas N., Song Y., Zamora M.J., Chiva M., Ausió J.: Histone H1 and the origin of protamines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101, 4148–4152. doi: 10.1073/pnas.0308721101. PMID: 15024099.
- Li C.J., Tzeng C.R., Chen R.Y., Han B.C., Yeh C.Y., Chien L.C.: Decline in semen quality in men in northern Taiwan between 2001 and 2010. *Chin J Physiol.* 2016, 31, 59, 355–365. doi: 10.4077/CJP.2016.BAF441. PMID: 27817197.
- Luthardt F., Keitge E.: Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. doi: 10.1038/npg.els.0001446
- Łydko-Zarzycka M., Kopera-Sobota I., Chojnacka K., Sadowska M.J., Bilińska B.: Bariery krew-jądro. W: Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 208–213.
- Mahmoud A.M., Goemaere S., El-Garem Y., Van Pottelbergh I., Comhaire F.H., Kaufman J.M.: Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 179–184. doi: 10.1210/jc.2002-020408. PMID: 12519849.
- Martin L.J.: Cell interactions and genetic regulation that contribute to testicular Leydig cell development and differentiation. *Mol Reprod Dev.* 2016, 83, 470–487. doi: 10.1002/mrd.22648 PMID: 27079813.
- Martin-Coello J., Gomendio M., Roldan E.R.: Protamine 3 shows evidence of weak, positive selection in mouse species (genus *Mus*) – but it is not a protamine. *Biol Reprod.* 2011, 84, 320–326. doi: 10.1095/biolreprod.110.086454. PMID: 20944085.
- Molina R.I., Martini A.C., Tissera A., Olmedo J., Senestrari D., de Cuneo M.F. i wsp.: Semen quality and aging: analysis of 9.168 samples in Cordoba, Argentina. *Androl Arch Esp Urol.* 2010, 63, 214–221. PMID: 20431185.
- Morales A., Lunenfeld B.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male.* 2002, 5, 74–86. PMID: 12198738.
- Moskovtsev S.I., Willis J., Mullen J.B.: Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility. *Fertil Steril.* 2006, 85, 496–499. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.075. PMID: 16595239.
- Mruk D.D., Cheng C.Y.: The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. *Endocr Rev.* 2015, 36, 564–91. doi: 10.1210/er.2014-1101. PMID: 26357922.
- Ng K.K., Donat R., Chan L., Lalak A., Di Pierro I., Handelsman D.J.: Sperm output of older men. *Hum Reprod.* 2004, 19, 1811–1815. doi: 10.1093/humrep/deh315. PMID: 15218002
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J. i wsp.: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in male: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl.* 2006, 27, 135–137. doi: 10.2164/jandrol.05047. PMID: 16474020.
- Nijs M., De Jonge C., Cox A., Janssen M., Bosmans E., Ombelet W.: Correlation between male age, WHO sperm parameters, DNA fragmentation, chromatin packaging and outcome in assisted reproduction technology. *Andrologia.* 2011, 43, 174–179. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01040.x. PMID: 21561463.
- Nybo-Andersen A.M., Urhoj S.K.: Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertil Steril.* 2017, 107, 312–318. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.019. PMID: 28088314.
- Oliva R.: Protamines and male infertility. *Hum Reprod Update.* 2006, 12, 417–435. doi: 10.1093/humupd/dml009. PMID: 16581810.
- Oliva R., Castillo J.: Proteomics and genetics of sperm chromatin condensation. *Asian J Androl.* 2011, 13, 24–30. doi: 10.1038/aja.2010.65. PMID: 21042303.
- Oliva R., de Mateo S., Estanyol M.: Sperm cell proteomics. *Proteomics.* 2009, 9, 1004–1017. doi: 10.1002/pmic.200800588. PMID: 19212950.
- Park Y.S., Park S., Ko D.S., Park D.W., Seo J.T., Yang K.M.: Observation of sperm-head vacuoles and sperm morphology under light microscope. *Clin Exp Reprod Med.* 2014, 41, 132–136. doi: 10.5653/cerm.2014.41.3.132. PMID: 25309858.
- Perdrix A., Rives N.: Motile sperm organelle morphology examination (MSOME) and sperm head vacuoles: state of the art in 2013. *Hum Reprod Update.* 2013, 19, 527–541. doi: 10.1093/humupd/dmt021. PMID: 23825157.
- Piasecka M., Gill K., Gaczarzewicz D., Kazienko A., Rosiak A., Udała J. i wsp.: Znaczenie morfologicznej oceny plemników w diagnostyce seminologicznej. W: Układ płciowy męski. Piasecka M. (red.). Wyd. PUM w Szczecinie 2013, 97–123.
- Plastira K., Msaouel P., Angelopoulou R., Zanioti K., Plastiras A., Pothos A. i wsp.: The effects of age on DNA fragmentation, chromatin packaging and conventional semen parameters in spermatozoa of oligoasthenoteratozoospermic patients. *J Assist Reprod Genet.* 2007, 24, 437–443. doi: 10.1007/s10815-007-9162-5. PMID: 17768675.
- Pourmasumi S., Sabeti P., Rahiminia T., Mangoli E., Tabibnejad N., Talebi A.: The etiologies of DNA abnormalities in male infertility: An assessment and review. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2017, 15, 331–344. PMID: 29177237.

- Priskorn L., Jensen T.K., Lindahl-Jacobsen R., Skakkebaek N.E., Bostofte E., Eisenberg M.L.: Parental age at delivery and a man's semen quality. *Hum Reprod*. 2014, 29, 1097–1102. doi: 10.1093/humrep/deu039. PMID: 24578474.
- Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J.: Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril*. 2015, 103 (6), 1402–1406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011. PMID: 25881878.
- Rathke C., Baarends W.M., Awe S., Renkawitz-Pohl R.: Chromatin dynamics during spermiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014, 1839, 155–168. doi: 10.1016/j.bbagra.2013.08.004. PMID: 24091090.
- Rybar R., Kopecka V., Prinosilova P., Markova P., Rubes J.: Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia*. 2011, 43, 286–291. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01057.x. PMID: 21486403.
- Sabeti P., Pourmasumi S., Rahimnia T., Akyash F., Talebi A.R.: Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016, 14, 231–240. PMID: 27351024.
- Sakkas D., Alvarez J.G.: Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil Steril*. 2010, 1, 93, 1027–1036. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.046. PMID: 20080235.
- Sartorius G.A., Nieschlag E.: Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2010, 16, 65–79. doi: 10.1093/humupd/dmp027. PMID: 19696093.
- Schmid T.E., Grant P.G., Marchetti F., Weldon R.H., Eskenazi B., Wyrobek A.J.: Elemental composition of human semen is associated with motility and genomic sperm defects among older men. *Hum Reprod*. 2013, 28, 274–282. doi: 10.1093/humrep/des321. PMID: 23042799.
- Sharma R.K., Agarwal A., Rohra V.K., Assidi M., Abu-Elmagd M., Turki R.F.: Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015, 19, 13–35. doi: 10.1186/s12958-015-0028-x. PMID: 25928123.
- Sharma R.K., Said T., Agarwal A.: Sperm DNA damage and its clinical relevance in assessing reproductive outcome. *Asian J Androl*. 2004, 6, 139–148. PMID: 15154089.
- Sigman M.: Introduction: What to do with older prospective fathers: the risks of advanced paternal age. *Fertil Steril*. 2017, 107, 299–300. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.020. PMID: 28160918.
- Silva L.F., Oliveira J.B., Petersen C.G., Mauri A.L., Massaro F.C., Cavagna M. i wsp.: The effects of male age on sperm analysis by motile sperm organelle morphology examination (MSOME). *Reprod Biol Endocrinol*. 2012, 19, 10–19. doi: 10.1186/1477-7827-10-19. PMID: 22429861.
- Simon L., Zini A., Dyachenko A., Ciampi A., Carrell D.T.: A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl*. 2017, 19 (1), 80–90. doi: 10.4103/1008-682X.182822. PMID: 27345006.
- Sloter E., Schmid T.E., Marchetti F., Eskenazi B., Nath J., Wyrobek A.J.: Quantitative effects of male age on sperm motion. *Hum Reprod*. 2006, 21 (11), 2868–2875. doi: 10.1093/humrep/del250. PMID: 16793993.
- Stanton P.G.: Regulation of the blood-testis barrier. *Sem Cell Dev Biol*. 2016, 59, 166–173. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.06.018. PMID: 27353840.
- Stańczak J., Stelmach K., Urbanowicz M.: Decrease in the number of marriages and live births in Poland. Eurostat. Dostępny w: <http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/46705.pdf>, 24.08.2016.
- Stone B.A., Alex A., Werlin L.B., Marrs R.P.: Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril*. 2013, 100, 952–958. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.046. PMID: 23809502.
- Urhøj S.K., Andersen P.K., Mortensen L.H., Davey Smith G., Nybo Andersen A.M.: Advanced paternal age and stillbirth rate: a nationwide register-based cohort study of 944,031 pregnancies in Denmark. *Eur J Epidemiol*. 2017a, 32 (3), 227–234. doi: 10.1007/s10654-017-0237-z. PMID: 28271174.
- Urhøj S.K., Raaschou-Nielsen O., Hansen A.V., Mortensen L.H., Andersen P.K., Nybo Andersen A.M.: Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study. *Int J Cancer*. 2017b, 140, 2461–2472. doi: 10.1002/ijc.30677. PMID: 28257590.
- Vagnini L., Baruffi R.L., Mauri A.L., Petersen C.G., Massaro F.C., Pontes A. i wsp.: The effects of male age on sperm DNA damage in an infertile population. *Reprod Biomed Online*. 2007, 15, 514–519. PMID: 18028741.
- van der Horst G., du Plessis S.S.: Not just the marriage of figaro: But the marriage of who/eshre semen analysis criteria with sperm functionality. *Postępy Androl Online*. 2017, 4 (1), 6–22. [przełgądany: 12.11.2017 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
- Venkatesh S., Kumar R., Deka D., Deecaraman M., Dada R.: Analysis of sperm nuclear protein gene polymorphisms and DNA integrity in infertile men. *Syst Biol Reprod Med*. 2011, 57, 124–132. doi: 10.3109/19396368.2011.562960. PMID: 21425891.
- Vierck E., Silverman J.M.: Brief report: phenotypic differences and their relationship to paternal age and gender in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015, 45, 1915–1924. doi: 10.1007/s10803-014-2346-9. PMID: 25526953.
- Virant-Klun I., Tomazevic T., Meden-Vrtovec H.: Sperm single-stranded DNA, detected by acridine orange staining, reduces fertilization and quality of ICSI-derived embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2002, 19, 319–328. PMID: 12168732.
- Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: Czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu. *Postępy Androl Online*. 2015, 2 (1), 5–15. [przełgądany: 12.11.2017 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
- Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J. i wsp.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl*. 2009, 32, 1–10. doi: 10.1530/EJE-08-0601. PMID: 18955511 PMID: PMC2754.
- Ward W.S.: Eight tests for sperm DNA fragmentation and their roles in the clinic. *Transl Androl Urol*. 2017. doi: 10.21037/tau.2017.03.78. PMID: 29082163.
- Ward W.S.: Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development. *Mol Hum Reprod*. 2010, 16, 30–36. doi: 10.1093/molehr/gap080. PMID: 19748904.
- Ward W.S.: Regulating DNA supercoiling: sperm points the way. *Biol Reprod*. 2011, 84, 841–843. doi: 10.1095/biolreprod.111.090951. PMID: 21248288.
- Wenda-Różewicka L., Piasecka M.: Cykl nabłonka plemnikotwórczego w jądrze człowieka. W: *Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne*. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 189–193.
- Wenda-Różewicka L., Wiszniewska B.: Organizacja przestrzeni śródmiąższowej męskiej gonady. W: *Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne*. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2013, 194–207.
- Whitcomb B.W., Turzanski-Fortner R., Richter K.S., Kipersztok S., Stillman R.J., Levy M.J. i wsp.: Contribution of male age to outcomes in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2011, 95, 147–151. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.039. PMID: 20663496.
- Winkle T., Rosenbusch B., Gagsteiger F., Paiss T., Zoller N.: The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center. *J Assist Reprod Genet*. 2009, 26, 41–46. doi: 10.1007/s10815-008-9277-3. PMID: 19030983.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. World Health Organization Press, Geneva 2010.
- Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D. i wsp.: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010, 363, 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. PMID: 20554979.
- Zitzmann M.: Effects of age on male infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013, 27, 617–628. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.004. PMID: 24054934.

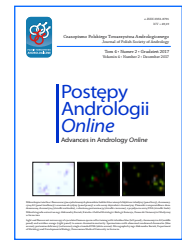




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## CZY ZAAWANSOWANY WIEK OJCOWSKI MA WPŁYW NA SUKCES ROZRODCZY? CZĘŚĆ II: ROZWÓJ ZARODKA, UZYSKANIE CIAŻY ORAZ ZDROWIE POTOMSTWA

### IS ADVANCED PATERNAL AGE A REPRODUCTIVE RISK? PART II: EMBRYO DEVELOPMENT, ACHIEVE PREGNANCY AND HEALTH OF OFFSPRING

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

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; <sup>2</sup>Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>3</sup>Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>4</sup>Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie; <sup>5</sup>VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie

Autor do korespondencji/corresponding author: Małgorzata Piasecka, Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, 70-210 Szczecin, ul. Żołnierska 48, tel. 91 48 00 907, mpiasecka@ipartner.com.pl

Otrzymano/received: 19.11.2017 r. Zaakceptowano/accepted: 30.12.2017 r.



**Aleksandra Rosiak** – mgr analityki medycznej, diagnosta laboratoryjny, absolwentka i doktorantka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Od 2015 r. pracownik VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie, a od 2017 r. również Katedry i Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju PUM. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych w kraju i zagranicą. Aktywnie uczestniczy w projektach naukowych. Praca zawodowa i naukowa związana jest z rozszerzeniem konwencjonalnej diagnostyki seminologicznej.

**Aleksandra Rosiak** – master of Medical Analytics, laboratory diagnostician, graduate of the Pomeranian Medical University in Szczecin (PUM). Currently she is PhD student at PUM. Since 2015 employed at VitroLive Fertility Clinic in Szczecin and since 2017 at Department of Histology and Developmental Biology PUM. Author and co-author of scientific publications and abstracts for national and international congresses. Actively participates in research projects. Her professional and scientific work is associated with the extension of conventional semen diagnostics.

#### Streszczenie

W trakcie ontogenezy organizm mężczyzny narażony jest na liczne czynniki toksyczne oraz mutagenne, co doprowadza do wzrostu liczby mutacji (duplikacje, delecje, disomie, diploidie chromosomów autosomalnych i płciowych) oraz zmian epigenetycznych. Następstwem tych uszkodzeń i dysregulacji mogą być zaburzenia procesu zapłodnienia, implantacji, rozwoju zarodka oraz płodu, nawracające idiopatyczne poronienia, dłuższy czas oczekiwania na ciążę, jak również wzrost ryzyka śmierci płodu, przedwczesnych porodów, również płodów z niską masą urodzeniową oraz chorób genetycznych dziedziczonych autosomalnie dominująco i zaburzeń neurobehawioralnych u potomstwa. Należy jednak podkreślić, że opinie co do wpływu wieku mężczyzny na jego płodność i zdrowie potomstwa

są niejednoznaczne, często rozbieżne i wzbudzają wiele wątpliwości. Dotyczą bowiem różnych etapów procesu rozrodczego i nie zawsze na każdym etapie rozrodu obserwuje się znaczący wpływ zaawansowanego wieku ojca. Wynika to z faktu, iż przedmiotem publikowanych badań są zróżnicowane grupy mężczyzn nie tylko pod względem wiekowym i liczebności, ale i kategorii seminologicznych. Ponadto nie można zapomnieć, że wpływ wieku na płodność męską ma charakter indywidualny i zależy od zdolności reprodukcyjnej, przebytych chorób, urazów układu moczowo-płciowego, stylu życia i wielu czynników środowiskowych.

**Słowa kluczowe:** wiek mężczyzny, płodność męska, plemniki, zaburzenia genetyczne, wady wrodzone

## Abstract

The male organism is exposed to numerous toxic and mutagenous factors during ontogenesis which lead to an increase in the number of mutations (duplications, deletions, disomies, diploidies of autosomal and sexual chromosomes) and epigenetic changes. Described abnormalities could result in impaired fertilization, implantation, embryo and fetus development and recurrent pregnancy loss as well as delayed conception. Furthermore, increased risk of fetal death, preterm birth, birth low weight and inherited autosomal dominant genetic diseases, and neurobehavioral disorders in offspring could be associated with advanced paternal age. However, it should be emphasized that opinions about the effect of age on male fertility potential and offspring health are ambiguous, often divergent and arouse many doubts. Since obtained findings concern the different stages of the reproductive process and not always at every stage of reproduction observed a significant impact of advanced paternal age. This is due to the fact that the subject of published research are diverse groups of men not only in terms of age and number, but also seminological categories. Moreover, the influence of age on male fertility is individual and depends on reproductive ability, medical history, urogenital tract injuries, lifestyle and environmental factors.

**Key words:** male age, male fertility, spermatozoa, genetic aberrations, congenital disorders

## Skróty / Abbreviations

ART – techniki wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproductive technology*), ASD – choroby ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorders*), *EDN3* – gen kodujący endotelinę (ang. *endothelin 3 gene*), *EDNRB* – gen kodujący receptor typu B dla endoteliny (ang. *endothelin receptor B gene*), *FBN1* – gen kodujący fibrylinę (ang. *fibrillin-1 gene*), *FGFR2* – gen kodujący receptor 2 dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 2 gene*), *FGFR3* – gen kodujący receptor 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 3 gene*), *MITF* – czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią (ang. *microphthalmia associated transcription factor*), *NF1* – gen kodujący neurofibrominę (ang. *neurofibromin-1 gene*), *PAX3* – czynniki transkrypcyjne zawierający domenę *paired* (ang. *paired box 3*), *RET* – onkogen predysponujący do powstawania guzów w gruczołach endokrynych (ang. *related to multiple endocrine neoplasia*), *SOX10* – czynnik transkrypcyjny z domeną *HMG* związany z białkami *Sry* (ang. *Sry-related HMG box*)

## Rozwój zarodka i uzyskanie ciąży

Uznano, że wraz z wiekiem mężczyzny (35.–45. r.ż. vs. 17.–24. r.ż.) wydłuża się czas oczekiwania na ciążę (20,3 vs. 5,3 miesiący) (*Katib i wsp., 2014; Louis i wsp., 2013*) oraz 4,6-krotnie zmniejsza szansa na uzyskanie ciąży (>45. r.ż. vs. <25. r.ż.) po roku regularnego współżycia bez stosowania środków antykoncepcyjnych (*Kovac i wsp., 2013*), co w konsekwencji może doprowadzić do większej biologicznej bezdzietności (35.–45. r.ż. vs. 17.–24. r.ż.) (*Louis i wsp., 2013*).

W przypadku mężczyzn w zaawansowanym wieku (szczególnie  $\geq 50$ . r.ż. lub w 60. r.ż.) uczestniczących w procedurach wspomaganego rozrodu (ART, ang. *assisted reproductive technology*), zauważa się niższy odsetek zapłodnionych oocytów i blastocyst, spowolniony rozwój późnej blastocysty czy obniżoną jakość zarodka, a także zaburzenia jego implantacji (*Dain i wsp., 2011; Frattarelli i wsp., 2008; García-Ferreira i wsp., 2015; Klonoff-Cohen i Natarajan, 2004; Luna i wsp., 2009; Wiener-Megnazi i wsp., 2012*). Może to prowadzić do wzrostu ryzyka poronień spontanicznych (<20 tyg. rozwoju), zarówno ciąż naturalnych, jak i wspomaganych medycznie, w wielu

przypadkach niezależnie od wieku matki i innych czynników (*Aitken, 2013; Nybo-Andersen i Urhoj, 2017; Belloc i wsp., 2014; Kleinhaus i wsp., 2006; Puscheck i Jeyendran, 2007; Ramasamy i wsp., 2015; Sartorius i Nieschlag, 2010; Sharma i wsp., 2015*). Według *de la Rochebrochard i Thonneau (2002, 2003)*, szczególnie gdy kobieta jest  $\geq 35$ . r.ż. a mężczyzna >40. r.ż., ryzyko poronień wzrasta, nawet o 24%, gdy mężczyzna ma 40.–45. r.ż. w porównaniu z mężczyznami mającymi 25.–29. r.ż. (*Zitzmann, 2013*). Według *Belloc i wsp. (2008)* odsetek poronień zwiększa się ponad 2-krotnie w parach, w których mężczyzna jest >45. r.ż. w porównaniu z mężczyznami <30. r.ż. (odpowiednio: 32,4% vs. 13,7%). Podobne wyniki uzyskali *Slama i wsp. (2005)*, którzy dowodzą że ryzyko poronień jest 1,26-krotnie większe, gdy ojcem jest mężczyzna  $\geq 35$ . r.ż. Z kolei inni autorzy wykazują, że wraz z wiekiem mężczyzn może obniżyć się odsetek ciąż uzyskanych naturalnie nawet o 50% (>35. r.ż. vs. <30. i  $\leq 35$ . r.ż.) (*Kidd i wsp., 2001*) oraz uzyskanych za pomocą technik wspomaganego prokreacji (36.–38. r.ż. lub 39.–41. r.ż. vs. <30. r.ż., 30.–32. r.ż.) (*Wu i wsp., 2015*). W innych badaniach stwierdza się, że każdy dodatkowy rok życia ojca >35. r.ż. zmniejsza szansę uzyskania ciąży o 11%, a o 12%

na urodzenie żywego dziecka w przypadku wykorzystania ART. Co więcej, ryzyko to wzrasta 7-krotnie w przypadku mężczyzn >40. r.ż. w porównaniu z mężczyznami ≤35. r.ż. Oczywiście niebagatelne znaczenia ma wiek kobiety, co zdecydowanie podkreślają autorzy, gdyż szansa uzyskania ciąży zmniejsza się 4-krotnie, a urodzenia żywego dziecka 20-krotnie u kobiet >40. r.ż. w porównaniu z kobietami <35. r.ż. (*Klonoff-Cohen i Natarajan, 2004*).

Niemniej jednak wyniki autorów nie zawsze są zgodne i jednoznaczne, dotyczą bowiem heterogenicznych grup badawczych w aspekcie wieku i kategorii seminologicznych, które niewątpliwie mogą być istotne dla sukcesu rozrodczego (*Nybo-Andersen i Olsen, 2011; Dain i wsp., 2011; Ferreira i wsp., 2010; Ramasamy i wsp., 2015; Wu i wsp., 2015*). Ponadto badania dowodzą, że uzyskane dane zależą od etapu procesu rozrodczego. Nie zawsze na każdym etapie rozrodu obserwuje się znaczący wpływ zaawansowanego wieku ojca. *Wu i wsp. (2015)* pomimo iż wykazali związek między wiekiem mężczyzn a uzyskaniem ciąży, nie stwierdzili jednak wpływu wieku na wzrost ryzyka wystąpienia poronień. Podobnie *Ferreira i wsp. (2010)* wykazali brak związku wieku ojcowskiego z poronieniami zarówno w grupie mężczyzn z prawidłową koncentracją plemników w nasieniu, jak i z oligozoospermią. Natomiast ujawnili wpływ wieku mężczyzn na proces implantacji i odsetek uzyskanych ciąży tylko w przypadku tych ostatnich badanych, u których każdy rok życia zmniejszał szansę na uzyskanie ciąży o 5%. W obszernym opracowaniu *Dain i wsp. (2011)* wskazują, że w 10 publikowanych badaniach brak jest wyraźnego powiązania wieku mężczyzny z procesem zapłodnienia, implantacją, uzyskaniem ciąży i poronieniami. Niemniej jednak autorzy wnioskują, że znaczące upośledzenie rozwoju zarodka może być powiązane z wiekiem ojcowskim.

Uważa się, że zaburzenia zapłodnienia, rozwoju zarodka i uzyskania ciąży w zależności od wieku mężczyzny mogą być związane z aktywacją genomu ojcowskiego podczas rozwoju zarodka (2.–5. doby po zapłodnieniu) ze względu na zaawansowane zaburzenia genetyczne (*Aitken i De Iulius, 2007; Dain i wsp., 2011; Luna i wsp., 2009; Slama i wsp., 2005*). Należy podkreślić, że nieprawidłowości plemnikowego DNA ujawniają się na etapie 8 blastomerowego zarodka, gdy dochodzi do pełnej ekspresji genów ojcowskich, które w trakcie ontogenezy narażone są na działanie licznych czynników mutagenicznych i środowiskowych przyczyniających się do stresu oksydacyjnego (*Simon i wsp., 2014; Tesarik i wsp., 2004*). Nie ulega wątpliwości fakt, że nieprawidłowości genomu mogą być naprawiane przez komórkę jajową już na etapie wczesnej zygoty (na poziomie przedjądrzy), ale jest to zależne od skali i rodzaju uszkodzeń DNA, bowiem niektóre zaburzenia genetyczne przekraczają możliwości naprawcze oocyty. Brak naprawy DNA może skutkować spontanicznymi przedimplantacyjnymi poronieniami lub też może mieć miejsce tolerancja uszkodzeń materiału genetycznego. W takich przypadkach donoszenie ciąży może wiązać się ze wzrostem ryzyka pojawienia się m.in.

zaburzeń genetycznych i epigenetycznych u potomstwa (*Aitken i De Iulius, 2007; Gavriliouk i Aitken, 2015; Gill i wsp., 2018; Martin, 2016; Ménézo i wsp., 2010; Perry, 2015; Slama i wsp., 2005*) (rycina 1).

## ■ Choroby u potomstwa

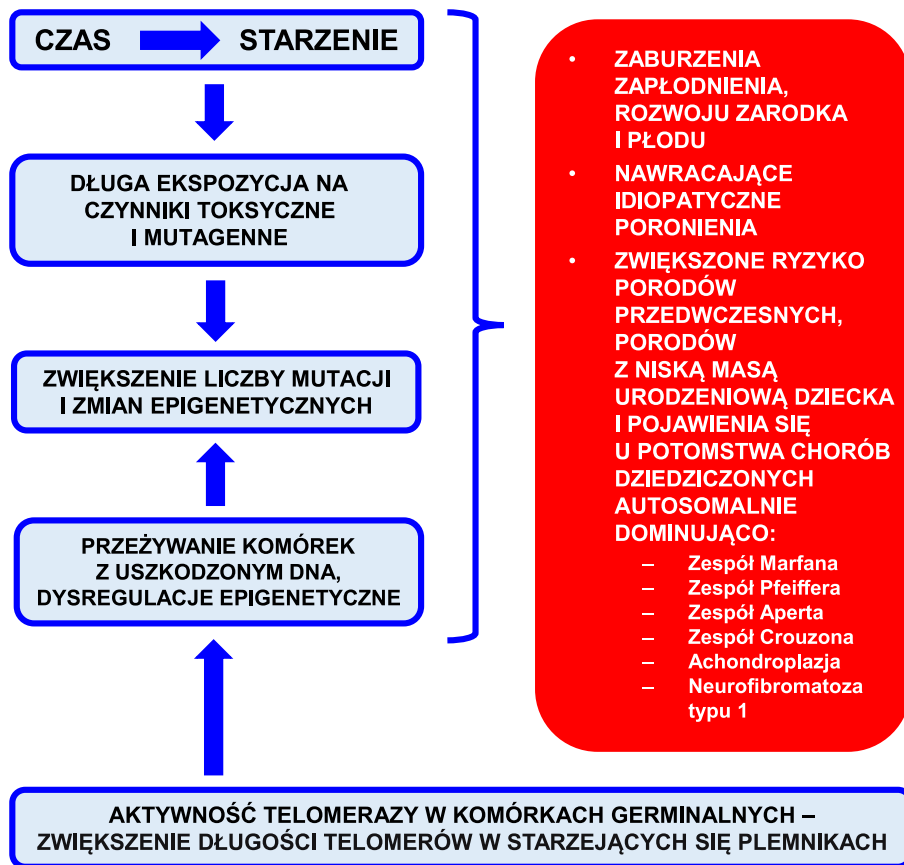
Dzieci ojców >45. r.ż., >50. r.ż. częściej rodzą się przedwcześnie (37. lub 32. tydzień rozwoju) oraz częściej mają niską masę urodzeniową (*Alio i wsp., 2012; Ramasamy i wsp., 2015; Sartorius i Nieschlag, 2010; Zitzmann, 2013*). Wykazano również, że częściej dochodzi do śmierci płodu, gdy ojciec ma ≥40. r.ż., >45. r.ż., >50. r.ż. (*Alio i wsp., 2012; Nybo-Andersen i Urhøj, 2017; Puscheck i Jeyendran, 2007; Urhøj i wsp., 2017a; Zhu i wsp., 2008*). Ponadto wiek mężczyzny może wpływać niekorzystnie na zdrowie potomstwa (rycina 1). Wraz z wiekiem pojawiają się zmiany epigenetyczne<sup>1</sup>, które mimo iż nie zmieniają sekwencji DNA, mogą m.in. zmniejszać ekspresję genów mających wpływ na proces zapłodnienia, implantacji i rozwój zarodka. Do czynników epigenetycznych zaliczamy również szeroko pojęty styl życia (dieta, aktywność fizyczna, palenie papierosów) oraz narażenie na toksyczne substancje. Efekty zmian epigenetycznych są trwałe i mogą być dziedziczone nie tylko w pierwszym, ale także drugim i kolejnych pokoleniach (*Aitken, 2017; Curley i wsp., 2011; Herati i wsp., 2017; Sharma i wsp., 2015*).

Wraz z zaawansowanym wiekiem mężczyzny wzrasta ryzyko chorób u potomstwa, które mogą być wynikiem akumulacji mutacji pojawiających się *de novo* w męskich komórkach germinalnych. W trakcie spermatogenezy u mężczyzny dochodzi do licznych podziałów mitotycznych, które sprzyjają powstawaniu mutacji. Uważa się, że wraz z wiekiem mężczyzny co roku może pojawiać się od 1 do 2 nowych mutacji, szczególnie niebezpieczne są te zmieniające funkcję genu (przesuwające ramkę odczytu, missensowne, nonsensowne czy mutacje splicingowe) (*Gratten i wsp., 2016; Janecka i wsp., 2017; Neale i wsp., 2012; Sanders i wsp., 2012; Urhøj i wsp., 2017a*). Zwiększają one ryzyko pojawienia się chorób takich jak autyzm<sup>2</sup> czy schizofrenia<sup>3</sup> (*Aitken, 2017; Kong i wsp., 2012; Sharma i wsp., 2015*).

1 Zmiany epigenetyczne – modyfikacje genomu inne niż zmiany sekwencji nukleotydów w DNA (np. metylacje DNA, modyfikacje histonów, zmiany konformacji struktury chromatyny), powodowane czynnikami zewnętrznymi, mogące dziedziczyć się z pokolenia na pokolenie (*Sharma i wsp., 2015*).

2 Autyzm, zaburzenia ze spektrum autyzmu – etiologia nie jest znana, obserwuje się częstsze rodzinne występowanie schorzenia, częstość zachorowania szacuje się na 1:100, objawia się zaburzeniami poznawczymi, izolacją od świata zewnętrznego, niezdolnością do wytworzenia relacji z ludźmi i komunikowania uczuć (*Lisak, 2014*).

3 Schizofrenia – zaburzenie funkcji mózgu, wpływające na myśli, uczucia i działania chorego, częstość zachorowań szacuje się na 1:100. Objawy rozwijają się stopniowo lub pojawiają się nagle i mogą się różnić w zależności od pacjenta. Choroba ewoluuje w cyklach remisji i nawrotów. Objawy to momenty oderwania od rzeczywistości z wytworzeniem urojeń, omamów, emocjonalne zaburzenia i zdeorganizowane zachowanie. Prowadzi do wyraźnej zmiany osobowości, izolacji społecznej, zawodowej niepełnosprawności, upośledzenia funkcji poznawczych (*Millier i wsp., 2014*).



Ryc. 1. Wpływ wieku mężczyzny na rozwój zarodka, uzyskanie ciąży i zdrowie potomstwa. Według *Zitzmann (2013)*, zmodyfikowane

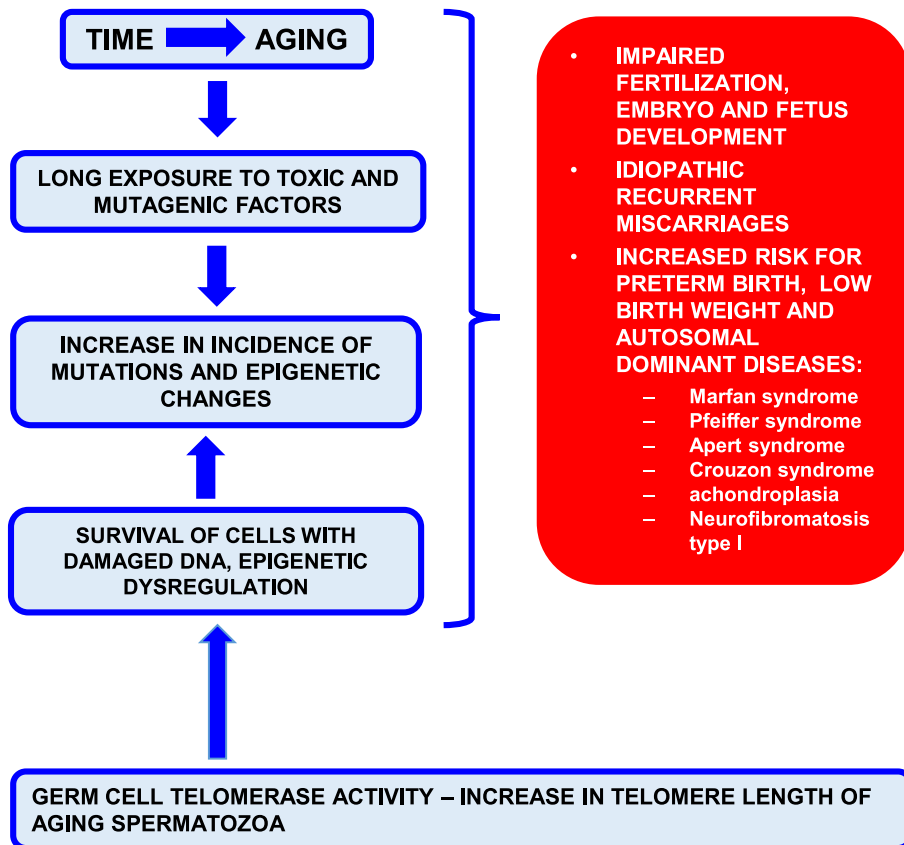


Fig. 1. The effect of male age on the embryo development, achieve pregnancy and health of offspring. According to *Zitzmann (2013)*, modified

Wraz z wiekiem wzrasta liczba delecji oraz duplikacji w materiale genetycznym plemników (*Sharma i wsp.*, 2015). *Sartorelli i wsp.* (2001) wykazali, że u mężczyzn między 59.–74. r.ż. częściej występują aberracje chromosomalne w porównaniu z mężczyznami między 23.–29. r.ż. (*Templado i wsp.*, 2011). Obserwuje się także wraz z wiekiem mężczyzn (36.–60. r.ż. vs. 18.–35. r.ż. lub >50. r.ż.) wzrost disomii XY (*Sloter i wsp.*, 2004; *Wiener-Megnazi i wsp.*, 2012), co potwierdzają korelacje między wiekiem mężczyzn a częstością występowania plemników XY. Wzrost disomii XY zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu Klinefeltera<sup>4</sup> (*Lowe i wsp.*, 2001), szczególnie u dzieci mężczyzn >39. r.ż. ze stwierdzoną niepłodnością idiopatyczną (*Asada i wsp.*, 2000). Ryzyko wystąpienia u dziecka zespołu Klinefeltera po ukończeniu przez ojca 50. r.ż. wg *McIntosh i wsp.* (1995) wzrasta nawet dwukrotnie, w porównaniu z mężczyznami między 25.–29. r.ż. Wykazano także, iż po 55. r.ż. może zmniejszać się stosunek plemników X/Y (*Stone i wsp.*, 2013). U mężczyzn niepłodnych wiek koreluje dodatnio z częstością diploidii ( $r = 0,544$ ) (*Brahem i wsp.*, 2011). Rozważa się również związek między wiekiem mężczyzn a występowaniem innych aneuploidii dotyczących chromosomów autosomalnych oraz płciowych. Wykazanie jednak tego związku nie jest łatwe ze względu na silny wpływ wieku matki na występowanie aberracji liczbowych chromosomów (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Zhu i wsp.*, 2005). Niemniej jednak potwierdzono, że zaawansowany wiek mężczyzny (40.–44. r.ż.) zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu Downa, gdy partnerka ma >35. r.ż. (*Ramasamy i wsp.*, 2015).

Sugeruje się, że wraz z wiekiem partnera aktywność telomerazy w męskich komórkach rozrodczych nie zmniejsza się, co powoduje wydłużanie telomerów chromosomów przed ich skracaniem. Zjawisko to może powodować przeżywanie komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym (nie będą poddane naturalnemu procesowi apoptozy) i nieść ryzyko przekazania powstałych mutacji kolejnym pokoleniom (*Johnson i wsp.*, 2015; *Zitzmann*, 2013) (rycina 1).

Choroby genetyczne u potomstwa związane z wiekiem ojca są w większości dziedziczone autosomalnie dominująco. Pierwszą, którą powiązano z zaawansowanym wiekiem mężczyzny >35.–40. r.ż., jest achondroplazja<sup>5</sup>. Odpowiada za nią mutacja genu kodującego receptor 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów (*FGFR3*, ang. *fibroblast growth factor receptor 3*), a zasadniczym objawem

jest karłowatość (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Wright i Irving*, 2012). Kolejną chorobą jest zespół Aperta<sup>6</sup> (ryzyko wzrasta >37. r.ż.), powodowany mutacją genu kodującego receptor 2 dla czynnika wzrostu fibroblastów (*FGFR2*, ang. *fibroblast growth factor receptor 2*), objawiający się m.in. przedwczesnym zarośnięciem szwów czaszkowych (kraniosynostoza), syndaktylią, malformacjami twarzoczaszki oraz upośledzeniem umysłowym (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Liu i wsp.*, 2013). Wystąpienie zespołu Crouzona<sup>7</sup> i Pfeiffera<sup>8</sup> (wzrost ryzyka >50. r.ż.) powodują mutacje w obrębie genów – *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*. Obie choroby objawiają się kraniosynostozą, wytrzeszczem oczu i opóźnieniem rozwoju (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Glaser i wsp.*, 2000; *Toriello i Meck*, 2008). Zespół Marfana<sup>9</sup> jest również chorobą genetyczną związaną z zaawansowanym wiekiem mężczyzny (>40. r.ż.), odpowiada za nią mutacja w genie kodującym białko – fibrylinę (*FBNI*, ang. *fibrillin-1 gene*). Objawia się ona zmianami wielonarządowymi, najbardziej charakterystyczne związane są z narządem wzroku, układem ruchu, sercem i naczyniami krwionośnymi (*Keane i Pyeritz*, 2008; *Zitzmann*, 2013). Podobnie zespół Waardenburga<sup>10</sup>, za który odpowiadają mutacje w obrębie genów kodujących: 1) czynnik transkrypcyjny zawierający domenę *paired* (*PAX3*, ang. *paired box 3 gene*), 2) czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią (*MITF*, ang. *microphthalmia associated transcription factor*), 3) czynnik transkrypcyjny z domeną HMG związany z białkami *Sry* (*SOX10*, ang. *Sry-related HMG box*), 4) gen receptora typu B dla endoteliny (*EDNRB*, ang. *endothelin receptor B gene*) i 5) endotelinę (*EDN3*, ang. *endothelin 3 gene*). Objawami zespołu Waardenburga są niedosłuch czuciowo-nerwowy różnego stopnia, zaburzenia barwnikowe skóry oraz włosów, jasne, czasem różnobarwne tęczówki (*Puscheck i Jeyendean*, 2007;

6 Zespół Aperta – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:65 000. Obraz kliniczny charakteryzuje się krótkogłowiem, płatkami oczodołami, szeroko rozstawionymi gałkami ocznymi, hipoplazją środkowej części twarzy, hipoplazją szczęki, rozszczepem podniebienia (*Liu i wsp.*, 2013).

7 Zespół Crouzona – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 16:1 000 000. Obraz kliniczny obejmuje przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych, często hipoplazję śródmózgową, hipoplazję szczęki, sporadycznie niedrożność górnych dróg oddechowych, prognatyzm żuchwy, przepełnienie górnych zębów i łukowate zęby w kształcie litery V, wąskie, wysokie lub rozszczepione podniebienie i podwójny język (*Balyen i wsp.*, 2017; *Ko*, 2016).

8 Zespół Pfeiffera – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:100 000. Obraz kliniczny obejmuje kraniosynostozy (zarośnięcie szwów czaszkowych) różnego stopnia, krótkie, szerokie kciuki, duże palce, syndaktylię, nieprawidłowości w budowie jamy ustnej oraz zębów oraz trudności w nauce (*Hassona i wsp.*, 2017).

9 Zespół Marfana – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:3000–5000. Obraz kliniczny obejmuje skoliozę, osłabienie mięśni, nieprawidłowości w układzie krwionośnym – w tym zaburzenia pracy serca, wypadnięcie zastawki mitralnej, zmiany w narządzie wzroku – krótkowzroczność, zwichnięcie soczewki, a także wysoki wzrost chorych (*Keane i Pyeritz*, 2008).

10 Zespół Waardenburga – zespół chorobowy genetycznie uwarunkowany, częstość występowania szacowana jest na 1:40 000, objawiający się wrodzoną głuchotą lub niedosłuchem, zaburzeniami barwnikowymi skóry, włosów i oczu, zwiększoną odległością między wewnętrznymi kącikami oczu, nieprawidłowościami kończyn górnych (*Otręba i wsp.*, 2013).

4 Zespół Klinefeltera – choroba powodowana aberracją liczbą chromosomów X (47,XXY), częstość zachorowań szacowana jest na 1:1000–2000. Objawy pojawiają się od środkowego okresu dojrzewania (stadium GIII wg klasyfikacji Tannera), obserwujemy hipogonadyzm hipergonadotropowy związany z degeneracją struktury i upośledzeniem czynności jąder. Często jedyną cechą kliniczną są małe jądra, a pacjenci są bezpłodni (*Purwin i Słowikowska-Hilczner*, 2015; *Tahmasbpour i wsp.*, 2014).

5 Achondroplazja – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:10 000–30 000. Obraz kliniczny charakteryzuje się karłowatością, nieproporcjonalną długością kości proksymalnych, zaburzoną budową twarzoczaszki (*Wright i Irving*, 2012).

*Otręba i wsp.*, 2013). Do innych chorób pojawiających się u dzieci mężczyzn  $\geq 40$ . r.ż. lub  $> 50$ . r.ż. zaliczamy neurofibromatozę typu 1<sup>11</sup>, za którą odpowiada mutacja w genie kodującym neurofibrominę – białko regulatorowe (*NF1*, ang. *neurofibromin-1 gene*). Objawami są zaburzenia barwnikowe skóry oraz predyspozycje do występowania łagodnych i złośliwych nowotworów układu nerwowego (*Dubov i wsp.*, 2016; *Herati i wsp.*, 2017). Ścisłe powiązane z wiekiem mężczyzny jest także występowanie mutacji genów (RET, ang. *related to multiple endocrine neoplasia*), które predysponują do powstawania guzów w gruczołach endokrynnych (*Ramasamy i wsp.*, 2015).

Zaawansowany wiek ojca wpływa również na zachowanie oraz zdrowie psychiczne potomstwa. Chociaż dowody na ten związek są silne, nie odkryto dotychczas ich patomechanizmu. Wśród neuropsychiatrycznych zaburzeń wymienia się choroby ze spektrum autyzmu (ASD, ang. *autism spectrum disorders*), które powodują nieprawidłowości w interakcjach społecznych oraz komunikacji, powtarzalne i stereotypowe zachowania oraz ograniczone zainteresowania. Objawy te częściej obserwuje się je u dzieci ojców, którzy ukończyli 40. r.ż. Do chorób psychicznych należy również schizofrenia, ryzyko jej wystąpienia u potomstwa rośnie nawet o 50% wraz ze wzrostem wieku ojca o każde 10 lat (*Conti i Eisenberg*, 2016). U dzieci ojców po 50. r.ż. wzrasta także ryzyko (1,37–1,6-krotnie) zaburzeń afektywnych dwubiegunowych<sup>12</sup>, w przebiegu których pojawiają się zespoły maniackalne, depresja często powiązana z próbami samobójczymi oraz nadużywaniem leków (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Frans i wsp.*, 2008; *Sharma i wsp.*, 2015; *Sipos i wsp.*, 2004). Według *Lehrer i wsp.* (2016) po 45. r.ż. ryzyko zachorowania potomstwa na zaburzenia afektywne dwubiegunowe wzrasta niemal dwukrotnie w porównaniu do mężczyzn między 20.–24. r.ż.

Obserwuje się także wpływ wieku mężczyzn na ryzyko pojawienia się u potomstwa nowotworów centralnego układu nerwowego, sutka oraz białaczek (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Harris i wsp.*, 2017; *Murray i wsp.*, 2002; *Ramasamy i wsp.*, 2015; *Sergentanis i wsp.*, 2015). Wraz ze wzrostem wieku ojca o każde 5 lat ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej rośnie nawet o 13% (*Urhoj i wsp.*, 2017b). Częściej rodzą się dzieci z wadami serca (ubytkami przegrody międzykomorowej, międzyprzedsionkowej;  $> 35$ . r.ż.), transpozycją dużych naczyń ( $> 40$ . r.ż.,  $> 45$ . r.ż.), wadami cewy nerwowej ( $> 45$ . r.ż.,  $> 50$ . r.ż.), anencefalią ( $> 40$ . r.ż.) oraz przetoką tchawiczo-przełykową (30.–34. r.ż.) (*Sharma i wsp.*, 2015).

11 Neurofibromatoza typu 1 – choroba von Recklinghausena, zespół chorobowy genetycznie uwarunkowany, częstość występowania szacowana jest na 1:3000. Obraz kliniczny charakteryzuje się obecnością tzw. guzów Lisha stanowiących zmiany typu hamartoma tęczówek oraz rozwój szeregu łagodnych nowotworów zlokalizowanych w skórze i ośrodkowym układzie nerwowym (*Bikowska-Opalach i Jackowska*, 2013).

12 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe – to przewlekłe choroby psychiczne charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami manii, hipomanii oraz depresji lub mieszaniną cech maniackalnych i depresyjnych. Występują z częstotliwością 3–10:100 000 (*Bobo*, 2017).

## ■ Piśmiennictwo

- Aitken R.J.*: DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol*. 2017, S761–S764. doi: 10.21037/tau.2017.09.13. PMID: 29082208.
- Aitken R.J.*: Human spermatozoa: revelations on the road to conception. *F1000Prime Rep*. 2013, 1, 5–39. doi: 10.12703/P5-39. PMID: 24167720.
- Aitken R.J., De Iulius G.N.*: Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reprod Biomed Online*. 2007, 14, 727–33. PMID: 17579989.
- Alio A.P., Salihi H.M., McIntosh C., August E.M., Weldeselasse H., Sanchez E. i wsp.*: The effect of paternal age on fetal birth outcomes. *Am J Mens Health*. 2012, 6 (5), 427–435. doi: 10.1177/1557988312440718. PMID: 22564913.
- Asada H., Sueoka K., Hashiba T., Kuroshima M., Kobayashi N., Yoshimura Y.*: The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*. 2000, 17, 51–59. PMID: 10754784.
- Balyen L., Deniz Balyen L.S., Pasa S.*: Clinical characteristics of Crouzon syndrome. *Oman J Ophthalmol*. 2017, 10, 120–122. doi: 10.4103/0974-620X.209111. PMID: 28757702.
- Belloc S., Cohen-Bacrie P., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M., De Mouzon J., Hazout A. i wsp.*: Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2008, 17(3), 392–397. PMID: 18765010.
- Belloc S., Hazout A., Zini A., Merviel P., Cabry R., Chahine H. i wsp.*: How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014, 78, 22–29. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011. PMID: 24680129.
- Bikowska-Opalach B., Jackowska T.*: Nerwiakowłókniakowatość typu 1 – opis obrazu klinicznego oraz molekularnych podstaw rozwoju choroby. *Dev Period Med*. 2013, 17 (4), 334–340.
- Bobo W.V.*: The diagnosis and management of bipolar I and II disorders: Clinical practice update. *Mayo Clin Proc*. 2017, 92 (10), 1532–1551. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.06.022. PMID: 28888714.
- Brahem S., Mehdi M., Elghezal H., Saad A.*: The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2011, 28, 425–432. doi: 10.1007/s10815-011-9537-5. PMID: 21287403.
- Conti S.L., Eisenberg M.L.*: Paternal aging and increased risk of congenital disease, psychiatric disorders, and cancer. *Asian J Androl*. 2016, 18 (3), 420–424. doi: 10.4103/1008-682X.175097. PMID: 26975491.
- Curley J.P., Mashoodh R., Champagne F.A.*: Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav*. 2011, 59, 306–314. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018. PMID: 20620140.
- Dain L., Auslander R., Dirnfeld M.*: The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril*. 2011, 95 (1), 1–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.029. PMID: 20932518.
- de La Rochebrochard E., Thonneau P.*: Paternal age  $\geq 40$  years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 189, 901–905. PMID: 14586322.
- de la Rochebrochard E., Thonneau P.*: Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod*. 2002, 17, 1649–1656. PMID: 12042293.
- Dubov T., Toledano-Alhadeff H., Bokstein F., Constantini S., Ben-Shachar S.*: The effect of parental age on the presence of de novo mutations – Lessons from neurofibromatosis type I. *Mol Genet Genomic Med*. 2016, 4, 480–486. doi: 10.1002/mgg3.222. PMID: 27468422.
- Ferreira R.C., Braga D.P., Bonetti T.C., Pasqualotto F.F., Iaconelli A. Jr., Borges E. Jr.*: Negative influence of paternal age on clinical intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in oligozoospermic patients. *Fertil Steril*. 2010, 93 (6), 1870–1874. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.043. PMID: 19409557.
- Frans E.M., Sandin S., Reichenberg A., Lichtenstein P., Långström N., Hultman C.E.*: Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, 65, 1034–40. doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1034. PMID: 18762589.
- Frattarelli J.L., Miller K.A., Miller B.T., Elkind-Hirsch K., Scott R.T. Jr.*: Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2008, 90, 97–103. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.009. PMID: 17765235.

- García-Ferreira J., Luna D., Villegas L., Romero R., Zavala P., Hilario R. *i wsp.*: High Aneuploidy Rates Observed in Embryos Derived from Donated Oocytes are Related to Male Aging and High Percentages of Sperm DNA Fragmentation. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015, 11, 9, 21–27. doi: 10.4137/CMRH.S32769. PMID: 26604851.
- Gavriliouk D., Aitken R.J.: damage to sperm DNA mediated by reactive oxygen species: its impact on human reproduction and the health trajectory of off spring. *Adv Exp Med Biol*. 2015, 868, 23–47. doi: 10.1007/978-3-319-18881-2\_2. PMID: 26178844.
- Gill K., Rosiak A., Gaczarzewicz D., Jakubik J., Kurzawa R., Kazienko A. *i wsp.*: The effect of human sperm chromatin maturity on ICSI outcomes. *Hum Cell*, 2018, praca przyjęta do druku. doi: 10.1007/s13577-018-0203-4
- Glaser R.L., Jiang W., Boyadjiev S.A., Tran A.K., Zachary A.A., Van Maldergem L. *i wsp.*: Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000, 66(3), 768–777. doi: 10.1086/302831. PMID: 10712195.
- Gratten J., Wray N.R., Peyrot W.J., McGrath J.J., Visscher P.M., Goddard M.E.: Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations. *Nat Genet*. 2016, 48 (7), 718–724. doi: 10.1038/ng.3577. PMID: 27213288.
- Harris B.S., Bishop K.C., Kemeny H.R., Walker J.S., Rhee E., Kuller J.A.: Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv.*, 2017, 72(2), 123–135. doi: 10.1097/OGX.0000000000000405. PMID: 28218773.
- Hassona Y., Al-Hadidi A., Ghlassi T.A., Dali H.E., Scully C.: Pfeiffer syndrome: oral healthcare management and description of new dental findings in a crani-osynostosis. *Spec Care Dentist*. 2017, 258–262. doi: 10.1111/scd.12236. PMID: 28845899.
- Herati A.S., Zhelyazkova B.H., Butler P.R., Lamb D.J.: Age-related alterations in the genetics and genomics of the male germ line. *Fertil Steril*. 2017, 107, 319–323. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.021. PMID: 28160920.
- Janecka M., Mill J., Basson M.A., Goriely A., Spiers H., Reichenberg A. *i wsp.*: Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders—review of potential underlying mechanisms *Transl Psychiatry*. 2017, 31, 7. doi: 10.1038/tp.2016.294. PMID: 28140401.
- Johnson S.L., Dunleavy J., Gemmell N.J., Nakagawa S.: Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2015, 19, 22–33. doi: 10.1016/j.arr.2014.10.007. PMID: 25462195.
- Katib A.A., Al-Hawsawi K., Motair W., Bawa A.M.: Secondary infertility and the aging male, overview. *Cent European J Urol*. 2014, 67, 184–188. doi: 10.5173/ceju.2014.02.art13. PMID: 25140235.
- Keane M.G., Pyeritz R.E.: Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008, 27, 117, 2802–2813. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693523. PMID: 18506019.
- Kidd S.A., Eskenazi B., Wyrobek A.J.: Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2001, 75, 237–248. PMID: 11172821.
- Kleinhaus K., Perrin M., Friedlander Y., Paltiel O., Malaspina D., Harlap S.: Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 2006, 108, 369–377. doi: 10.1097/01.AOG.0000224606.26514.3a. PMID: 16880308.
- Klonoff-Cohen H.S., Natarajan L.: The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 191 (2), 507–514. doi: 10.1016/j.ajog.2004.01.035. PMID: 15343228.
- Ko J.M.: Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016, 59, 187–191. doi: 10.3340/jkns.2016.59.3.187. PMID: 27226847 PMID: PMC4877538.
- Kong A., Frigge M.L., Masson G., Besenbacher S., Sulem P., Magnusson G. *i wsp.*: Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012, 23, 488, 471–475. DOI: 10.1038/nature11396. PMID: 22914163.
- Kovac J.R., Addai J., Smith R.P., Coward R.M., Lamb D.J., Lipshultz L.I.: The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian J Androl*. 2013, 15, 723–728. doi: 10.1038/aja.2013.92. PMID: 23912310.
- Lehrer D.S., Pato M.T., Nahhas R.W., Miller B.R., Malaspina D., Buckley P.F. *i wsp.*: Paternal age effect: Replication in schizophrenia with intriguing dissociation between bipolar with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016, 171, 495–505. doi: 10.1002/ajmg.b.32334. PMID: 26183902.
- Lisik M.Z.: Molekularne podłoże zaburzeń ze spektrum autyzmu. *Psychiatr Pol*. 2014, 48, 689–700.
- Liu C., Cui Y., Luan J., Zhou X., Han J.: The molecular and cellular basis of Apert syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2013, 2, 115–122. doi: 10.5582/iridr.2013.v2.4.115. PMID: 25343114.
- Louis J.F., Thoma M.E., Sorensen D.N., McLain A.C., King R.B., Sundaram R. *i wsp.*: The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective: evidence from a nationally representative sample. *Andrology*. 2013, 1, 741–748. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00110.x. PMID: 23843214.
- Lowe X., Eskenazi B., Nelson D.O., Kidd S., Alme A., Wyrobek A.J.: Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001, 69, 1046–1054. doi: 10.1086/323763. PMID: 11582569.
- Luna M., Finkler E., Barritt J., Bar-Chama N., Sandler B., Copperman A.B. *i wsp.*: Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertil Steril*. 2009, 92, 1772–1775. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.036. PMID: 19539905.
- Martin L.J.: Cell interactions and genetic regulation that contribute to testicular Leydig cell development and differentiation. *Mol. Reprod. Dev*. 2016, 83, 470–487. DOI: 10.1002/mrd.22648 PMID: 27079813.
- McIntosh G.C., Olshan A.F., Baird P.A.: Paternal age and the risk of birth defects in off spring. *Epidemiology*. 1995, 6, 282–288.
- Ménézo Y., Dale B., Cohen M.: DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote*. 2010, 18, 357–365. doi: 10.1017/S0967199410000286. PMID: 20663262.
- Millier A., Schmidt U., Angermeyer M.C., Chauhan D., Murthy V., Toumi M. *i wsp.*: Humanistic burden in schizophrenia: a literature review. *J Psychiatr Res*. 2014, 54, 85–93. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.03.021. PMID: 24795289.
- Murray L., McCarron P., Bailie K., Middleton R., Davey Smith G., Dempsey S. *i wsp.*: Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer*. 2002, 1, 86, 356–361. doi: 10.1038/sj.bjc.6600012. PMID: 11875699.
- Neale B.M., Kou Y., Liu L., Ma'ayan A., Samocha K.E., Sabo A. *i wsp.*: Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012, 485, 242–245. doi: 10.1038/nature11011. PMID: 22495311.
- Nybo-Andersen A.M., Olsen J.: The Danish National Birth Cohort: selected scientific contributions within perinatal epidemiology and future perspectives. *Scand J Public Health*. 2011, 39, 115–120. doi: 10.1177/1403494811407674. PMID: 21775368.
- Nybo-Andersen A.M., Urhoj S.K.: Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertil Steril*. 2017, 107, 312–318. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.019. PMID: 28088314.
- Otręba M., Miliński M., Buszman E., Wrześniok D., Beberok A.: Hipomelanocytozy dziedziczne: rola genów PAX3, SOX10, MITF, SNAI2, KIT, EDN3 i EDNRB. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2013, 67, 1109–1118. doi: 10.5604/17322693.1077722.
- Perry M.: Chemically induced DNA damage and sperm and oocyte repair machinery: the story gets more interesting. *Asian J Androl*. 2015. doi: 10.4103/1008-682X.156118. PMID: 25994653.
- Purwin T., Stowikowska-Hilczler J.: Zespół Klinefeltera – aktualne zalecenia odnośnie postępowania medycznego. *Androl Online*. 2015, 2(2), 12–24. [przeglądany: 12.11.2017 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
- Puscheck E.E., Jeyendran R.S.: The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007, 19, 222–228. doi: 10.1097/GCO.0b013e32813e3ff0. PMID: 17495637.
- Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J.: Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril*. 2015, 103 (6), 1402–1406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011. PMID: 25881878.
- Sanders S.J., Murtha M.T., Gupta A.R., Murdoch J.D., Raubeson M.J., Willsey A.J. *i wsp.*: De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012, 485, 237–241. doi: 10.1038/nature10945. PMID: 22495306.
- Sartorius G.A., Nieschlag E.: Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2010, 16, 65–79. doi: 10.1093/humupd/dmp027. PMID: 19696093.

- Sartorelli E.M., Mazzucatto L.F., de Pina-Neto J.M.: Effect of paternal age on human sperm chromosomes. *Fertil Steril.* 2001, 76, 1119–1123. PMID: 11730737.
- Sergentanis T.N., Thomopoulos T.P., Gialamas S.P., Karalexi M.A., Biniaris-Georgallis S.I., Kontogeorgi E. *i wsp.*: Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Eur J Epidemiol.* 2015, 30, 1229–1261. doi: 10.1007/s10654-015-0089-3. PMID: 26537708.
- Sharma R.K., Agarwal A., Rohra V.K., Assidi M., Abu-Elmagd M., Turki R.F.: Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015, 19, 13–35. doi: 10.1186/s12958-015-0028-x. PMID: 25928123.
- Simon L., Murphy K., Shamsi M.B., Liu L., Emery B., Aston K.I. *i wsp.*: Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod.* 2014, 29, 2402–2412. doi: 10.1093/humrep/deu228. PMID: 25205757.
- Sipos A., Rasmussen F., Harrison G., Tynelius P., Lewis G., Leon D.A. *i wsp.*: Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ.* 2004, 329–1070. doi: 10.1136/bmj.38243.672396.55. PMID: 15501901.
- Slama R., Bouyer J., Windham G., Fenster L., Werwatz A., Swan S.H.: Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol.* 2005, 161 (9), 816–823. doi: 10.1093/aje/kwi097. PMID: 15840613.
- Sloter E., Nath J., Eskenazi B., Wyrobek A.J.: Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents. *Fertil Steril.* 2004, 81 (4), 925–943. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.043. PMID: 15066442.
- Stone B.A., Alex A., Werlin L.B., Marrs R.P.: Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril.* 2013, 100, 952–958. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.046. PMID: 23809502.
- Tahmasbpour E., Balasubramanian D., Agarwal A.: A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *J Assist Reprod Genet.* 2014, 31, 1115–1137. doi: 10.1007/s10815-014-0280-6. PMID: 25117645.
- Templado C., Donate A., Giraldo J., Bosch M., Estop A.: Advanced age increases chromosome structural abnormalities in human spermatozoa. *Eur J Hum Gen.* 2011, 19, 145–151. doi: 10.1038/ejhg.2010.166. PMID: 21045871.
- Tesarik J., Greco E., Mendoza C.: Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod.* 2004, 19, 611–615. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/deh127.
- Toriello H.V., Meck J.M.: Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med.* 2008, 10, 457–460. doi: 10.1097/GIM.0b013e318176fabb. PMID: 18496227.
- Urhoj S.K., Andersen P.K., Mortensen L.H., Davey Smith G., Nybo Andersen A.M.: Advanced paternal age and stillbirth rate: a nationwide register-based cohort study of 944,031 pregnancies in Denmark. *Eur J Epidemiol.* 2017a, 32(3), 227–234. doi: 10.1007/s10654-017-0237-z. PMID: 28271174.
- Urhoj S.K., Raaschou-Nielsen O., Hansen A.V., Mortensen L.H., Andersen P.K., Nybo Andersen A.M.: Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study. *Int J Cancer.* 2017b, 140, 2461–2472. doi: 10.1002/ijc.30677. PMID: 28257590.
- Wiener-Megnazi Z., Auslender R., Dirnfeld M.: Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian J Androl.* 2012, 14, 69–76. doi: 10.1038/aja.2011.69. PMID: 22157982.
- Wright M.J., Irving M.D.: Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child.* 2012, 97, 129–134. doi: 10.1136/adc.2010.189092. PMID: 21460402.
- Wu Y., Kang X., Zheng H., Liu H., Liu J.: Effect of paternal age on reproductive outcomes of in vitro fertilization. *PLoS One.* 2015, 9, 10, 0135734. doi: 10.1371/journal.pone.0135734. PMID: 26352861.
- Zhu J.L., Madsen K.M., Vestergaard M., Olesen A.V., Basso O., Olsen J.: Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod.* 2005, 20, 3173–3177. doi: 10.1093/humrep/dei186. PMID: 1600646.
- Zhu J.L., Vestergaard M., Madsen K.M., Olsen J.: Paternal age and mortality in children. *Eur J Epidemiol.* 2008, 23 (7), 443–447. doi: 10.1007/s10654-008-9253-3. PMID: 18437509.
- Zitzmann M.: Effects of age on male infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013, 27, 617–628. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.004. PMID: 24054934.

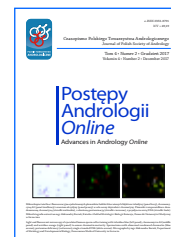




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 19. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Kraków 17–18.11.2017  
[www.pta2017.pl](http://www.pta2017.pl)

### Sprawozdanie

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

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

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

w Krakowie. Laureatka w krótkiej prezentacji przedstawiła nagrodzoną pracę.

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

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

## ■ Streszczenia wykładów

Piotr Chłosta

### PROSTATEKTOMIA I JEJ POWIKŁANIA

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

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

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

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

Przemysław Dudek

### ZAPALENIE GRUCZOŁU KROKOWEGO

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

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

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

Emilia Dziewirska<sup>1</sup>, Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>2</sup>,  
Joanna Jurewicz<sup>1</sup>, Katarzyna Marchlewska<sup>2</sup>, Elżbieta  
Oszukowska<sup>3</sup>, Jerzy Niedzielski<sup>4</sup>, Wojciech Hanke<sup>1</sup>,  
Paweł Kałużny<sup>1</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczner<sup>2</sup>

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

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

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

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

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

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

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

### **Monika Frączek<sup>1</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>2</sup>, Maciej Kurpisz<sup>1</sup> MECHANIZMY PATOGENETYCZNE INFЕКCJI BAKTERYJNYCH W NASIENIU LUDZKIM. POTENCJALNE BIOMARKERY ZAPALNE W NASIENIU**

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

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

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

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

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

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

Kamil Gill<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiak<sup>1,5</sup>, Joanna Jakubik<sup>1</sup>, Michał Kups<sup>4,5</sup>, Łukasz Patorski<sup>1,3</sup>, Rafał Kurzawa<sup>2,5</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>1</sup>

### DOJRZAŁOŚĆ CHROMATYNY PLEMNIKÓW LUDZKICH A WYNIKI PROCEDURY ICSI

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, <sup>2</sup>Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>3</sup>Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>4</sup>Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie; <sup>5</sup>VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie; e-mail: kamilgill@wp.pl

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

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

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

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

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

Katarzyna Gronostaj

### NOWOTWORY JĄDER

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

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

Laura Grześkowiak

## WPŁYW PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO NA PROCES SPERMATOGENEZY I ZAPŁODNIENIA

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

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

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

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

Anna Hejmej<sup>1</sup>, Ewelina Górowska-Wójtowicz<sup>1</sup>,  
Alicja Kamińska<sup>1</sup>, Laura Paradyak<sup>1</sup>,  
Małgorzata Kotula-Balak<sup>1</sup>, Joanna Dulińska-Litewka<sup>2</sup>,  
Piotr Laidler<sup>2</sup>, Barbara Bilińska<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grzegorz Jakiel, Kornelia Zaręba

## ŻYLAKI POWRÓZKA NASIENNEGO

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

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

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

Sławomir Jakima

### ZAHAMOWANIE WYTRYSKU - TRUDNY PROBLEM KLINICZNY

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

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

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

### ZWIĄZEK MIĘDZY STANDARDOWYMI PARAMETRAMI SEMINOLOGICZNYMI A DOJRZAŁOŚCIĄ CHROMATYNY

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

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

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

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

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

Piotr Jędrzejczak

### MĘSKI ROZRÓD W XXI WIEKU – NOWE WYZWANIA

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

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

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

Marzena Kamieniczna<sup>1</sup>, Agnieszka Malcher<sup>1</sup>,  
Anna Havrylyuk<sup>2</sup>, Andrij Nakonechnyj<sup>3</sup>,  
Justyna Rajewska<sup>4</sup>, Marek Rybkiewicz<sup>4</sup>,  
Natalia Rozwadowska<sup>1</sup>, Monika Frączek<sup>1</sup>,  
Elżbieta Gawrych<sup>4</sup>, Valentina Chopyak<sup>2</sup>, Maciej Kurpisz<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **WPLYW ŚRODOWISKOWYCH ZWIĄZKÓW O AKTYWNOŚCI HORMONALNEJ NA SZLAK SYGNAŁOWY NOTCH W GONADZIE MĘSKIEJ SZCZURA**

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

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

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

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

*blot*. Lokalizację badanych białek określono, wykorzystując analizę immunohistochemiczną.

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

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

Finansowanie badań: K/DSC/003959

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk

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

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

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

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

Małgorzata Kotwicka<sup>1</sup>, Izabela Skibińska<sup>1</sup>,  
Piotr Jędrzejczak<sup>2</sup>

### **EKSPRESJA BIAŁKA PELP1 W PLEMNIKACH MĘŻCZYZN DIAGNOZOWANYCH Z POWODU NIEPŁODNOŚCI**

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

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



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

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

Rafał Kubiak

### **PRAWO PACJENTA DO INTYMNOŚCI I POSZANOWANIA GODNOŚCI**

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

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

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

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

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

### **ROZROST PROSTATY – BADANIA DOŚWIADCZALNE I KLINICZNE**

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju<sup>1</sup>, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; e-mail: maria@laszczyńska.pl

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

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

Małgorzata Piasecka<sup>1</sup>, Kamil Gill<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiak<sup>1,4</sup>,  
Joanna Jakubik<sup>1</sup>, Łukasz Patorski<sup>1,3</sup>,  
Mariola Marchlewicz<sup>2</sup>

#### OD BADAŃ MORFOLOGICZNYCH DO BADAŃ MOLEKULARNYCH PLEMNIKÓW

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

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

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

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

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

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

Lechosław T. Putowski, Joanna Tkaczuk-Włach

## JAK ZOSTAĆ OJCEM W ŚWIECIE UŻYWEK?

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

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

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

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

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

Ewa Rajpert-De Meyts

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

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

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

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

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

Andrzej Rogoza, Marta Pietruszczak

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

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

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

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

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

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

### **WYBRANE PARAMETRY SEMINOLOGICZNE MĘŻCZYZN RÓŻNYCH GRUP WIEKOWYCH**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; <sup>2</sup>Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>3</sup>Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>4</sup>Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie; <sup>5</sup>Instytut Genetyki Człowieka w Poznaniu, Polska Akademia Nauk; <sup>6</sup>VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie;  
e-mail: rosiak.aleksandra@yahoo.com

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

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

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

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

*Iwona Rotter, Aleksandra Rył, Aleksandra Szylińska*

#### **OSTEOPOROZA U MĘŻCZYŹN – FAKTY I MITY**

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

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

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

*Jolanta Słowikowska-Hilczek<sup>1</sup>, Maria Szarras-Czapnik<sup>2</sup>*

#### **PŁODNOŚĆ OSÓB Z ZABURZENIAMI RÓŻNICOWANIA PŁCIOWEGO**

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

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

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

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

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

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

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

*Jerzy Starzyk*

### **OPÓŹNIONE DOJRZEWANIE U CHŁOPCÓW**

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

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

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

*Piotr Paweł Świniarski*

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

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

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

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

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

Michał Witt

### **RZĘSKI I WICI – BIOLOGICZNA RÓŻNORODNOŚĆ W GENETYCZNEJ JEDNOŚCI**

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

Znanych jest ponad 30 różnych genów, które mają znaczenie dla dziedziczenia pierwotnej dyskinez rząsek (PCD, ang. primary ciliary dyskinesia,) i powstania jej objawów. Fenotyp kliniczny PCD wynika w całości z zaburzenia funkcji kinetycznej rząsek ruchomych. Najważniejsze z genów PCD to geny białek zewnętrznych i wewnętrznych ramion dyneiny: *DNAH5*, *DNAI1*, *DNAI2*. Istotne są również geny kodujące białka szprych

promienistych (*RSPH1*, *RSPH4A*, *RSPH9*) czy mostków neksynowych (*CCDC39*, *CCDC40*, *CCDC164*, *CCDC65*). Liczba mutacji poszczególnych genów jest różna w różnych populacjach. W polskiej populacji stosunkowo często pojawiają się mutacje genu *SPAG1*. Mutacje różnych genów w różny sposób wpływają na strukturę rząsek. Np. uszkodzenia zewnętrznych ramion dyneiny powodowane są w 50% przez mutacje genu *DNAH5* i w 10% przez mutacje *DNAI1*; 10% uszkodzeń zewnętrznych i wewnętrznych ramion dyneiny powodowanych jest przez mutacje *SPAG1*; mutacje *CCDC40* i *CCDC39* razem powodują 70% dezorganizacji mikrotubul z utratą wewnętrznych ramion dyneiny. Ponieważ więc plemnika jest strukturą analogiczną do rząsek ruchomych, podobne zmiany genetyczne powodują defekty kinetyczne wici, wpływając na ich funkcjonalność biologiczną.

Jan Karol Wolski

### **POZYSKIWANIE MĘSKICH KOMÓREK GENERATYWNYCH DO ROZRODU WSPOMAGANEGO**

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

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

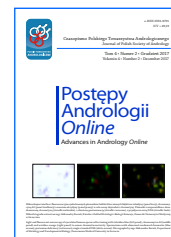
genetyczna: kariotyp, mutacja CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), delecja AZF (ang. *azoospermia factor*), ponieważ do 20% azoospermii towarzyszą aberracje genetyczne. Typy biopsji: 1. Otwarta (chirurgiczna): klasyczna (TESE, ang. *testicular sperm extraction*); z użyciem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

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





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



## SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 19<sup>th</sup> DAY OF ANDROLOGY

Cracow 17–18.11.2017  
[www.pta2017.pl](http://www.pta2017.pl)

### Report

The Conference of the Polish Society of Andrology – 19<sup>th</sup> Day of Andrology took place on November 17–18, 2017 in the Qubus Hotel in Cracow. The Conference was organized by the Foundation for the Medical University of Lodz (FUMED) with the Organizing Committee led by prof. Barbara Bilinska and the Scientific Committee chaired by prof. Jolanta Slowikowska-Hilczer.

The meeting was preceded by an exam of clinical andrology. It was organized for the first time by the Polish Society of Andrology. All 24 attending physicians passed the exam and received a PTA Certificate in clinical andrology.

The scientific part of the Conference was started by the President of the Polish Society of Andrology and the Chairman of the Scientific Committee, prof. Jolanta Slowikowska-Hilczer and the Chairperson of the Organizing Committee prof. Barbara Bilinska from the Department of Endocrinology, Institute of Zoology, Jagiellonian University in Cracow. Short speeches were given by prof. Wojciech Nowak, Rector of the Jagiellonian University, and dr. Dariusz Koscielniak, representative of the Medical Chamber in Cracow, who honored the Conference with their presence. Award named by prof. Michal Bokiniec for the Young Polish Scientist in andrology for 2016 received dr. Katarzyna Chojnacka

from the Jagiellonian University in Cracow. The winner presented the awarded work in the short presentation.

The first lecture was given by prof. Rafal Kubiak from the Department of Medical Law of the Medical University of Lodz on the rights of patients to intimacy and respect for human dignity. In the academic sessions lectures were delivered by prof. Ewa Rajpert-De Meyts from Denmark, prof. Aleksander Giwercman and prof. Yvonne Lundberg-Giwercman from Sweden, prof. Gerhard van der Horst from South Africa, prof. Birute Zilajtiene from Lithuania and dr. George Kanakis from Greece, a delegate from the Greek Society of Andrology. In addition, lectures were delivered by many excellent lecturers from Poland. Issues related to male fertility, male genital infections, the influence of environmental factors on the male genitals function were covered. Diagnostic methods and therapeutic options in infertility have also been discussed, as well as sexual abnormalities in men, prostate diseases, testicular neoplasms and penile disorders. Representatives of basic sciences presented the results of their latest research related to the physiology and pathology of the male genitals. The session of short scientific presentations was also very popular.

The meeting ended with the invitation of the President of the Polish Society of Andrology to the next Conference of the Polish Andrological Society in 2018 in Lublin.

## Abstracts of lectures

Piotr Chłosta

### PROSTATECTOMY AND ITS COMPLICATIONS

Chair and Department of Urology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland; e-mail: piotr.chlosta@uj.edu.pl

Radical retropubic prostatectomy is a surgical procedure in which the prostate gland is removed through an incision in the abdomen. It is most often used to treat individuals who have early prostate cancer. Radical retropubic prostatectomy can be performed under general, spinal, or epidural anesthesia and requires blood transfusion less than one-fifth of the time. Radical retropubic prostatectomy is associated with complications such as urinary incontinence and impotence, but these outcomes are related to a combination of individual patient anatomy, surgical technique, and the centre experience and surgical skills of urologist.

The most common serious complications of radical retropubic prostatectomy are loss of urinary control, erectile dysfunction, urethral strictures and lymphocele. As many as forty percent of men undergoing prostatectomy may be left with some degree of urinary incontinence, usually in the form of leakage with sneezing, etc. (stress incontinence) but this is highly surgeon-dependent. Impotence is common when nerve-sparing techniques are not used. Although erection and ejaculation are affected, penile sensation and the ability to achieve orgasm remain intact. Therefore, use of medications such as sildenafil, vardenafil or tadalafil may restore some degree of potency when the cavernous nerves remain functioning.

Continence and potency may improve depending on the amount of trauma and the patient's age at the time of the procedure, but progress is frequently slow. Potency is greatly affected by the psychological attitude of the patient. Erectile dysfunction outcomes can be predicted by intraoperative cavernous nerve electrical stimulation with a penile plethysmograph.

Przemysław Dudek

### PROSTATITIS

Department of Urology and Urologic Oncology, University Hospital in Cracow, Poland; e-mail: przemekdudek@o2.pl

Prostate inflammation is caused by a bacterial infection. It is also necessary to remember about other types of inflammation and pelvic pain syndrome, which should be distinguished from acute and chronic bacterial infections. Pathogens are routinely detected only in 5–10% of cases, which is the basis of rational therapy. The remaining patients are treated empirically. *Escherichia coli* is a predominant microorganism responsible for acute inflammation, but the spectrum of pathogens is much

broader in chronic inflammation. The main symptoms are pain and discomfort of the lower urinary tract. In palpation the prostate is tender and swollen, but may also be unchanged in chronic inflammation. In order to plan treatment (especially targeted), medium urine cultures (acute inflammation) and the Meares-Stamey's test should be performed in the case of chronic inflammation. Transrectal ultrasonography is reserved only in cases with suspicion of prostate abscess. Acute bacterial prostatitis is a serious disease manifesting in high fever, often with chills and severe pain. Antibiotics are administered parenterally. Therapy is maintained for 2–4 weeks in acute inflammation and 4–6 weeks in chronic inflammation. About 10% of men with acute prostatitis report urine retention. In such cases, suprapubic cystostomy, catheterization or intermittent catheterization should be proposed. However, other types of inflammation of the prostate – non-bacterial inflammation collected under the name chronic pelvic pain syndrome, which is divided into inflammatory, non-inflammatory and asymptomatic, should also be remembered. Useful during the differentiation of these states is the test of two glasses, sexual function questionnaires, evaluation of urethral flow, urinary retention after micturition and cytology. Treatment is multidirectional and depends on the dominant symptoms. Therapeutic uses include alpha-blockers, anti-inflammatory drugs, miorelaxants. It is recommended to change the lifestyle and give the psychological support. Treatment of prostate inflammation is still a challenge. In the US alone in 2000, diagnosis and treatment amounted to \$ 84 million.

Emila Dziewirska<sup>1</sup>, Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>2</sup>, Joanna Jurewicz<sup>1</sup>, Katarzyna Marchlewska<sup>2</sup>, Elżbieta Oszukowska<sup>3</sup>, Jerzy Niedzielski<sup>4</sup>, Wojciech Hanke<sup>1</sup>, Paweł Kałużny<sup>1</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczar<sup>2</sup>

### EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL FACTORS – SEMEN PARAMETERS AND REPRODUCTIVE HORMONES LEVELS IN YOUNG POLISH MEN – PRELIMINARY RESULTS

<sup>1</sup>Department of Environmental Epidemiology, Nofer's Institute of Occupational Medicine, Lodz; <sup>2</sup>Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz; <sup>3</sup>II Clinic of Urology, Medical University of Lodz; <sup>4</sup>Department of Pediatric Surgery and Urology, Medical University of Lodz, Poland; e-mail: emila.dziewirska@imp.lodz.pl

The problem of the lack of offspring affects nearly every fifth couple at reproductive age in Europe. A male factor is exclusively responsible in about 20% of infertile couples and contributes in another 30–40% of couples. Many environmental factors and life style may affect male fertility. The aim of our study was to investigate the influence of different lifestyle and environmental factors on male reproductive health.

Participants were 209 young (19–30 y) men from general population. They completed detailed questionnaires on health quality and life style. Semen, urine and blood samples were collected. Basic semen parameters (concentration, total motility, sperm morphology) and the levels of reproductive hormones (testosterone, estradiol, FSH, LH, inhibin B, AMH, prolactin and SHBG) were obtained. In 150 urine samples the concentrations of triclosan, bisphenol A, oxybenzone and parabens were measured. The mean  $\pm$ SD levels of these substances were: triclosan 3,98 ng  $\pm$ 112,18; bisphenol A 1,75  $\pm$ 4,33; oxybenzone 7,33  $\pm$ 58,34; methylparaben 13,27  $\pm$ 81,33; ethylparaben 1,11  $\pm$ 21,12; butylparaben 0,58  $\pm$ 6,21.

The mean ( $\pm$ SD) age and BMI were 24,3  $\pm$ 3,1 years and 23,75  $\pm$ 1,2 kg/m<sup>2</sup>, respectively. Most men had secondary education (51,8%) and were nonsmokers (78,1%). The mean ( $\pm$ SD) values for sperm concentration, motility and morphology were 43,3 mln/mL  $\pm$ 2,8, 54,3%  $\pm$ 1,5 and 3,9%  $\pm$ 1,8 respectively. The mean ( $\pm$ SD) levels of reproductive hormones were: FSH 2,1  $\pm$ 1,9 mIU/mL, LH 3,2  $\pm$ 1,6 mIU/mL, testosterone 16,1  $\pm$ 1,5 nmol/L, estradiol 62,6  $\pm$ 1,4 pmol/L, inhibin B 209,6  $\pm$ 1,7 pg/mL, AMH 10,4  $\pm$ 1,5 ng/mL, prolaktyna 10,5  $\pm$ 1,6 ng/mL and SHBG 28,5  $\pm$ 1,5 nmol/L. Preliminary regression model reveal that total sperm concentration was negatively associated with the level of FSH and estradiol ( $p = 0,021$  and  $p = 0,012$ , respectively) which is consistent with previous studies conducted by other authors. Further analysis are necessary to clarify the association between environmental exposure and male reproductive health.

Financial support: National Science Centre no UMO-2014/13/B/NZ7/02223 and Medical University of Lodz no 503/1-089-03/503-11-002.

Monika Frączek<sup>1</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>2</sup>, Maciej Kurpisz<sup>1</sup>

### **PATHOGENETIC MECHANISMS OF BACTERIAL SEMEN INFECTIONS IN HUMAN. POTENTIAL INFLAMMATORY BIOMARKERS IN SEMEN**

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

<sup>2</sup>Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland;

e-mail: monika.fraczek@igcz.poznan.pl

Bacterial infections in the male urogenital tract are a growing problem of modern andrology. The prolonged infections that occur without any distinct clinical symptoms usually convert into a chronic subclinical process which is difficult to be identified in the current routine seminological diagnostics. In few previous experimental and clinical reports, the role of some pathogens in decreasing sperm fertilizing potential was highlighted. In these studies, apoptosis and oxidative stress were the most often suggested as potential mechanisms responsible for the male subfertility/infertility associated with

local bacterial infections. Conducting comprehensive research using microscopic and molecular techniques in two independent research models, i.e. in different phases of semen bacterial infection *in situ* and in the own model of bacterial semen infection *in vitro*, resulted in a characteristic picture of subcellular changes in ejaculated human sperm. The data obtained indicated etosis connected with the elimination of male gametes by inflammatory cells as a new process that may also be involved in the mechanism of impairment of the structure and function of human spermatozoa in infectious environment.

The study for the first time has shown the destructive effect of coagulase-negative *Staphylococci* and anaerobic gram-negative rods on sperm cell membrane integrity as well as sperm mitochondrial energy metabolism with direct consequences for their fertilizing potential. In the light of the results obtained, the evaluation of membrane asymmetry as well as mitochondrial potential of germ cells may become a useful tool in the early diagnosis of asymptomatic bacterial semen infection, whereas the determination of lipid peroxidation level in semen can constitute a basis for the qualification of some patients for antioxidant supplementation, and may be a useful biomarker for monitoring the effectiveness of such therapy and restore the redox balance in semen.

On the one hand, the results obtained expanded our knowledge on the etiopathogenesis of semen bacterial infections. On the other hand, they may contribute to changes in the perception of asymptomatic bacteriospermia, especially caused by saprophytic strains, in clinical andrological practice.

The study was financed by the Ministry of Science and Higher Education, grant No. N N407283539, the National Centre for Research and Development, grant No. N R13 0066 06, and the National Science Centre, grant No. 2015/19/B/NZ5/02241.

Kamil Gill<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiak<sup>1,5</sup>, Joanna Jakubik<sup>1</sup>, Michał Kups<sup>4,5</sup>, Łukasz Patorski<sup>1,3</sup>, Rafał Kurzawa<sup>2,5</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>1</sup>

### **HUMAN SPERM CHROMATIN MATURITY AND ICSI OUTCOMES**

<sup>1</sup>Department of Histology and Developmental Biology; <sup>2</sup>Department of Procreative Health, Pomeranian Medical University in Szczecin;

<sup>3</sup>Department of Gynecology, Endocrinology and Gynecological Oncology, SPSK1, Pomeranian Medical University in Szczecin;

<sup>4</sup>Department of Urology and Oncological Urology, Regional Specialist Hospital in Szczecin; <sup>5</sup>VitroLive Fertility Clinic in Szczecin, Poland;

e-mail: kamilgill@wp.pl.pl

Because sperm chromatin maturity may play a key role in reproductive success (Bounartzi *et al.*: Hum Fert (Camb), 2016, 19, 56-62), we verify the possible associations between sperm chromatin maturity, embryo development and the ability to achieve pregnancy. Evaluation of sperm

chromatin maturity using aniline blue (AB), toluidine blue (TB) and chromomycin A3 (CMA3) staining were carried out in a group of healthy volunteers with normozoospermia (n = 162) and males from infertile couples (n = 209) that underwent intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Low levels of sperm chromatin abnormalities (<16%) were found in most subjects (>50%). Statistically significant differences between men from infertile couples and healthy volunteers were noted only in the TB test (median: 12.00 vs. 10.00%). Moreover, a higher percentage of TB-positive sperm cells was discovered in the men from couples who achieved ≤50% fertilized oocytes compared to men who achieved >50% (median 18.00 vs. 12.00%). No significant differences were observed by the applied tests between the men from couples who achieved ≤50% and those who achieved >50% high-quality embryos on the 3<sup>rd</sup> or 5<sup>th</sup> day after fertilization, nor between the men from couples who achieved pregnancy and those who failed. The sperm chromatin maturity did not correlate with the ICSI results. However, the ROC (receiver operating curve) analysis revealed a significant predictive value of TB-positive spermatozoa only for fertilization (AUC = 0.705). Therefore, the TB assay can be considered as a useful test for the prediction of fertilization.

Our findings suggest that the level of sperm chromatin abnormalities of the examined men was not clinically significant. No found associations between sperm chromatin maturity and embryo development and the ability to achieve pregnancy. We could not exclude the effects of the repairing processes in the fertilized oocyte. The use of complementary tests that verify the status of the sperm chromatin seems justified.

The study was supported by Pomeranian Medical University in Szczecin (projekt nr WNoZ-322-04/S/2016, FSN-322-5/2016),

*Aleksander Giwercman, Olof Ståhl, Patrik Romerius, Yahia Al-Jebari*

### **HEALTH RISKS IN CHILDREN OF MEN TREATED FOR CANCER**

Reproductive Medicine Centre and Molecular Reproductive Medicine Research Unit, Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö, Sweden; e-mail: aleksander.giwercman@med.lu.se

Increasing proportion of men treated for cancer in childhood and young adulthood are cured for their malignancy. Thus, the issue of their reproductive function gains an increasing interest. In this context, one of the important aspects is the question of health of children fathered by men who have been treated for cancer.

Cancer therapies, as irradiation and cytotoxic drugs, are potentially mutagenic. An increased proportion of spermatozoa with chromosome aberrations was found in ejaculates of men treated, with chemotherapy for Hodgkin's

lymphoma. We found increased proportion of sperms with DNA strand breaks in men who have been treated for testicular or childhood cancer, following irradiation but not chemotherapy (Ståhl *et al.*: Hum Reprod., 2006, 12, 3199–3205; Romerius *et al.*: Clin Cancer Res., 2010, 16, 15, 3843–3850). Although it has been reported that such DNA strand breaks hamper fertility *in vivo* as well as when standard *in vitro* fertilization is applied, this effect can be bypassed by use of *intracytoplasmic sperm injection* and the impact on the health of the offspring is unknown.

In a Danish-Swedish register study, including almost 2 million singletons, we found more than 15% increased relative risk of congenital malformations among children fathered by men who have been treated for cancer (Ståhl *et al.*: J Natl Cancer Inst., 2011, 103, 5, 398–406). One can ask whether this was due to the mutagenic effects of cancer treatment on sperm chromosomes or rather related to the cancer disease *per se*? Therefore, we looked at the risk of congenital malformations in newborns born before paternal cancer diagnosis (Al-Jebari *et al.*: in manuscript). We found a statistically significant increase in the malformation rate of same magnitude as the one found in offspring conceived after the father was diagnosed with cancer. Our data indicate that children of men who have been diagnosed with malignancy have increased risk of congenital malformations but this increase, due its magnitude, is more of biological than clinical significance. Although the biological mechanism needs to be clarified, it seems that cancer in fathers and malformations in the offspring share etiological factors, genomic instability leading to both adverse conditions being one of candidates.

*Yvonne Lundberg Giwercman*

### **TESTOSTERONE AS RISK FACTOR FOR PROSTATE CANCER AND MORTALITY**

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

Ever since 1941, when it was reported that testosterone drives growth of prostate cancer (PCa) (Huggins and Hodges: J Urol., 2002, 168, 1, 9–12), androgens have been considered as driving the disease and androgen ablation by chemical or surgical castration is therefore a cornerstone in the treatment of advanced PCa. However, population based studies have not shown any association with serum testosterone or its more potent metabolite 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone and PCa, and a meta-analysis of 18 prospective studies including almost 4000 men with incident PCa and more than 6000 control subjects found no evidence that high androgen concentrations were associated with excess PCa risk (Endogenous *et al.*: J Natl Cancer Inst., 2008, 100, 3, 170–183). Low serum testosterone has also in some studies been linked to all-cause mortality, whereas others reported no such association. Common to all these studies was that the

participants were older men and the follow up time was at most 10 years.

In order to evaluate the risk for PCa and mortality after a longer time period, we analysed all samples from men, 20–87 years of age, coming for baseline endogenous testosterone measurement during the period 1987–92 to the Department of Clinical Chemistry, Skane University Hospital, Malmö, Sweden and retrieved data concerning PCa diagnosis and cause of death by linking personal identification numbers with the Swedish Cancer Registry, the Swedish Cause of Death Registry, and the Population Registry as of December 2013.

After more than two-decades follow-up, we found no evidence that testosterone is a risk factor for PCa. On the contrary, those with highest serum concentrations seemed to have a lower risk, as had those with very low testosterone (*Bentmar Holgersson et al.*: Eur Urol, 2017, 71, 6, 992–994). However, being under the age of 50 years and having low testosterone, was linked to all-cause mortality (*Bentmar Holgersson et al.*: Eur Urol., 2017, 71, 6, 99–1992).

*Katarzyna Gronostaj*  
**TESTICULAR CANCER**

Department of Urology and Urologic Oncology, University Hospital in Cracow, Poland; e-mail: katarzynagronostaj@gmail.com

Testicular cancer represents 1.6% of male neoplasms. It is the most common malignant disease among young adults. The predominant histopathology is germ cell tumor. This disease show excellent cure rate with average 5-year survival rate of 90%. The success of treatment is based on early diagnosis, careful staging, adequate treatment, multidisciplinary approach and strict follow up. Therapy is based on risk-adapted strategy. In non-advanced disease management aims at maintaining good results while reducing treatment-related toxicity. Treatment decisions are guided by the individual risk profile for tumor recurrence. More advanced stages require multidisciplinary treatment including radiotherapy, chemotherapy and surgery. The first line treatment depends on histopathology of primary tumor and the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) risk group. The review summarizes state of the art management of patients with testicular cancer.

*Laura Grześkowiak*  
**INFLUENCE OF CHRONIC COLITIS ON THE PROCESS OF SPERMATOGENESIS AND FERTILIZATION**

Private Clinic Certus, Poznan, Poland; e-mail: laura.grzes@gmail.com

In about 40% of couples diagnosed with infertility, a significant decrease in fertility potential or infertility are

on the male side. In numerous situations, azoospermia and oligozoospermia are connected with systematic diseases which occur on the basis of immunological disorders related to the alimentary tract. The main issue in a medical record is defecation disorders and changes in feces' character, whereas in mucosa tissue collected in proctoscopy or colonoscopy histopathological evaluation, chronic inflammation of various degree is found.

In a 6-month-long observation of men, during a nutritional and pharmacological treatment and modification of living conditions, the recovery of clinical symptoms and significant improvement of semen parameters were observed. As a result, 30% of couples got pregnant, despite remarkably impaired semen parameters in the initial evaluation.

*Anna Hejmej<sup>1</sup>, Ewelina Górowska-Wójtowicz<sup>1</sup>, Alicja Kamińska<sup>1</sup>, Laura Paradyak<sup>1</sup>, Małgorzata Kotula-Balak<sup>1</sup>, Joanna Dulińska-Litewka<sup>2</sup>, Piotr Laidler<sup>2</sup>, Barbara Bilińska<sup>1</sup>*

**NON-GENOMIC ACTION OF 2-HYDROXYFLUTAMIDE IN PROSTATE CANCER CELLS: AN IN VITRO APPROACH**

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University, Kraków, Poland; <sup>2</sup>Chair of Medical Biochemistry, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland; e-mail: anna.hejmej@uj.edu.pl

Cadherins and catenins are major contributors to cell-cell adhesion, playing crucial roles in maintaining integrity and homeostasis in adult prostate. Alterations in these proteins are involved in a number of important phenomena related to prostate cancer progression, including invasiveness of tumor cells and metastasis.

The present study aimed to investigate the effects of model anti-androgen 2-hydroxyflutamide (HF) on E-cadherin, N-cadherin and  $\beta$ -catenin phosphorylation in prostate cancer cell lines and to reveal signaling pathways that mediate these effects.

Androgen-sensitive human prostate cancer cell line (LNCaP) and androgen-independent prostate cancer cell line (PC3) were incubated with HF, testosterone, HF plus testosterone or HF plus inhibitors of two signaling pathways: mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases 1/2 pathway (MAPK/ERK1/2) and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt kinase pathway (PI3K/Akt). Expression, phosphorylation and localization of cell adhesion proteins and protein kinases were analyzed using western blot and immunocytochemistry, respectively.

We have demonstrated that in LNCaP cells HF induced rapid increase of E-cadherin phosphorylation at Ser 838/840 in MAPK/ERK1/2-dependent manner. In PC3 cells HF decreased Tyr 860 N-cadherin and Tyr 654  $\beta$ -catenin phosphorylation and induced N-cadherin delocalization, acting via both MAPK/ERK1/2 and PI3K/

Akt pathways. It should be highlighted, that activation of MAPK/ERK1/2 and PI3K/Akt pathways, as well as the interaction between these pathways were differentially influenced by HF in LNCaP and PC3 cells.

Our findings expand the role of anti-androgen into non-genomic signaling, creating a link between anti-androgen action, activation of protein kinase pathways and phosphorylation of adherens junction proteins in prostate cancer cells.

Supported by a grant from the Society for Biology of Reproduction (no. 9000871) and in part by K/ZDS/006308.

*Gerhard van der Horst*

### **DO ANIMAL SPERMATOLOGY MODELS HELP US TO UNDERSTAND HUMAN FERTILITY?**

Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, Bellville, South Africa; e-mail: gvdhorst7@gmail.com

There are many approaches to try and establish the most suitable animal model(s) for human reproduction in general and sperm in particular. One generic approach is genomic; this refers to the overlap in DNA sequences among and within species. It is not surprising that sub-human primates share 95% to 98% of the human genome. However, it is surprising that cats share 90%, mouse 75% (but 90% of the mouse genome could be lined up with a region on the human genome) and even fruit flies sharing 47% of our genome. This makes the potential choice of animal sperm models even at the level of invertebrates quite large. A second approach involves for example searching for specific sperm functional tests that relate directly to fertility outcome such as hyperactivation and seems to occur in almost all animal species. A third approach is the aspect of monogamy and accordingly a lack of sperm competition. In this context it is assumed that humans have been shown to be monogamous during the last 25000 years. The main aim of this paper is to show which sperm models are applicable to human spermatology and potentially assist to understand human fertility better.

Sperm functionality particularly related to sperm hyperactivation in different species and animals where there is a lack of sperm competition are two approaches followed in this investigation. Hyperactivation in human, vervet monkey, bull, ram, goat, elephant, rhinoceros and some invertebrate species have been induced with caffeine, progesterone and procaine hydrochloride media and evaluated using Computer Aided Sperm Analysis (CASA). Sperm characteristics have also been studied comparing monogamous species including humans and the eusocial naked rodent mole using CASA (SCA, Microptic SL, Barcelona, Spain).

It was possible to induce hyperactivation of more than 20% in most species provided sperm quality was

high and/or there has been proof of live birth outcome and this relates closely to similar outcomes in humans. Furthermore, the naked rodent mole provided very similar characteristics in terms of sperm morphology to human sperm and even considerably poorer characteristics in terms of sperm motility than for human sperm. It seems that in the absence of sperm competition as evident in humans and naked rodent moles, sperm quality may be controlled/down regulated at much lower levels than when sperm competition is high. This information also provides new insights into the question: 'is human sperm quality in general so bad after all'?

*Grzegorz Jakiel, Kornelia Zaręba*

### **VARICOCELE OF THE SPERMATIC CORD**

1<sup>st</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Postgraduate Medical Education Centre in Warsaw, Poland; e-mail: grzegorz.jakiel1@o2.pl

Varicocele of the spermatic cord, namely abnormal enlargement of the veins, is one of the most common reasons for male infertility. In the great majority of cases this condition is observed on the left. Literature presents numerous theories on its formation – starting from a difference between drainage from the right and left internal spermatic vein, followed by venous valve insufficiency leading to reflux of venous blood followed by an increase in hydrostatic pressure. Varicocele was also observed in men who practised intensive physical activity in the puberty period. Its incidence usually grows with age: from 18% at the age of 30–39 years to 75% at the age of 80–89 years. The main reasons for infertility due to varicocele include the following mechanisms: hypoxia, autoimmune mechanism, oxidative stress and increased testicular temperature. Currently, a theory of oxidative stress has the most followers as this condition leads to ischaemia, temperature stress and increased production of such vasodilators like nitric suboxide. American Society of Reproductive Medicine (ASRM) (2014) recommends treatment of varicocele of the spermatic cord in the following cases: varicocele is observed in a physical examination, a couple meets infertility criteria and a female partner is fertile or her cause of infertility has been treated, and duration of necessary treatment is not a problem, partner's semen has been found to be abnormal. Available treatment options include: open surgery, laparoscopic surgery, microsurgical surgery or embolisation of the vein of the spermatic cord. The highest rate of pregnancies (up to 40%) is observed as a result of microsurgical surgeries. If non obstructive azoospermia had been confirmed in almost 44% of patients after surgery for varicocele of the spermatic cord sperm cells were observed in the ejaculate. The spontaneous pregnancy rate was 13.6%. The mean time to a spontaneous pregnancy was 12.7 months (6-25 months) (*Esteves et al.: Asian J Androl., 2016, 18, 246–253*).

*Sławomir Jakima*

## **DELAYED EJACULATION – DIFFICULT CLINICAL PROBLEM**

Outpatient Clinic of Sexology and Sexual Pathology, Warsaw;  
e-mail: s.jakima@wp.pl

Delayed ejaculation (DE) is one of the most difficult and complex clinical problem, beginning with the establishment of the diagnosis to the therapeutic conception. There are various diagnostic ideas with the lack of the clear algorithm of the procedure. DE is a very rare disease, with the occurrence rate around 1–4% of the men population (*Chen: Transl Androl Urol*, 2016, 5, 549–562). The basic symptoms are the ability to achieve ejaculations and orgasms within varied sexual situations besides ejaculation in the partner's vagina. There are few therapeutic options for the disease - pharmacologic treatment, behavioural training and psychotherapy (*Abdel-Hamid et al.: Transl Androl Urol* 2016, 5, 576–591). The most probable etiologic factors of the disorder are psychological and relational problems/difficulties.

DE treatment options are presented (*Lawrance et al.: Fertil Steril*, 2015, 104, 1082–1088).

*Joanna Jakubik<sup>1</sup>, Kamil Gill<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiak<sup>1,5</sup>, Michał Kupś<sup>4,5</sup>, Łukasz Patorski<sup>1,3</sup>, Rafał Kurzawa<sup>2,5</sup>, Monika Frączek<sup>6</sup>, Maciej Kurpisz<sup>6</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>1</sup>*  
**ASSOCIATION BETWEEN STANDARD SEMEN PARAMETERS AND SPERM CHROMATIN MATURITY**

<sup>1</sup>Department of Histology and Developmental Biology; <sup>2</sup>Department of Procreative Health, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>3</sup>Department of Gynecology, Endocrinology and Gynecological Oncology, SPSK1, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>4</sup>Department of Urology and Oncological Urology, Regional Specialist Hospital in Szczecin; <sup>5</sup>VitroLive Fertility Clinic in Szczecin, Poland; <sup>6</sup>Institute of Human Genetics in Poznan, Polish Academy of Sciences; email: jakubik\_joanna@wp.pl

There is a need to search for molecular biomarkers for spermatozoa, because the standard semen analysis is not a sufficient tool to reveal sperm quality changes (*Fernandez-Escinas et al.: J Urol*. 2016, 195, 213–219). Therefore, we have decided to investigate the relationship between conventional sperm characteristics and the maturity of their chromatin using complementary tests.

Men with abnormal standard semen parameters had a significantly higher proportion of spermatozoa with reduced protamination (chromomycin A3 test – CMA3), increased number of residual histones (aniline blue test – AB), abnormal chromatin condensation (toluidine blue – TB test), single DNA strands (acridine orange test - AO) and fragmented genetic material (HaloSperm test) as compared to men with normal sperm parameters. Similar results were obtained for men with oligozoospermia, astenoospermia, and teratoospermia as compared to men with normal sperm numbers in ejaculate, their

motility and morphology. Sperm DNA fragmentation positively correlated with male age, teratoospermic index, number of spermatogenic line cells and leucocyte concentration in ejaculate, as well as negatively with number of sperm concentration, morphology, motility and vitality. In addition, AB scores positively correlated with CMA3, TB, and HaloSperm tests. Moreover, HaloSperm assay results positively correlated with the TUNEL test findings.

The results indicate that abnormal standard semen parameters may be associated with molecular abnormalities of sperm chromatin which are most likely results from developmental failure in the spermatogenic remodelling process, since abnormal number of nuclear histones coexisted with DNA fragmentation, reduced protamination and DNA condensation. Supplementation of conventional sperm characteristics seems necessary.

The study was supported by Pomeranian Medical University in Szczecin (projekt nr WNoZ-322-04/S/2016, FSN-322-5/2016), NCN (projekt nr 2015/19/B/NZ5/02241)

*Piotr Jędrzejczak*

## **MALE REPRODUCTION IN THE 21ST CENTURY NEW CHALLENGES**

Clinic of Infertility and Reproductive Endocrinology, Medical University of Poznan, Poland; e-mail: piotrjdrzejczak@gmail.com

The colonization of new planets, work in space are undoubtedly goals that light up the imagination of many people. An interesting issue is certainly the impact of space travel on human reproduction.

Potential threats to human life are certainly microgravity, cosmic rays, and the stress of space missions. The lecture will discuss the current state of knowledge about the impact of space travel on the male reproductive system and the prospects for the future research.

*Marzena Kamieniczna<sup>1</sup>, Agnieszka Malcher<sup>1</sup>, Anna Havrylyuk<sup>2</sup>, Andrij Nakonechnyj<sup>3</sup>, Justyna Rajewska<sup>4</sup>, Marek Rybkiewicz<sup>4</sup>, Natalia Rozwadowska<sup>1</sup>, Monika Frączek<sup>1</sup>, Elżbieta Gawrych<sup>4</sup>, Valentina Chopyak<sup>2</sup>, Maciej Kurpisz<sup>1</sup>*

## **ANDROGEN RECEPTOR GENE CAG AND GGN REPEATS LENGTH IN PREPUBERTAL BOYS WITH CRYPTORCHIDISM AND MEN FROM UKRAINE AND POLAND**

<sup>1</sup>Institute of Human Genetics in Poznan, Polish Academy of Sciences; <sup>2</sup>Danylo Halysky National Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology, Lviv, Ukraine; <sup>3</sup>Danylo Halysky Lviv National Medical University, Department of Pediatric Surgery, Lviv, Ukraine; <sup>4</sup>Department of Pediatric and Oncological Surgery Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; e-mail: marzena.kamieniczna@igcz.poznan.pl

Cryptorchidism is the most frequently urogenital pathology in prepubertal boys with impaired reproductive function in the adults. The increased incidence of cryptorchidism has been observed. The genetic background seems to be important. Altered genetic background seems to be most likely causing CAG and GGN repeats number in androgen receptor (AR) gene.

The aim of study was to investigate CAG and GGN polymorphism distribution in populations of prepubertal boys with cryptorchidism (n = 44, both gonads defect n = 20) and in population of healthy Ukrainian men (n = 30). The another studied control groups were: non-selected group of healthy men from two regions of Poland (Great Poland n = 113, Lublin Region n = 89), healthy fertile (n = 90) and infertile (n = 40) men from Poland.

Materials and methods: DNA extraction from peripheral blood samples (EDTA) was performed using salting out technique (6M NaCl). Polymerase chain reaction (PCR) of the AR gene with primers specific for repeats CAG and GGN was carried out. Strands were directly sequenced and the length was calculated by using AB Hitachi 3130xl Genetic Analyser, (Applied Biosystems).

Results: In prepubertal boys with cryptorchidism the mean CAG repeat length was 22,0 (16–30), and GGN 23,2 (19–27) and did not differ significantly from the group of control healthy men. In the group of healthy men (Ukrainian population) the mean CAG repeat length was 22,8 (17–28), and the mean GGN repeat length was 22,4 (16–24) and did not differ from that in the other West-European populations. Similar results were found in non-selected groups of healthy men in Poland: CAG (22,02 ± 2,82) and GGN (23,29 ± 1,59).

The study was financed by the National Science Center (grants No. 2012/05/N/NZ5/00893 and 2015/19/B/NZ5/02241).

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

### **EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS ON NOTCH SIGNALING PATHWAY IN RAT TESTIS**

Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University in Krakow, Krakow, Poland; e-mail: ala.kaminska@doctoral.uj.edu.pl

Bisphenol A (BPA) and dibutyl-phthalate (DBP) are plastic derived compounds that accumulate in the environment and can negatively impact on endocrine system and male reproductive functions in mammals. Both BPA and DBP are classified as endocrine disrupting chemicals and their effects on testicular functions are mostly assigned to their estrogenic and anti-androgenic actions. Other mechanisms have been also proposed to explain disturbed testis

development and function by plastic derived compounds, including alterations in gap junctional communication between testicular cells. A question arises as to whether another type of direct intercellular communication in the testis – juxtacrine signaling – may be a target for BPA and DBP. The Notch signaling pathway involved in juxtacrine communication is an important regulator of proliferation and differentiation in several tissues, including testis.

Present study was designed to explore the effects of BPA and DBP treatment on the expression of Notch signaling components: Notch1 receptor, Dll4 ligand and the effector genes Hes1, Hes5 and Hey1 in adult rat testis.

The study was performed on testis explants isolated from adult Wistar rats and cultured in vitro. Based on the results of dose-response experiment explants were treated with BPA ( $5 \times 10^{-6}$ M,  $2,5 \times 10^{-5}$ M,  $5 \times 10^{-5}$ M), DBP ( $10^{-6}$ M,  $10^{-5}$ M,  $10^{-4}$ M) or a vehicle (0,01% DMSO) for 24 h. Real-time RT-PCR and semi-quantitative western blot (WB) were used for the analyses of Notch1, Dll-4, Hes1, Hes5 and Hey1 expressions at mRNA and the protein level, respectively. The localization of the proteins was analyzed using immunohistochemistry.

Real-time RT-PCR and WB analyses revealed upregulation of Notch1 and Dll4 at the mRNA and protein level in the testis explants after BPA and DBP when compared to the control. Detailed analysis revealed enhanced immunoreactivity of activated Notch1 in Sertoli cells of DBP-exposed seminiferous tubules. Signal intensity of Dll4 in germ cells was enhanced following the exposure to both BPA and DBP. Increased Notch1 and Dll4 immunoreactivity was also detected in the interstitial tissue of treated explants.

As a result of Notch signaling activation following BPA and DBP exposures, Hey1 mRNA and protein was significantly upregulated. Hes1 expression was affected neither by BPA nor DBP exposure, while Hes5 was downregulated only by BPA.

Taken together, our data provide evidence that BPA and DBP affect Notch signaling in both seminiferous epithelium and interstitial tissue which indicates an adverse effect of these chemicals on juxtacrine communication in the male gonad. This may be considered as a novel mechanism mediating impairment of testicular functions following exposure to endocrine disrupting chemicals.

The study was financed by K/DSC/003959

*George Kanakis<sup>1</sup>, Stamatina Nicopoulou<sup>2</sup>*

### **TREATMENT OF OLIGOZOOSPERMIA**

<sup>1</sup>Athens Naval and Veterans Hospital; <sup>2</sup>Elena Venizelou Maternity Hospital of Athens, Athens, Greece; e-mail: geokan@endo.gr

Oligozoospermia refers to reduced sperm density and is often accompanied by defects in sperm motility and



morphology (oligo-astheno-terato-zoospermia), reflecting both qualitative and quantitative aberrations of spermatogenesis. An estimated 15% of couples of reproductive age fail to achieve pregnancy within a 12-month period and in almost 50% a male infertility (MI) factor is implicated (*Jungwirth et al.*: Eur Urol., 2012, 62, 2, 324–332). Oligozoospermia may occur as a result of several reproductive or systemic disorders; however, in up to 75% of cases a cause cannot be identified (idiopathic oligozoospermia; IO) (*Punab et al.*, 2017). The role of the Andrologist is to identify possible treatable causes of MI, which with proper treatment may allow natural conception or to determine those couples that can benefit from Assisted Reproduction Treatment (ART) and suggest the preferable method.

Hypogonadotropic hypogonadism is a cause of MI that can be treated successfully with the administration of gonadotropins in almost 80% of cases (*Liu et al.*: J Sex Med., 2009, 6, 4, 936–946).

**SETTING, AND PARTICIPANTS** A total of 75 men, with 72 desiring fertility, was treated at two academic andrology centers for a total of 116 courses of therapy from 1981–2008.

**OUTCOMES** Semen analysis and testicular examination were performed every 3 months.

**RESULTS** A total of 38 men became fathers, including five through assisted reproduction. The median time to achieve first sperm was 7.1 months [95% confidence interval (CI). Similarly, surgical or medical treatment of a tumor of the sellar region might re-install fertility. Regarding IO, most of suggested therapies are empirical and supported by weak evidence (*Dabaja and Schlegel*: Transl Androl Urol., 2014, 3, 1, 9–16). It should be stressed that testosterone despite of being essential for spermatogenesis, when administered exogenously suppresses the reproductive axis and should be avoided. Aromatase Inhibitors and Selective Estrogen Receptor Modulators have both been used in IO, in an attempt to hyper-stimulate spermatogenesis and sperm maturation (*Koukkou et al.*: Andrologia, 2012, 44, 5, 337–342) testosterone undecanoate (40 mg t.i.d., whereas the role of FSH treatment has been recently re-evaluated with promising but preliminary results (*Santi et al.*: Endocr Connect., 2015, 4, 3, R46–58). Modern lifestyle (obesity, smoking, pollutants) has also been associated with MI, including IO, attributing a central role to elevated oxidative stress. Adoption of a healthy lifestyle should be encouraged to assist fertility and for general health (*McLachlan*: Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78, 2, 176–180); however prescription of vitamins and antioxidants for improving IO is supported by weak evidence (*Showell et al.*: Cochrane Database Syst Rev., 2014, 12, CD007411). Varicocele (VC) is a common finding in IO, however a causative role is debated. Moreover, the efficacy of surgical repair of VC in the treatment of infertility is not universally accepted and should be reserved for selected patients with clinically evident VC and sperm defects (*Evers et al.*: Cochrane Database Syst Rev., 2009, 1, CD000479).

ART and especially ICSI is a revolutionary method that has offered fatherhood to men with otherwise untreatable infertility. Despite of not being an etiological therapy, it should not be delayed in cases of IO, particularly in cases of advanced age of the female partner, the major predictor of success (*Creus et al.*: Hum Reprod. 2000, 15, 11, 2341–2346). Nevertheless, etiology of MI should still be extensively sought as it may provide information for associated comorbidities (e.g. testicular cancer). In cases of severe oligozoospermia not otherwise explained, possible underlying genetic defects (chromosomal anomalies, Yq-microdeletions) that may impact the success of ART and offspring safety should be excluded (*McLachlan*: J Clin Endocrinol Metab., 2010, 95, 3, 1013–1024).

*Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk*

**DISTURBED ANDROGENIC HOMEOSTASIS CAUSED BY FINASTERIDE AND ITS INFLUENCE ON TESTIS AND EPIDIDYMIS MORPHOLOGY AND PHYSIOLOGY OF MALE WISTAR RATS AND THEIR PROGENY**

Pomeranian Medical University in Szczecin, Chair and Department of Histology and Embryology, Poland; e-mail: agnieszka.kolasa@pum.edu.pl

A reduction in the semen quality and increasing problems regarding male fertility may be caused by, *inter alia*, lifestyle-related etiological factors, exposure to radiation, environmental factors with hormonal activity, and also certain medications. One of them could be finasteride, used in the treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia as well androgenetic alopecia of young men. It used to be widely believed that chronic therapy did not have a negative effect on fertility or libido however, nowadays the terms ‘*finasteride sexual side effects*’ and ‘*no pregnancy result*’ are commonly used (*Fertig et al.*: Am J Mens Health., 2015, 9, 222–228). The spermatozoa collected from the patients had higher sperm DNA fragmentation index, more frequent microdeletions on the Y chromosome and elevated diploidy and sex chromosome disomy frequencies, which did not decrease after one year of drug interruption, despite of the improved morphology and sperm motility (*Şalvarci et al.*: Int Urol Nephrol., 2013, 45, 83–85; *Tu and Zini*: Fertil Steril., 2011, 95, 2125.e13–4, *Collodel et al.*: Arch Androl., 2007, 53, 229–233). Finasteride, similar to many other endocrine disruptors, that change the T to DHT ratio, can be considered to be one of the reprotoxicants. Prenatal finasteride exposures of rats and rhesus macaque monkeys resulted in changed anogenital distance, nipple retention, lack of prostate, ectopic testes, small scrotum and penis, hypospadias (*Prahalada et al.*: Teratology, 1997, 55, 119–131; *Bowman et al.*: Toxicol Sci., 2003, 74, 393–406). Furthermore, the results of my research on mature male rats of the F0 generation after exposure to finasteride

indicated abnormal morphology of the seminiferous epithelium, premature release of immature germinal cells, abnormalities in the expression of cell junction proteins, and changes in the pattern of expression of the antioxidant enzymes in the epididymis. Therefore, next aim of my research was to determine whether the administration of finasteride to paternal males could have a negative effect on the reproductive system in the male offspring (F1:Fin). Beyond the difficulty in raising male offspring (small litter size, elimination of the young by females, *sex ratio* shift towards females), my results showed that the exposure of mature males to finasteride induced a transgenerational effect that was revealed in male F1:Fin offspring as a change of: 1) levels of serum and intratesticular T and DHT, 2) intercellular communication, which may cause abnormalities in spermatogenesis, 3) protective, antioxidant function of the epididymis, that may impair the process of epididymal sperm maturation.

*Małgorzata Kotwicka<sup>1</sup>, Izabela Skibińska<sup>1</sup>,  
Piotr Jędrzejczak<sup>2</sup>*

#### **EXPRESSION OF PELP1 PROTEIN IN SPERMATOZOA OF MEN DIAGNOSED DUE TO INFERTILITY**

<sup>1</sup>Department of Cell Biology; <sup>2</sup>Division of Infertility and Reproductive Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; e-mail: mkotwic@ump.edu.pl

It is indicated that human spermatozoa might be target cells for estrogens. Estrogens act on target cells via estrogen receptor type 1 (ESR1) and type 2 (ESR2), both of which are present in human sperm cells. It is assumed that up to 5–10% of all cells' ESRs have membrane localization. Structure of classical ESRs does not contain transmembrane domains that are characteristic for membrane receptors. Because of that fact it is suggested that ESRs are only anchored in the cell membrane or are bound to other membrane proteins. Both types of ESRs do not show kinase activity, so additional proteins have to be involved in the ligand-receptor signal transduction pathway. Proline leucine glutamic acid rich protein 1 (PELP1), is considered to be the ESR signal transduction coordinator, as it has the ability to bind both, ESR1 and ESR2. In non-genomic signaling, PELP1 mediates signal transduction between ESR and cytoplasm by conjugating ESR with the kinases present in the cytosol. Interactions between ESR and PELP1 occur via the LXXLL motifs and the estrogen receptor AF2 fragment. PELP1 also binds to several other receptors, such as the androgen receptor, glucocorticoid or progesterone receptors. This protein also interacts with growth factor receptors.

Our research has demonstrated the presence of PELP1 in the nuclei of the spermatogenic cells as well as in the posterior part of heads and in the midpieces of the mature spermatozoa. The expression level of PELP1 was

significantly higher in spermatozoa of men with pathological semen parameters. Statistically significant negative correlation was found between the sperm expression of PELP1, the concentration, total number of spermatozoa and their motility, morphology and viability.

*Rafał Kubiak*

#### **THE PATIENT'S RIGHT TO PRIVACY AND RESPECT FOR DIGNITY**

Department of Criminal Law, University of Lodz; Department of Medical Law, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; e-mail: rafal.kubiak@umed.lodz.pl

In modern democratic countries humanistic values are strongly emphasized. It is directed to treat the human subjectively and respect their individualism. Privacy and human dignity are therefore considered to be valuable goods. The justification of their respect may be sought both in the psychological and social concepts. These values are therefore also strongly protected under the law. Their vital importance is also indicated by the fact that they have been raised to the constitutional level and are the subject of protection in both civil and criminal provisions. Plenty of space is devoted to this subject in medical law as well. While providing health benefits, frequent violation of these values may in fact occur. This announcement is to present the theoretical foundations of the right to privacy and dignity of the patient, sources of legal regulation as well as ethical and deontological grounds concerning this matter and to provide examples of violations of these goods. A situation of privacy may lead to its violation in a physical sense (e.g.: due to the body exposure), as well as in intellectual terms (through disclosure of intimate data - such as medical procedures performed). This announcement will also discuss the legal admissibility of the participation of strangers during medical procedures (including so-called close persons, a person designated by the patient, medical personnel and trainees in medical professions). In particular, an analysis of the principles of granting consent for the participation of such persons in the performance of health services for children as well as incapacitated, decrepit and unconscious persons is going to be made.

Respect of dignity is based on a subjective treatment of the patient as an equal human being. This announcement is going to present the proper way of dealing with the patient, so as not to violate their dignity in both the intellectual and physical activities. The last part of this announcement is going to present the legal consequences that may occur in the event of violations of the right to privacy and respect of dignity. Doing so may justify pursue of civil claims, mainly due to the violation of personal interest. Some of such behaviour infringing discussed goods can deplete the attributes of a prohibited act, especially against honor and bodily inviolability, as

well as lead to criminal liability for disclosure of physician's medical secret. Moreover, violation of presented value may be treated as professional misconduct and justify responsibility before a medical court.

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

### **PROSTATIC HYPERPLASIA – EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES**

Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland; e-mail: maria@laszczyńska.pl

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases observed in aging men. Histopathological changes in the prostate gland may affect as many as half of men over 50 years of age, and this percentage increases by approximately 10% after every decade of life. Analysis of the society structure and demographic forecasts shows that the number of men with this health problem will grow. BPH is easier to diagnose than prostate gland tumors. As early as during the first stages of its development, BPH can cause symptoms associated with the urinary tract function. Its pathophysiology has not so far been thoroughly elucidated. We know that there are many – both modifiable and non-modifiable – risk factors, contributing to this disease. The main of them are age, metabolic syndrome, obesity, diabetes, hypertension, and bad dietary habits. The prevalence of BPH, problems with its treatment, and desire to know more about its pathophysiology, result in experimental and clinical studies concerning a number of BPH-related issues (*Chughtai et al.*: Nature Reviews Disease Primers, 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.31). Some researchers conduct such studies on rat models to assess the potential of antioxidants *szczurów* (*Chen and Song*: Environ Toxicol Pharmacol., 2016, 45, 315–320; *Kim et al.*: J Med Food., 2016, 19, 746–752) and new pharmaceuticals to stop the development of BPH (*Chen et al.* J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci., 2016, 36, 806–810). Others search for new mechanisms in the etiopathology of BPH, and indicate the role of the parasympathetic nervous system and autophagy in the occurrence of this disease (*Cai et al.*: Chin Med J (Engl.), 2017, 130, 1953–1960). Clinical studies of BPH patients, on the other hand, provide analysis of the mechanisms underlying molecular pathogenesis of prostatic hyperplasia, thus giving the possibility of looking for new and patient-tailored therapies for prostatic hyperplasia (*Henry et al.*: Prostate, 2017, 77, 1344–1355). There are also numerous reports on the influence of inflammation and inflammatory factors on the BPH onset and etiopathology (*Xu et al.*: Eur J Histochem., 2017, doi: 10.4081/ejh. 2017.2775 ). Exploration of the BPH problem on so many fields allows for learning more about its causes, and creates an opportunity to seek new therapeutic goals.

*Małgorzata Piasecka<sup>1</sup>, Kamil Gill<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiak<sup>1,4</sup>,  
Joanna Jakubik<sup>1</sup>, Łukasz Patorski<sup>1,3</sup>,  
Mariola Marchlewicz<sup>2</sup>*

### **FROM MORPHOLOGICAL TO MOLECULAR STUDIES OF SPERMATOZOA**

<sup>1</sup>Department of Histology and Developmental Biology; <sup>2</sup>Department of Aesthetic Dermatology, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>3</sup>Department of Gynecology, Endocrinology and Gynecological Oncology, SPSK1, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>4</sup>VitroLive Fertility Clinic in Szczecin, Poland; e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

The increasing importance of the male factor in couple infertility has resulted in the dynamic development of diagnostic assays beyond the standard semen analysis, which is the primary tool for verifying sperm abnormalities but which in many cases has insufficient value in predicting a sperm cell's ability to fertilize an oocyte in terms of spontaneous conception as well as medically assisted. Thus, the introduction of complementary research methods has become justified and inevitable for andrological laboratories, especially when dealing with idiopathic infertility, where molecular biomarkers should be sought (*Tashmaspour et al.*: J Assist Reprod Genet., 2014, 31, 1115–1137).

There is no doubt that sperm structural disorders already visible in light microscopy (especially advanced ones) or just emerging in electron microscopy (transmission and scanning) and causing numerous functional abnormalities of male gametes may be related to their molecular defects, including genetic abnormalities (eg. point mutations and translocations of chromosomes, autosomal and sex chromosome disomy) and consequently may be the cause of unexplained recurrent spontaneous abortions (*Cao et al.*: Ontotarget. published online 19.04.2017; *Collodel et al.*: Andrologia, 2009, 41, 352–360; *Nussdorfer et al.*: Bosnian J Basic Med Scien. published online 18.06.2017).

It has been shown that macrocephaly, crater defect and globozoospermia (mutation of the genes *SPATA16*, *PICK1* and *DPY19L2*, *AURKC* genes) have genetic background (*Gatimel et al.*: Andrology, 2017, 5, 845–862). In turn, spermatozoa with a detached tail defect or without head (acephalic, decapitated sperm syndrome, pinhead sperm) are accompanied by mutations in the *BRDT* and *SUN5* gene, diploidy of chromosome 18, X and Y and chromatin condensation disorders (*Li et al.*: Oncotarget, 2017, 8, 19914–19922). Mutations in the *AKAP3*, *AKAP4*, *DNAH1* and *GAPDS* genes as well as chromosome X and Y disomy are found in the dysplasia of the sperm fibrous sheath manifested in the semen the presence of short, thick, sometimes stump tails (*Baccetti et al.*: Hum Reprod 2005, 20, 2790–2794). Furthermore, mutations in *DNAH1* (28% of cases), *CFAP43* and *CFAP44* genes and increase the percentage of aneuploidy and sperm DNA fragmentation are discovered in case of multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) demonstrated by wrapped, bent, short sperm tail or the

lack of it (Coutton *et al.*: Hum Reprod Update 2015, 21, 4554–85; Ray *et al.*: Clin Genet 2017, 91, 217–232; Tang *et al.*: Am J Hum Genet, 2017, 100, 854–864; Wambergue *et al.*: Hum Reprod., 2016, 31, 1164–1172).

In the described anomalies, the use of *in vitro* fertilization procedure carries the risk of passing of molecular defects to next generations. Mostly, however, it may end with a lack of reproductive success. Hence, the selection of patients (men with curable and incurable infertility) becomes necessary because it allows for proper therapeutic treatment.

*Lechosław T. Putowski, Joanna Tkaczuk-Włach*  
**HOW TO BE A FATHER IN THE WORLD OF  
 STIMULANTS AND DRUGS?**

Department of Gynecology and Gynecological Endocrinology, Military Clinical Hospital, Medical University in Lublin, Poland; e-mail: putowskil@yahoo.com

As a result of the evolution process, a specific way of extending species has developed over millions of years. However it is difficult, to point out another species, apart from the man himself contributing to the natural disruption of the life cycle of the process. Examples of this type of activity are continuous exposure of the body to harmful environmental factors, including increased use of commonly used substances known as stimulants or drugs. These factors are detrimental to the reproductive system in both sexes. Forming sperm are exposed to damage throughout the life of the men, due to the continuous development of new reproductive cells in the process of spermatogenesis. This can lead to sperm DNA damage, gonadal cell apoptosis, periodic or complete inhibition of spermatogenesis and sperm maturation. However, due to the complex design of the study, it is difficult to talk about obtaining some results on a representative group of individuals. At the same time, a number of chemicals have been identified, which have been proven to have a detrimental effect on male fertility beyond all doubt. The best known adverse chemical agent is tobacco smoke. The substances contained in it increase the number of free radicals, which in turn leads to increased peroxidation of unsaturated fatty acids in the cell membrane and the loss of sperm motility. Free radicals can also damage the integrity of sperm DNA and the mitochondria present in them. This can also affect the sperm motility. Another well-known substance that stimulates the formation of free radicals is ethanol. Excessive consumption of alcohol leads to a decrease in the antioxidant capacity of the body and to hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction, which in turn can lead to a decrease in serum testosterone. Testosterone plays an important role in the development and maintenance of male reproductive function, but exogenous androgens, anabolic steroids as used by some athletes, may have a negative impact. Excess levels of testosterone

can suppress gonadotropins, which in turn reduces the production of endogenous testosterone in the testes and consequently reduces spermatogenesis. The result may be testicular atrophy, decreased testosterone levels and reduce fertility. These changes may also be responsible for the increased incidence of sex chromosome aneuploidy in offspring. Increased testosterone levels and anabolic androgenic steroids (AASs) may impair the functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by inhibiting the hypothalamus and the pituitary gland. This in turn can reduce the concentration of luteinizing hormone leading to inhibition of testosterone production, and consequently inhibit spermatogenesis. In addition to reduced sperm counts, reduced volume of testicles in some people taking AASs are observed other symptoms of hypogonadism such as decreased libido and erectile dysfunction. Back to normal parameters for people using AASs is possible, but it may take a relatively long time.

Testis are also the place of action of the endocannabinoid system present in seminal plasma, sperm and epididymis. This system is involved in the regulation of sperm motility, capacitation, acrosomal reaction, and thus in the regulation of fertility. It becomes evident that exogenous cannabinoids, such as marijuana and opiates, may interfere with male fertility by inhibiting gonadotropin secretion, mainly LH, and cause a decrease in testosterone production in the testis. In addition, prolonged use of opioids may cause idiopathic effects and increase serum prolactin levels. Using marijuana can also cause other disorders such as problems with an erection. Cocaine is a stimulant of central nervous system activity and may also inhibit LH release and prolactin release from the pituitary gland. However, there are no studies showing the effect of cocaine on male fertility, however, suggesting adverse effects of the drug on the quality of the sperm.

There is no doubt that the use of substances in the group of drugs can cause male fertility disorder. Their harmful effect is dependent the length of their use, dose levels, and individual sensitivity of the body. It is also certain that avoiding harmful substances can prevent potential problems with male fertility. The proposed therapy should be adapted to the cause of the changes, although its efficacy is always questionable.

*Ewa Rajpert-De Meyts*

**CONTRALATERAL TESTIS BIOPSY  
 IN PATIENTS WITH TESTICULAR GERM  
 CELL CANCER: SHOULD IT BE PERFORMED  
 ROUTINELY?**

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

Testicular germ cell tumours (TGCT) of young adults (seminoma or nonseminoma) develop from a preinvasive stage of germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS), previously

known as carcinoma *in situ* (CIS) testis (*Rajpert-De Meyts et al.*: Lancet, 2016, 387, 1762–1774; *Ulbright et al.*: WHO Classification 2016). Patients with a unilateral TGCT are at increased risk of harbouring GCNIS in the contralateral testicle and of developing a second metachronous tumour. As a preventive measure, a surgical biopsy of the contralateral testicle taken simultaneously with orchiectomy has been routinely performed since mid-1980s in Denmark (*Berthelsen et al.*: Br Med J 1979, 2, 363–364). This was later followed in other countries, especially in Northern Germany, where two-site biopsies were advocated to increase sensitivity (*Dieckmann et al.*: Eur Urol., 2007, 51, 175–185; *Ruf et al.*: Andrology 2015, 3, 92–98). However there has been ongoing controversy concerning usefulness of the procedure among urologists and oncologists. A recent nation-wide retrospective analysis in Denmark revealed that that 1.9% patients in the screened cohort developed a metachronous TGCT within a follow-up of period of 20 years, which was mainly due to false-negative biopsies (*Kier et al.*: Annals Oncol 2015, 26, 737–742). This prompted us to perform a separate analysis of our data from an 11-year-long period (1996–2007), during which biopsies from 659 patients were evaluated according to a standardised protocol with immunohistochemical (IHC) staining for GCNIS markers. In 7% patients, GCNIS was identified and treated, and this rate was significantly higher than 4% nationwide. At the median follow-up period of 12 years (min. 10 years, max 21 years), only 5 (0.76%) patients developed a metachronous TGCT in our centre, significantly fewer than 2.2% of non-biopsied TGCT patients from an earlier period (*Rajpert-De Meyts et al.*, in preparation).

In conclusion, screening for GCNIS in the contralateral biopsy prevents the occurrence of second malignant TGCT in a 4–7% of patients. Care must be taken to perform biopsies in specialised centres, according to high technical standards, with a good size biopsy and mandatory IHC. However, even the best currently available protocol of contralateral biopsy was not able to prevent all cases of metachronous TGCT, calling for more research for development of new, more sensitive methods of screening.

*Andrzej Rogoza, Marta Pietruszczak*

#### **CASE OF BIOCHEMICAL PREGNANCY AFTER IVF-ICSI PROCEDURE WITH SEMEN FROM MAN WITH KARTAGENER SYNDROME**

Infertility Treatment Clinic INVIMED, Gdynia, Poland; e-mail: rogoza@poczta.fm

Kartagener's syndrome is rare autosomal recessive genetic disorders (*Berdon and Willi*: *Pediatr Radiol*, 2004, 34, 1, 38–42). It is characterized by the triad of symptoms like: situs inversus, chronic sinusitis and bronchiectases. The basis of this disorder is a mutation in the gene coding

dyneine protein in cilia (*Chilvers et al.*: *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112, 3, 518–524). The consequence of this mutation is asthenozoospermia. In order to achieve pregnancy in *in-vitro* procedure it was developed few methods to select (activate) proper sperm able to fertilize oocyte by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) e.g. pipette method, pentoxifiline activated sperm (*Cayan et al.*: *Fertil Steril*, 2001, 76, 3, 612–614; *Hattori et al.*: *Fertil Steril*. 2011, 95, 7, 2431.e9–11).

A 28-years-old men with Kartagener's syndrome, with body mass index (BMI) 30,2 kg/m<sup>2</sup>, with normal testicular and penis anatomy, in spermogram had sperm concentration 36 mln/ml, immotile sperm, vitality (Host-test) – 63% and normal morphology – 4%. The female partner was stimulated by short protocol with gonadoliberin antagonist. We got 8 mature oocytes. Sperms were selected by two methods: pipette and activation by pentoxifiline. We achieve four fertilized oocytes (three with sperms selected by the pipette method and one by the pentoxifiline activation). As a result of the embryo culture two good quality embryos for transfer procedure were received. After 14 days the biochemical pregnancy was confirmed.

Effectiveness of those methods to find out living sperms in Kartagener's syndrome was confirmed. Those methods led to the development of embryos in 3-day-culture. Taking into account that more fertilized oocytes were derived by the pipette method it should be considered that this method may be useful for future cases.

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

#### **SELECTED SEMINOLOGICAL PARAMETERS OF MEN IN DIFFERENT AGE GROUPS**

<sup>1</sup>Department of Histology and Developmental Biology; <sup>2</sup>Department of Procreative Health, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>3</sup>Department of Gynecology, Endocrinology and Gynecological Oncology, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>4</sup>Department of Urology and Oncological Urology, Regional Specialist Hospital in Szczecin; <sup>5</sup>Institute of Human Genetics in Poznan, Polish Academy of Sciences; <sup>6</sup>VitroLive Fertility Clinic in Szczecin, Poland; e-mail: rosiak.aleksandra@yahoo.com

Late fatherhood becomes a sociological phenomenon. Young people invest in themselves, want to develop themselves, archive proper economic status consequently delay parenthood to fourth, even fifth decades of they live, especially in men case (*Herati et al.*: *Fertil Steril* 2017, 107, 319–323). The study was designed to evaluate the effect of age on standard (analysis according to WHO, 2010) and molecular (with use aniline blue, toluidine blue, chromomycin A3 and TUNEL tests) semen parameters.

The men ≥40 y had lower ejaculate volume, percentage of sperm with normal morphology and higher proportion of sperm cells with fragmented DNA compared to

men < 40 y. Similar results were obtained in group of men ≥40 y with normal or abnormal semen parameters. They had lower ejaculate volume and higher percentage of male gametes with DNA strand breaks. Men ≥45 y had significantly lower ejaculate volume and total sperm concentration. Furthermore, we found decreasing sperm concentration and increasing teratozoospermic index in group of men between 30–35 y compared to men <30 y. Moreover, men <30y had significantly higher percentage of spermatozoa with normal morphology and motility. The highest ratio of male gametes with abnormal integrity of DNA were observed in men between 41 and 45 y.

Obtained data suggest that increasing male age can affect spermatogenesis. The most important, adverse changes was found >45 y, even >40 y. It is important to rise the awareness of the population about risk connected to late fatherhood.

*Iwona Rotter, Aleksandra Rył, Aleksandra Szylińska*

### **OSTEOPOROSIS IN MEN — FACTS AND MYTHS**

Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland; e-mail: iwona.rotter@pum.edu.pl

Osteoporosis in men is still an underrated problem. Factors that pose the greatest impact on bone mass are its peak level obtained at the age of twenty, and the speed of losing it. In the majority of men, the loss of bone tissue density begins at forty, but – unlike in women – in men this process is not sudden. Osteoblast activity gradually decreases, and lifespan becomes shorter, leading as a consequence to the **intensification** of bone resorption. Epidemiological studies indicate that life-long risk of fractures for 50-year-old men is 13%, and increases to 25% for men at the age of 80. An important part in maintaining proper bone density is played by androgens, and especially testosterone. Age-related hypogonadism observed in some men favors a decline in bone density. The role of estrogens is not **negligible**, either. Available results show that men with decreased estrogen levels have reduced bone density. According to the guidelines of The Endocrine Society from 2012, all men over 70 should undergo densitometry. As for men between 50 and 69 years of age, densitometry is recommended if there are additional risk factors for fractures (*Głuszeko: Med Prakt.*, 2016, 5, 52–56). It is also suggested that so called fracture risk calculators (for example, the Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) should be used in men with great cautiousness due to possible overdiagnosis of osteoporosis, and thus unnecessary treatment. Aside from calcium supplements and vitamin D3, agents employed in the therapy are **bisphosphonates**, and in justified cases also **teriparatide** and **denosumab**. **Additional treatment** for men with age-related hypogonadism is testosterone, however its influence on the risk of fractures remains unknown.

*Anna Rudnicka, Evdochia Adoamnei, Carrie Nielson, José A. Noguera-Velasco, Jaime Mendiola, Alberto M. Torres-Cantero*

### **ASSOCIATIONS BETWEEN VITAMIN D SERUM LEVELS AND MALE REPRODUCTIVE PARAMETERS**

Department of Public Health Sciences, University of Murcia School of Medicine, Espinardo (Murcia), Spain; e-mail: anna.rudnicka@um.es

We have previously reported that semen quality has declined drastically in recent decades. In other populations, low serum vitamin D has been associated with low sperm motility (other parameters?). To assess the association between vitamin D [25(OH)D<sub>2+3</sub>] serum levels and semen quality and reproductive hormone levels in healthy young men.

Cross-sectional study of 204 male university students (18-23 years old) recruited between 2010 and 2011 in Murcia Region (Spain). All men provided samples for routine semen analysis (semen volume, sperm count, motility and morphology) and blood for measurements of reproductive hormones and total vitamin D [25(OH)D<sub>2+3</sub>]. Serum total 25(OH)D results were categorized into insufficiency (<50 nmol), sufficiency (50–75 nmol/l), and higher vitamin D status (>75 nmol/l). Relationships between total 25(OH)D categories and semen quality parameters were examined using linear regression, adjusting for BMI, season, age, current smoking status and technical covariates (e.g., abstinence time).

The semen parameters for all men were within normal ranges. Only 2 men (1%) were vitamin D deficient (<25 nmol/l); 18% were insufficient (<50 nmol/l). There were no associations between total 25(OH)D serum levels and any semen parameters (all p >0.15) in crude or adjusted models.

Among young men with normal semen parameters and predominantly sufficient serum 25(OH)D, there was no evidence for an association. It remains to be determined whether low semen quality may be improved by increasing 25(OH)D status. Further investigations are needed in order to confirm and expand these findings.

Funded by the European Union under grant agreement 675526-REP-BIOTECH – H2020-MSCA-Innovative Training Networks-2015

### *Shannen Keyser<sup>1\*</sup>, Liana Maree<sup>1</sup>, Gerhard van der Horst<sup>1</sup>* **A MODEL TO STUDY POOR AND GOOD SPERM FUNCTIONALITY OF THE SAME PATIENT USING DIFFERENTIAL CENTRIFUGATION AND CASA**

<sup>1</sup>Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, South Africa; \*e-mail: 3263105@myuwc.ac.za

One in four couples in developing countries is affected by infertility. Male factor infertility is of importance due to

the increase in prevalence and lack of scientific knowledge in the treatment of these patients. Semen analysis is the primary diagnostic test in artificial reproductive technology (ART). Approximately 15% of the presumed cases do not reveal obvious abnormalities, thereby conveying the importance of sperm functional tests. Furthermore, human semen is comprised of a heterogeneous cell population with different degrees of maturation, as well as variation in functional quality and fertilizing ability. Separation of such sperm sub-populations can result in a considerable improvement in the quality of recovered spermatozoa and may provide a model to study good and poor sperm quality of the same patient. The aim of the study was to determine and compare the functional and morphological characteristics of two sperm sub-populations found within the same human semen samples.

Healthy donor semen samples (n = 20) were assessed according to basic semen analysis and further separated into two sub-populations via AllGrad density gradient centrifugation. Both sub-populations of spermatozoa were then used for sperm functional testing, including evaluation of hyperactivation with the use of hyperactivating media (2µm procaine, 5µm caffeine, capacitating media and non-capacitating media), in combination with Computer Aided Sperm Analysis (CASA)(SCA, Microptic SL, Barcelona) measuring sperm motility percentages, sperm kinematics, sperm morphology (SpermBlue® stain), vitality (eosin-nigrosin stain), acrosome reaction induced with calcium-ionophore, presence of reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential.

The good sperm fractions were observed to be significantly better than the poor sperm fractions in sperm vitality, acrosome reaction, reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, sperm motility and kinematics and hyperactivation ( $p < 0.05$ ).

These observations assist in our understanding of sperm sub-populations and hopefully the application as diagnostic tools in ART, and further broaden the potential treatment techniques and sperm isolation procedures for infertile men.

*Jolanta Słowikowska-Hilczer*<sup>1</sup>, *Maria Szarras-Czapnik*<sup>2</sup>  
**FERTILITY IN PATIENTS WITH DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT**

<sup>1</sup>Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Lodz; <sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Poland; e-mail: jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Compatibility of genetic, gonadal, genital, somatic and mental sex is required for proper sexual development. If there is no compatibility, disorders of sex development (DSD) appear.

DSD are usually observed in the form of excessive masculinization in people with the female genetic sex, such as congenital adrenal hyperplasia (CAH), or

inadequate masculinization in men with the male genetic sex i.e. in testicular dysgenesis, testosterone or dihydrotestosterone biosynthesis disorders or androgen insensitivity. The clinical picture is variable and its severity depends on the patient's age (*Rey et al.: Best Pract Res Endocrinol Metab.*, 2011, 25, 221-238).

Medical management in such cases encounters many problems, which largely result from insufficient knowledge of the pathophysiology of these disorders. The main difficulties encountered by the diagnostic and therapeutic team are: determination of gender, anticipation of gender identity, gonadal hormonal function and fertility, as well as the decision to undertake surgical procedures involving genitals and gonads. Therapeutic management is still causing many controversies, among others because people with DSD often have gonads removed due to the high risk of germ cell neoplasia after puberty, thus they are deprived of the chance of having biological offspring.

In the years 2013–2016 European studies dsd-LIFE on the long-term results of surgical and hormonal treatment and psychological support were conducted. The study involved 1040 patients with different causes of DSD. Fertility of these people was investigated among others. It has been shown that most people with DSD are irreversibly infertile (*Slowikowska-Hilczer et al.: Fertil Steril.*, 2017, pii:S0015-0282(17)31708-9). However, some DSD do not rule out having children. CAH causes severe hormonal disturbances, which lowers fertility, but with proper hormonal therapy and fertility support, the pregnancy rate in these women is similar to that of healthy women. Infertile are patients with 46, XY and complete androgen insensitivity and complete gonadal dysgenesis, and men with karyotype 46, XX. This is not the case for partial androgen insensitivity or partial gonadal dysgenesis, where fertility maybe possible. In these cases testicular structure may contain spermatogenic cells, and even single spermatozoa in adulthood that can be used for fertilization by the assisted reproductive technologies. Recommendations for therapeutic treatment in people with DSD are developed due to the results of the dsd-LIFE program.

This project was supported by European Union 7<sup>th</sup> Framework Program no 305373 and Polish Ministry of Science and Higher Education, Grant no 2922/7.PR/2013/2

*Jerzy Starzyk*  
**DELAYED PUBERTY IN BOYS**

Pediatric and Adolescent Endocrinology Department, Chair of Pediatrics, Medical College, Jagiellonian University, Cracow, Poland; e-mail: jertzstarzyk@cm-uj.krakow.pl

Transient hypogonadism resulting from Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP) is the most frequent hypogonadism type in boys. Permanent hypogonadism

caused by either hypothalamo-pituitary impairments (secondary) or by primary testes failure (primary) or by impairment of both these structures simultaneously (combined) appears less frequently. Sexual disorders as well as other non-specific signs may indicate some particular types of hypogonadism. Gonadal dysgenesis is manifested in newborns with disorders of external genitalia development (46,XY DSD) whilst congenital combined pituitary hormone deficiency (CPHD) may manifest with micropenis, microorchidism, cryptorchidism which may be accompanied by hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. Growth inhibition, neurological and ophthalmological signs as well as diabetes insipidus observed in children may be caused by congenital or combined CPHD and are not accompanied by sexual disorders in this period. In adolescents, all disorders leading to hypogonadism are manifested with no increase in testes volume (>4 mL) at the age of  $\geq 14$  years or with no progression of sexual development within the 4.5 year period from the beginning of puberty. The diagnosis of infant hypogonadism is confirmed when the infant is presented with decreased basal levels of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone, antimüllerian hormone (AMH) and inhibin B. In childhood, hypogonadism is diagnosed on the basis of decreased basal AMH and Inhibin B level. In adolescents, primary hypogonadism is proved by an increased basal level of FSH whilst secondary hypogonadism when LH response after gonadotropin-releasing hormone GnRH stimulation is too low. Low level of inhibin B is typical of combined hypogonadism and may also be useful in differentiation between permanent and transient hypogonadism in CDGP. In secondary hypogonadism magnetic resonance of hypothalamo-pituitary region should be performed whilst in primary hypogonadism, karyotyping and gonad ultrasonography examination are recommended. Surgical treatment is limited to the suprasellar tumors producing local signs, whereas radio- and chemotherapy is the first line therapy in germ cell tumors and optic chiasm glioma. No surgery is recommended in case of tumors caused either by Prop-1 or LHX3 gene mutations. In order to treat micropenis in newborns a few months course treatment with either testosterone or LH and FSH as well as topical dihydrotestosterone is recommended. In secondary hypogonadism the treatment may be started with either recombinant gonadotropins or testosterone.

*Piotr Paweł Świniarski*

### **PENILE RECONSTRUCTION AFTER ONCOLOGICAL SURGERY, TRAUMA AMPUTATIONS AND IN INCOMPLETE GENITALIA DEVELOPMENT**

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

A normally developed and functioning penis is a very important aspect of male physical and mental well being and health. Genitalia with congenital abnormalities or acquired abnormalities following oncological treatments or trauma (traffic accidents, intentional injuries) may cause sexual dysfunction, frustration and depression which could result in mental health disorders.

Penile reconstruction may be surgically challenging. The creation of a neophallus should achieve 3 objectives: cosmetically similar appearance to a normal penis, allow the man to engage in sexual intercourse and allow him to void while standing. To gain these goals, the neophallus must have an internal neourethra, and be of sufficient size to allow subsequent placement of a penile prosthesis to allow sexual intercourse. The best effect may be obtained by using skin flaps for penile reconstruction and skin flap or buccal mucosa grafts for urethral reconstruction. Skin flaps may be a rotational flap from the lower abdomen, pubis or groin skin, blood supply then relies vessels from the part of flap not mobilised. Pedicle skin flaps are usually taken from thigh; the blood supply relies on a vessel pedicle. The length and mobility allows transfer of the flap from the thigh to pubis. Free skin flaps are raised from any part of the body, which allows to the surgeon to obtain a sufficient amount of skin with a long vascular bundle. Tubularised skin flaps are sutured to the pubic skin and the neurovascular bundle is microsurgically anastomosed with local arteries, veins and nerves. The flaps most frequently used for penile reconstruction are skin flaps from the lower abdomen, forearm, thigh and latissimus dorsi musculocutaneous flap. The final choice depends on the patient's preference, local anatomical circumstances, and surgical experience and preference. A penile prosthesis is usually inserted following recovery from the phalloplasty and resolution of post-operative complication.

Penile reconstruction is a difficult and long procedure with a high risk of complications. However it is feasible and gives a hope for obtaining a fully functional phallus.

*Michał Witt*

### **CILIA AND FLAGELLA – BIOLOGICAL DIVERSITY IN GENETIC UNITY**

Department of Molecular and Clinical Genetics, Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, Poland; e-mail: michal.witt@igcz.poznan.pl

More than 30 different genes are known to play a role in the primary ciliary dyskinesia (PCD) inheritance. The clinical phenotype of PCD results entirely from the kinetic dysfunction of the cilia. The most important of the PCD genes are genes of outer and inner dynein arms: DNAH5, DNAI1, DNAI2. Radial spokes proteins (RSPH1, RSPH4A, RSPH9) or nexin bridges (CCDC39, CCDC40, CCDC164, CCDC65) are also important. The number of



mutations in individual genes varies in different populations. In the Polish population, *SPAG1* gene mutations are relatively common. Mutations of different genes affect the ciliary structure in a variety of ways. For example, damage to outer dynein arms is caused by 50% mutations in the *DNAH5* gene and 10% by *DNAI1* mutations; 10% of outer and inner dynein arms lesions is caused by *SPAG1* mutations; *CCDC40* and *CCDC39* mutations together cause 70% disruption of microtubules with loss of inner dynein arms. Because spermatozoa is an analogous structure to the cellular cilia, similar genetic changes cause flagella defects, affecting their biological functionality.

*Jan Karol Wolski*

### **SPERM RETRIEVAL FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**

“nOvum” Medical Center; Center of Oncology-Institute Maria Skłodowska-Curie, Department of Urology, Warsaw, Poland; e-mail: jkwolski@op.pl

According to application in treatment of infertility ART (assisted reproductive technologies), mainly IVF (in vitro fertilization), one of the most important tasks of the andrology has become man's generative cell retrieval intended for use in protocols IUI (intrauterine insemination) and IVF. In cases of reduced sperm parameters pharmacotherapy (stimulation of spermatogenesis, the treatment of urogenital infections, immunomodulation) and surgery (operation of varicocele, inguinal hernia, testicular hydrocele, excision of atrophic gonad) can improve the potential of fertility in men. But, aspermia and azoospermia requires operative methods of sperm retrieval. In the case of aejaculation (after spine injury, congenital malformations, abdominal and pelvic surgery neurological disorders, diabetic neuropathy) penile vibrostimulation or electroejaculation are useful methods. In retrograde ejaculation alkalization of urine and bladder catheterization after masturbation can obtain sperm even for IUI. Azoospermia (Non-Obstructive 60% / Obstructive 40%) requires surgical techniques. Before the biopsy, genetic tests are necessary: karyotype, CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene mutation, AZF (azoospermia factor) deletions because up to 20% of azoospermic men have genetic abnormalities. Types of testicular biopsy: 1. Open (surgical) classic TESE (testicular sperm extraction), microscopic m-TESE (microdissection-TESE); microsurgical MVAS (microsurgical vasal sperm aspiration); MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration); 2. Percutaneous (minimal invasive techniques): PVAS (percutaneous vasal sperm aspiration), PESA (percutaneous epididymal sperm aspiration); TeFNA (testicular, fine needle aspiration) gives only cytological evaluation; TESA (testicular sperm aspiration) shows precise architecture of testicular tissue. Specimen

evaluation by Johnsen score (Johnsen: Hormones, 1970, 1, 2–25) is done and include analysis of oncological aspects as well according to high risk of cancer (10–20 times) in azoospermic men (Olesen: Fertil Steril. 2017, 107, 74–82). Cryoprotection of testicular tissue should be done. M-TESE is recommended by European Association of Urology (EAU, 2017).

*Birute Zilaitiene, Jonas Ceponis, Lina Lasaitė*

### **LATE ONSET MALE HYPOGONADISM: BENEFITS AND RISKS OF TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY**

Department of Endocrinology and Institute of Endocrinology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania; e-mail: birute.zilaitiene@lsmuni.lt

Male hypogonadism is a clinical syndrome caused by testosterone (T) deficiency which adversely affect multiple organ function and quality of life. Late onset male hypogonadism (LOH) is consequence of the aging process, related to hypothalamic pituitary function and Leydig cell function deterioration.

Diagnosis of T deficiency is based on clinical manifestation along with T levels below the laboratory range. T deficiency should be suspected in numerous of chronic conditions. The pilot study in Lithuania demonstrated that 63 percent of type 2 diabetes inpatients has morning T concentration below 12nmol/l and in 37 percent of cases this concentration is below 8nmol/l (*Zilaitiene et al.*: 2017, unpublished).

Regular monitoring of the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy (TRT) is essential especially during the first year of treatment. The confirmed benefits of TRT are improvement of libido and erectile function, increase of hematocrit, positive effect on skeletal muscles, improvement in congestive heart failure (*Tyagi*: Rev Urol., 2017, 19, 1, 16–24). But there are evidences of the following risks: increased risk of polycythemia and thromboembolic cardiovascular events; marginal increase in prostate volume and prostate specific antigen (PSA) level; recurrence and rapid progression of high risk prostate cancer and potential exacerbation of subclinical residual prostate cancer; impairment of spermatogenesis. When TRT is initiated T concentration, hematocrit, PSA should be checked at baseline, at three, six months and then annually following onset of treatment, a digital rectal examination – at baseline, at six months and then annually (*Morales et al.*: CMAJ, 2015, 8, 187, 1369–1377).

It is still unclear if TRT has positive effect on mood and cognitive function. Our recently published study demonstrated beneficial effect in cognitive functioning, but not in emotional state and quality of life in hypogonadal men after two-year testosterone replacement therapy (*Lasaitė et al.*: Andrologia, 2017, 49, 1–10). Also

data regarding cardiovascular risks and prostate health during TRT is still lacking.

So, TRT is safe and effective method to improve T deficiency symptoms in men, but should be avoided in cases

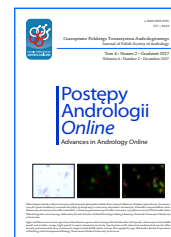
of erythrocytosis, severe untreated obstructive sleep apnoe, severe congestive heart failure and in patients with suspected prostate or male breast malignancy.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## ANDROLOGIA KLINICZNA – SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU SZKOLENIA W RAMACH EUROPEJSKIEJ AKADEMII ANDROLOGII

### CLINICAL ANDROLOGY – REPORT FROM EUROPEAN ACADEMY OF ANDROLOGY EDUCATIONAL COURSE ON ANDROLOGY

Convention Center Sportoase Lueven, Belgium 18.01–19.01.2018  
[www.eaacourse.com/programme](http://www.eaacourse.com/programme)

#### Artur Pietrusa

Specjalista urolog *Fellow of the European Board of Urology (FEBU)*

Poradnia Urologiczna, Centrum Medyczne GeoMedical w Katowicach, ul. Wita Stwosza 41, 40-042 Katowice

Gospodarzem kursu z andrologii klinicznej, który odbył się w Lueven (Belgia), w ramach Europejskiej Akademii Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) pod patronatem Europejskiego Towarzystwa Andrologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*), byli profesorowie ośrodków uniwersyteckich z Brukseli, Ghent i Lueven. Pierwszy dzień kursu poświęcono aspektom diagnozy, leczenia i prewencji męskiej niepłodności. Z kolei drugi dzień kursu dotyczył diagnostyki i leczenia zaburzeń seksualnych i hipogonadyzmu.

Prof. Dr J. Gerris rozpoczął swój wykład przypomnieniem postaci prof. Roberta Schoysmana – pioniera procedury *in vitro* (1981 r.). Następnie dokonał przeglądu metod diagnostycznych męskiej niepłodności. Ponadto zwrócił uwagę na wysoką częstość występowania zaburzeń kariotypu w grupie mężczyzn niepłodnych (19%). Podkreślił, że 13% zaburzeń związanych było z mikrodelecją w rejonie AZF (ang. *azoospermia factor*), zlokalizowanym w długim ramieniu chromosomu Y. Częstość występowania mikrodelecji w obszarze AZFa, AZFb, AZFbc i AZFc wynosiła odpowiednio 2%, 13%, 10% i 75% przypadków. U pacjentów z nieobturacyjną azoospermią (NOA, ang. *nonobstructive azoospermia*), u których zaleca się pobranie plemników z jądra (TESE, ang. *testicular sperm extraction*) najlepsze efekty zapłodnienia *in vitro* można otrzymać w grupie mężczyzn z mikrodelecją

w rejonie AZFc. Kolejny wykładowca prof. W. Ombelet omówił wpływ stylu życia, wieku i czynników środowiskowych na płodność męską. Szczególną uwagę zwrócił na niekorzystne działanie powszechnie występujących w środowisku człowieka związków naśladujących działanie hormonów (EDC, ang. *endocrine disrupting chemicals*), np. ołów, kadm i szereg syntetycznych estrogenów, w tym pestycydy.

Dr M. Datillo zdecydowanie podkreślił, że jakość nasienia zależy od procesów energetycznych zachodzących w mitochondriach plemników. Zmniejszenie bowiem mitochondrialnego utleniania substratów prowadzi do upośledzenia procesu fosforylacji oksydacyjnej i w konsekwencji do zmniejszenia poziomu ATP. Przyczyna tego zjawiska może być związana z ilością białek i aktywnością enzymatyczną, które decydują o procesach oksydoredukcyjnych mitochondriów. Zwrócił uwagę także na rolę mitochondrialnego glutationu (GSH) uczestniczącego w utrzymaniu równowagi pro- i antyoksydacyjnej.

Prof. A. Mahmud przedstawił farmakologiczne możliwości leczenia męskiej niepłodności. Odniósł się do terapii antyestrogenami, która może przynieść dobre efekty endokrynologiczne u pacjentów z idiopatyczną oligoastenoazoospermią. Niemniej jednak brakuje dowodów na wzrost odsetka ciąż u partnerek mężczyzn, u których zastosowano tę terapię. W grupie pacjentów leczonych

niesteroidowym inhibitorem aromatazy cytochromu P450 – letrozolem obserwuje się poprawę jakości nasienia. Zaleca się dalsze badania. Skuteczność tego farmakoterapeutyku stwierdza się w przypadku zastosowania 2,5 mg letrozolu dziennie u pacjentów z NOA lub kryptozoospermią.

Następny wykład, wygłoszony przez Dr G. Dohle, dotyczył NOA i obturacyjnej azoospermii (OA, ang. *obstructive azoospermia*). Wykładowca przedstawił preferowane przez siebie metody chirurgii dróg wyprowadzających nasienie, sposoby biopsji jąder oraz zabiegi naprawcze po wazektomii. Kolejny wykład Dr G. Devrient był poświęcony suplementowi diety o nazwie Nutriphyt, którego jest producentem. Wykładowca podkreślił, że proponowany produkt korzystnie wpływa na jakość plemników. Poprawa ruchliwości męskich komórek rozrodczych to efekt działania kwasów omega 3, z kolei koenzym Q10, witaminy B6, B9, B12 i karnityna mają korzystny wpływ na poprawę funkcji ich mitochondriów.

Kolejnym ciekawym i jednocześnie ważnym zagadnieniem przedstawionym podczas kursu było enzymatyczne trawienie biopłatów z jąder u pacjentów z NOA. Dzięki tej metodzie skuteczność biopsji w pozyskaniu plemników może wzrosnąć z 34% do 54%. Podkreślono również istotną rolę pozyskiwania plemników z jąder (TESE) w osiągnięciu sukcesu rozrodczego. Przedstawiono dane, które dotyczyły aż 724 par, u których wykonano 826 TESE. Uzyskano aż 129 ciąż zakończonych 96 porodami.

Wykład Dr G. Dohle przedstawił częstość występowania wtórnych nowotworów w grupie 40 576 pacjentów po przebytych leczeniu raka jądra. W badanej grupie mężczyzn kolejny nowotwór wystąpił z częstością 1,5–4,0%, schorzenia serca dotyczyły 7,1% pacjentów, zespół metaboliczny 4% i hipercholesterolemia 80% (>40. r.ż.), niewydolność płuc 3% badanych, a wydolność nerek obniżała się o 30% u pacjentów po chemioterapii w przebiegu choroby pierwotnej. Ponadto Dr Dohle przedstawił konsekwencje radioterapii związane z niepłodnością. Były one następujące:

- wzrost uszkodzeń DNA chromatyny plemnikowej,
- nieodwracalna niepłodność dotyczyła 95% przypadków, u których zastosowano dawkę >15 Gy,
- azoospermia występowała u leczonych: u których zastosowano dawkę >2,5 Gy, po naświetlaniach miednicy małej z powodu mięsaka Ewinga i raka odbytu oraz naświetlaniach całego ciała w przebiegu choroby

Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*) i chłoniaka nieziarnicznego (ang. *non-Hodgkin lymphoma*),

- naświetlanie mózgu powodowało zaburzenia osi przysadka–podwzgórze.

Natomiast naświetlanie ww. okołoaortalnych nie miało wpływu na poziom folikulotropiny i lutropiny.

W kolejnym wykładzie kardiolog z Rotterdamu – Dr M. Dinkelman-Smit – ocenił ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w zaburzeniach erekcji. Zwrócił uwagę na istotne znaczenie wywiadu rodzinnego. Podkreślił, że czynnikiem ryzyka są choroby serca u ojca <55. r.ż. i matki <65. r.ż. Ponadto zwrócił uwagę na konieczność oznaczenie poziomu glukozy na czczo, kreatyniny i testosteronu (przed godziną 11 rano) oraz wykonanie profilu lipidowego.

Leczeniem zaburzeń erekcji zajmuje się Dr C. Reisman. Proponuje kombinację leczenia hipogonadyzmu z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase type 5*), jeśli poziom testosteronu obniża się <3–3,5 ng/mL. Efekt terapeutyczny może wystąpić w czasie 3–12 tygodni. Wykładowca omówił również przyczyny braku kontynuacji stosowania przez pacjentów inhibitorów PDE5. Zaproponował rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem dużych dawek leku, w celu szybkiego osiągnięcia efektu terapeutycznego, aby uniknąć efektu zniechęcenia ze strony pacjenta. Powinien on być poinformowany, że efekt działania leku zależy od stopnia i nasilenia zaburzeń erekcji, masy badanego, funkcji jego nerek i wątroby oraz stosowanych wcześniej leków. Kolejny prelegent omówił zastosowanie alprostadilu (prostaglandyny E1) u pacjentów niewrażliwych na standardowe leczenie.

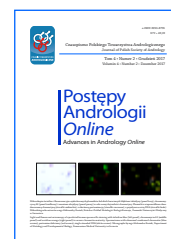
W trakcie kursu Prof. G.T Sjoen przedstawił istotne informacje dotyczące pacjentów z zaburzeniami identyfikacji płciowej oraz systemu konsultacji i ośrodków dydaktycznych dla pacjentów dążących do zmiany płci. Podkreślił, że w ostatnich 20 latach zwiększa się liczba osób z tymi zaburzeniami. Zwrócił uwagę na skutki uboczne hormonoterapii u pacjentów obu płci i na sposoby postępowania w takich przypadkach zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami. Ogromne zainteresowanie wzbudził projekt ENIGI (*European Network for the Investigation of Gender Incongruence*) realizowany w Amsterdamie, Florencji, Ghent i Hamburgu, w ramach którego pacjenci otrzymują pełną opiekę zgodnie z protokołem zmiany płci. Na zakończenie kursu został wygłoszony przez Prof. D. Vanderschueren wykład dotyczący hipogonadyzmu.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

#### Informacje ogólne

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

#### 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 transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

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

**Streszczenie** powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 250 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

## Tekst podstawowy

**Artykuł poglądowy** powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 70. 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 70. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

**Praca kazuistyczna** to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie

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

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

**Artykuł będący tłumaczeniem** publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 250 wyrazów).

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

**Piśmiennictwo** należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

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

1. *Semczuk M., Kurpisz M.* (red.): *Andrologia*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.*: *Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe*. W: *Andrologia*. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. *Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.*: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation

with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638

4. Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Postępy Androl Online. 2015, 2, 5–15. [przeglądany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

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

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

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

**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 wytluszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

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

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

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

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

## ■ Przesyłanie prac do Redakcji

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

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

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

## ■ Inne uwagi

Prace będą publikowane w kolejności otrzymania, 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.

## ■ General information

The journal “Advances in Andrology Online” is a periodical appearing every 6 months (half-yearly) in the electronic version. The journal publishes papers in the field of physiology and pathology of the male reproductive

system. Topics include both clinical issues (pathogenesis, diagnosis and treatment of disorders), as well as the experimental results. The journal accepts original papers, review articles and case reports. In addition there will be published letters to the editor, abstracts, and translations of English-language information about the

activities of the Polish Society of Andrology, announcements about scientific conferences and reports and summaries of presentations from congresses and conferences in Poland and abroad.

## Peer review process

Submitted manuscripts are initially examined by the Editorial Committee of the journal. The manuscripts that are incomplete or not prepared according to the rules below will be sent back to authors without further review. Other articles are registered and then sent to two independent reviewers for evaluation, maintaining the anonymity of authors and reviewers. The manuscript is accepted for publication on the basis of positive opinions of both reviewers. In case of disagreement, the Editorial Board asks the third reviewer for an opinion. The authors are obliged to refer to the reviewers' comments within three weeks of the receipt of the review. All correspondence with the authors is carried out via e-mail.

## Conflict of interest

Authors are obliged to disclose any financial arrangements between authors and a company, whose product has the significant impact on the submitted paper. This information will not be shared with the reviewers and will not affect the decision to publish the paper. After the manuscript is accepted information about the sources of financing should be placed in the footer on the first page of the manuscript.

## Copyright information

By submitting the manuscript electronically, along with illustrations and tables, the Author/ authors confirm that they automatically, free of charge, transfer to "Advances in Andrology Online" and the Polish Society of Andrology any copyright allowing publication and dissemination of the submitted materials, in all available forms and fields of exploitation, without territorial and language restrictions, if the materials are accepted for publication. Neither the manuscript as a whole, nor any part of it, will be published or disseminated elsewhere in any mechanical or electronic means without the written consent of the Editor-in-Chief.

## Privacy statement

The names and email addresses entered in the "Advances in Andrology Online" service will be used exclusively for publication purposes and will not be made available for any other purpose.

## Manuscript preparation

Submitted manuscripts may be written in Polish or English. All manuscripts related to the research involving human subjects or animal experimentation must be approved by the relevant Ethics Committee. Information about the consent of the relevant Ethics Committee to conduct the research and a statement that all subjects have given informed consent to participate in it, should be included in the chapter "Materials and methods" in every manuscript. The authors agree not to publish any personal details of presented patients, and in case of photographs enabling to identify the patient, there is always a written consent of the patient needed for the publication of his/her image.

**Numerical values and symbols** of all sizes should be given by the international system of units SI.

The manuscript should use 12-point **Times New Roman** font, while maintaining **1.5-point** line spacing and margins of 2.5 cm on each side. Pages should be numbered consecutively, starting with the title. The page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Keep the following **layout**: title page (separate page), abbreviations (separate page), abstract and keywords (up to 5) in Polish and English (separate page), body text, references, captions, figures and tables, illustrations.

**The title page** should contain: a degree, the name of the author (authors) and affiliation, email address, each authors' contact phone number (name of the author for correspondence should be stressed), article title and an abbreviated version of the title (in Polish and English) (40 characters with spaces).

**List of abbreviations** should be given in Polish and English in one paragraph, in alphabetical order, e.g.:

hESC – human embryonic stem cells; ROS – reactive oxygen species; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; etc. The abbreviations used in the main file for the first time should be given in full. Do not begin a sentence with an abbreviation.

The **abstract** should contain the most important information introducing the reader to the published topic and its conclusions (up to 250 words). Do not use abbreviations.

## Main file

**Review article** should include an overview of the subject published in the last 5–10 years (60%) and in the previous years (40%). The permissible number of references is 70. In the manuscript authors should conclude their own thoughts, opinions and conclusions, and the relevant information should be presented in the form of diagrams, tables and figures. Moreover the article may be enriched with the results of author's own research. Number of pages of the manuscript, including tables and figures, should not be more than 20.

**Original research papers** should include a description of authors' own clinical or experimental studies.



It should consist of subsections such as: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Summary. The permissible number of references is 70. The number of pages of the manuscript, including tables and figures should not be more than 20.

**Case report** is a short form of publication that presents interesting clinical cases and discussion based on clinician's practice own experience and experience of other authors. The abstract should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables should be reduced to 2–3 and references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

Communication article is a short original paper containing preliminary but important results. In this type of publications summary should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables is reduced to 2–3, references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

**Article which is the translation of English language publication** should concern the most recent and significant items in the English-speaking literature. It should be accompanied by a consent of the editor-in-chief of the journal in which the article was published and the authors of the translation of the article. The summary of the article should include content which is important to provide for Polish readers (up to 250 words).

**Letter to the Editor** is a form of expressing one's opinion, which is at the same time a voice in the discussion on contemporary phenomena in the world of medicine and science. The permissible number of pages of the manuscript is no more than 3.

**References** should be given in the alphabetical order, not by entering the serial numbers. Each reference shall be entered on a new line. Please provide the name of the author (s) in italics with initials, after which there is the dot. If there are up to six authors, please cite all. Above this number the first six authors should be given with a note et al. The titles of journals should be abbreviated in accordance with the Index Medicus (Medline).

Here are examples of how to cite the book: 1) as a whole, 2) a fragment of a specific chapter, together with the page numbers, 3) the original scientific paper, 4) original scientific paper in the electronic journal (data viewing and URL) and 5) website (page name – the source material, the URL and date of entry to the site):

1. *Semczuk M., Kurpisz M.* (ed.): *Andrologia*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.*: Pęcherzyki nasiennne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. In: *Andrologia*. Ed. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.

3. *Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. et al.*: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. *Arch Ital Urol Androl.* 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
4. *Walczak-Jędrzejowska R.*: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. *Postępy Androl Online.* 2015, 2, 5–15. [viewed: 07.10.2015]. Available: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, date of entry: 07.10.2015

References quoted in the text should be given alphabetically **in parentheses, listing the first author and giving the year of publication**, for example. (*Bungum et al.*, 2011; *Cheng et al.*, 2011). The names of the authors of articles entered in the text should be written in italics, for example. “According to *Bungum et al.* (2011) to enter a specific algorithm for the treatment of male infertility, depending on the standard seminological parameters and the results obtained on the basis of a test using Acridine Orange revealing abnormal chromatin condensation in sperm (SCSA)...”

**Illustrative material** includes figures (graphs, diagrams, pictures, outlines) and tables provided with the titles and captions. In the case of figures both the title and description should be placed under the drawings, in the case of tables above the tables. The title of the table should be bolded. Captions of figures and tables and their titles, as well as inside information on figures and in tables should be given in Polish and English (for work in Polish). Figures and tables should be numbered consecutively according to the order in which they are mentioned in the text. Figures and tables should be provided separately (Arabic numbers). Shortcut *Fig.* (in italics) is entered in the caption under the figures, while the title of the table does not use a shortcut *Tab.* but *Table*. We do not use in the main text abbreviations *fig.* or *tab.*, but *the figure* or *table*.

Photomicrographs should have internal microscopic scale and used symbols, arrows, or letters must be clearly visible against the background. Capability of photomicrographs resolution should not be less than 300 dpi. Characters used to describe the given figure should be harmonized throughout the article.

Symbols and abbreviations used in figures and tables should be explained in the description of figures and tables, regardless of their development in the main text. **Note:** the individual figures or figures made from several images, charts, graphs or diagrams should be integrated with internal markings.

**Size of figures and tables:** the width of figures and tables should be 17.3 cm or 8.3 cm, and their length

should not exceed 24.5 cm. The text will be set in two columns, and therefore the width of figures and tables should not exceed the width of one or two columns, in turn it can be of any length, but not more than the length of the column; the size of the surface of the printed page A4 will amount to 24.7 cm / 17.5 cm.

## ■ Sending the manuscript to the editorial office

The manuscripts should be sent electronically to the editor-in-chief's email address:

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

Main text, writings and signatures of figures and tables should be placed in a single file (Word), and each figure (CDR, TIF, JPG format) and tables (Word) in separate files. The title of the file containing the text of the manuscript should contain the name of the author for correspondence, and the first words of the article's title.

The titles of the files containing figures and tables, next to the author's name, should include the numbers of figures and tables.

The manuscript must be accompanied by a statement that among other things work has not been published or directed for publication in another journal, it has been approved by all co-authors (**signatures of all the authors are required**), and that all funding sources have been disclosed (statement available on the website: <http://www.postepyandrologii.pl>).

## ■ Other comments

Papers will be published in the order they are received, but the Editorial Board reserves the right to change the content of the printed number. In addition, it reserves the right to make stylistic corrections and those concerning nomenclature and abbreviations used without the consent of the author.

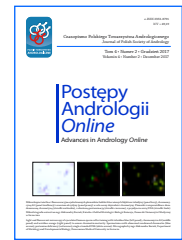


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



## RECENZENCI PRAC OPUBLIKOWANYCH W 2017 R. REVIEWERS IN 2017

Dariusz Gączarzewicz  
Monika Frączek  
Piotr Jędrzejczak  
Marcin Matuszewski  
Agnieszka Kolasa  
Dorota Koziarska  
Mariola Marchlewicz  
Katarzyna Marchlewska  
Małgorzata Piasecka  
Waldemar Różański  
Renata Walczak-Jędrzejowska



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

## Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*

<http://www.postepyandrologii.pl>

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

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

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





Journal of Polish Society of Andrology

## Advances in Andrology *Online*

<http://www.postepyandrologii.pl>

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

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

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

