



e-ISSN 2353-8791

ICV (2021) = 68,56

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 9 • Numer 2 (Suplement 1) • Grudzień 2022
Volumin 9 • Number 2 (Supplement 1) • December 2022

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*

KONFERENCJA
POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO
POZNAŃ, 18–19.11.2022

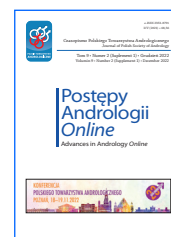




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

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

Zastępca redaktora naczelnego:

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

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

Sekretarz redakcji:

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

Skarbnik redakcji:

prof. dr hab. n. med. *Artur Wdowiak*, Lublin

Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublindr n. med. **Leszek Bergier**, Krakówprof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Krakówprof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, BiałystokProf., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, SwedenPhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, SwedenProf., 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**, Warszawaprof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznańprof. dr hab. n. med. **Małgorzata Kotwicka**, Poznańdr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszczprof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódźprof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecindr hab. n. med., prof. UMK **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszczprof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, WrocławMD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódźdr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawadr n. med. **Renata Walczak-Jędrzejowska**, Łódźlek. **Jan Karol Wolski**, Warszawa

Adres redakcji:

Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

*Waldemar Jachimczak**Małgorzata Piasecka**Kamil Gill*

Korekta języka polskiego:

*Małgorzata Piasecka**Kamil Gill*

Korekta języka angielskiego:

*Małgorzata Piasecka**Kamil Gill*

Skład i łamanie:

Waldemar Jachimczak

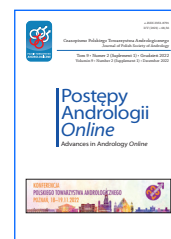


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 23. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING
OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY –
23rd DAY OF ANDROLOGY

Poznań, 18–19.11.2022; www.pta2022.bok-ump.pl

Komitet organizacyjny/Organizing committee

Przewodniczący: *prof. Piotr Jędrzejczak, prof. Małgorzata Kotwicka*

Sekretarz: *dr n. med. Anna Berger*

Członkowie: *dr Izabela Skibińska*
lek. med. Agnieszka Mrozikiewicz
dr Magdalena Jendraszak

Komitet naukowy/Scientific committee

Przewodniczący: *prof. Piotr Jędrzejczak*

Wiceprzewodniczący: *dr Szymon Bakalczuk, prof. Małgorzata Kotwicka, prof. Jolanta Słowikowska-Hilczner*

Członkowie: *prof. Grzegorz Jakiel*
prof. Roman Kotzbach
prof. Grzegorz Ludwikowski
prof. Marek Mędraś
prof. Maria Laszczyńska
dr hab. Sławomir Marszałek
prof. Małgorzata Piasecka
dr Aleksandra Robacha
dr hab. Renata Walczak-Jędrzejowska
prof. Artur Wdowiak
dr Jan Karol Wolski

Miejsce obrad/Symposium venue

Novotel Poznań Centrum, pl. Andersa 1, 61-898 Poznań

PROGRAM

Czwartek, 17.11.2022

- 15.30 Rejestracja uczestników egzaminu
- 16.00–17.30 Egzamin do Certyfikatu PTA z andrologii klinicznej
- 18.00 Zebranie Zarządu Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Piątek, 18.11.2022

- 08.30–17.00 Rejestracja uczestników
- 09.30–09.45 **ROZPOCZĘCIE KONFERENCJI**
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego i Naukowego – prof. Piotr Jędrzejczak
Prorektor Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu – prof. Małgorzata Kotwicka
Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – dr Szymon Bakalczuk
- Wręczenie Nagrody im. Prof. Michała Bokińca**
dr Szymon Bakalczuk
- 09.45–10.00 **Wykład laureata**
Alterations in fecal short chain fatty acids (SCFAs) and branched short-chain fatty acids (BCFAs) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and metabolic syndrome (MetS)
dr Weronika Ratajczak
- 10.00–11.40 **SESJA 1 – z udziałem zagranicznych gości**
moderatorzy: prof. Jolanta Słowikowska-Hilczner, prof. Aleksander Giwercman, prof. Grzegorz Jakiel
- 10.00–10.20 **Extra gonadal effects of follicle stimulating hormone in males**
prof. Yvonne Lundberg-Giwercman
- 10.25–10.45 **Sperm DNA Fragmentation Index – impact on risk of pre-eclampsia and health of the children**
prof. Aleksander Giwercman
- 10.50–11.10 **Co nowego o raku jądra powinniśmy wiedzieć?**
prof. Ewa Rajpert de Meyts
- 11.15–11.35 **Semen examination – a tool to understand the functions of the male reproductive organs**
prof. Lars Bjorn Dahl
- 11.40–12.10 **Przerwa kawowa**
- 12.10–13.50 **SESJA 2 – Endokrynologia**
moderatorzy: prof. Katarzyna Ziemnicka, prof. Marek Mędraś, prof. Michał Rabijewski
- 12.10–12.30 **Defekty genetyczne układu podwzgórze–przysadka a hipogonadyzm u mężczyzn**
prof. Katarzyna Ziemnicka
- 12.35–12.55 **Czynnościowy hipogonadyzm u mężczyzn – czy masa ciała ma znaczenie?**
dr Małgorzata Kałużna
- 13.00–13.20 **Czy istnieje męski ekwiwalent PCOS?**
dr hab. Nadia Sawicka-Gutaj
- 13.25–13.45 **Refleksje o stężeniu testosteronu u mężczyzn i kobiet**
prof. Marek Mędraś
- 13.50–14.50 **LUNCH**

14.50–16.30	SESJA 3 – Andrologia a nauki pokrewne <i>moderatorzy: prof. Piotr Jędrzejczak, prof. Grzegorz Ludwikowski, prof. Artur Wdowiak</i>
14.50–15.10	Znaczenie współpracy ginekologa, androloga i genetyka klinicznego w procesie diagnostycznym par z niepowodzeniami rozrodu <i>dr Karolina Matuszewska</i>
15.15–15.35	Andrologia widziana oczyma medyka sądowego <i>dr Krzysztof Kordel</i>
15.40–16.00	Gender Dysphoria – problem medyczny czy psychologiczny <i>prof. Maria Beisert</i>
16.05–16.25	Postępowanie fizjoterapeutyczne i osteopatyczne w czynnościowych mięśniowo-powięziowych zaburzeniach dna miednicy u mężczyzn <i>dr hab. Sławomir Marszałek</i>
16.30–16.50	Przerwa kawowa
16.50–18.05	SESJA 4 – Infekcja wirusem SARS-CoV-2, co wiemy dzisiaj? <i>moderatorzy: prof. Małgorzata Kotwicka, prof. Maciej Kurpisz, dr Szymon Bakalczuk</i>
16.50–17.10	Infekcja SARS-CoV-2 w męskim układzie rozrodczym – obecny stan wiedzy <i>prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer</i>
17.15–17.35	Konwencjonalne i niekonwencjonalne parametry nasienia u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 <i>prof. Monika Frączek</i>
17.40–18.00	Szczepionka przeciw COVID-19 a płodność – fakty i mity <i>prof. Maciej Kurpisz</i>
20.00	Uroczysta kolacja (dla chętnych, płatna dodatkowo)

Sobota, 19.11.2022

08.30–10.05	SESJA 5 – Niepłodność męska – diagnostyka i terapia I <i>moderatorzy: prof. Grzegorz Jakiel, prof. Piotr Jędrzejczak, dr Jan Karol Wolski</i>
08.30–08.45	Stymulacja spermatogenezy przed biopsją jąder u pacjentów z azoospermią <i>dr Jan Karol Wolski</i>
08.50–09.05	Co najbardziej szkodzi płodności mężczyźni? <i>prof. Piotr Jędrzejczak, dr Anna Berger</i>
09.10–09.25	Co nowego w badaniu nasienia. Rekomendacje WHO 2021 <i>dr hab. Renata Walczak-Jędrzejowska</i>
09.30–09.50	Kliniczna interpretacja wyników USG w diagnostyce niepłodności męskiej <i>prof. Grzegorz Jakiel</i>
09.55–10.15	Przerwa kawowa
10.15–11.40	SESJA 5 – Niepłodność męska – diagnostyka i terapia II <i>moderatorzy: dr Szymon Bakalczuk, prof. Roman Kotzbach, prof. Artur Wdowiak</i>
10.15–10.35	Wpływ czynnika męskiego na poronienia <i>dr Szymon Bakalczuk, dr Izabela Dymanowska-Dyjak, Pola Bakalczuk</i>
10.40–11.00	Wskazania do zabiegu inseminacji domacicznej <i>prof. Artur Wdowiak</i>

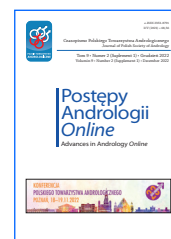
11.05–11.25	Czy leczenie gonadotropinami u pacjentów z niepłodnością i hipogonadyzmem hipergonadotropowym ma sens? <i>prof. Michał Rabijewski</i>
11.30–11.40	Skręt jądra: jego wpływ na autoimmunizację, oś przysadkowo-jądrową i korelację z pierwotną dysfunkcją gonad u chłopców <i>dr Paweł Osemlak, lek. med. Konrad Miszczuk, dr Grzegorz Jędrzejewski, prof. Paweł Nachulewicz, prof. Iwona Beń-Skowronek, mgr Agnieszka Brzozowska</i>
11.40–12.00	Przerwa kawowa
12.00–13.45	SESJA 6 – Andrologia w badaniach podstawowych i eksperymentalnych <i>moderatorzy: prof. Barbara Bilińska, prof. Maria Laszczyńska, prof. Małgorzata Piasecka</i>
12.00–12.15	Analiza ekspresji PELP1 i SRC w męskim układzie rozrodczym <i>prof. Małgorzata Kotwicka, dr Izabela Skibińska</i>
12.20–12.35	Kliniczne znaczenie potencjału oksydacyjno-redukcyjnego nasienia i integralności genomu plemników <i>dr Kamil Gill, prof. Małgorzata Piasecka</i>
12.40–12.55	Wpływ leków immunosupresyjnych na układ płciowy męski <i>dr Marta Grabowska, prof. Mariola Marchlewicz, prof. Małgorzata Piasecka</i>
13.00–13.15	Nowe warianty przyczynowe w azoospermii nieobstrukcyjnej <i>dr Agnieszka Malcher</i>
13.20–13.30	ZAKOŃCZENIE KONFERENCJI <i>Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego i Naukowego – prof. Piotr Jędrzejczak Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – dr Szymon Bakalczuk</i>
13.30	LUNCH



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 23. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Poznań, 18–19.11.2022; www.pta2022.bok-ump.pl

DOI: 10.26404/PAO_2353-8791.2022.03



Streszczenia wykładów

Szymon Bakalczuk¹, Izabela Dymanowska-Dyjak²,
Pola Bakalczuk³

MĘSKI CZYNNIK NIEPŁODNOŚCI A PORONIENIA

¹Specjalistyczne Centrum Medyczne Ovum, Motycz, ²Samodzielna Pracownia Ginekologii Małoinwazyjnej i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ³Student Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
e-mail: szymonbakalczuk@o2.pl

Istnieje wiele przyczyn poronień, czynnik męski jest często niedoceniany. Poronienie (poronienie samoistne) występuje w około 10–15% ciąż klinicznych. Z wyjątkiem analizy kariotypu, obecnie nie ma innych zalecanych badań dla partnera kobiety, u której wystąpiły poronienia. Ponadto prawdopodobieństwo samoistnego poronienia jest wyższe u par z obniżoną płodnością. Wykazano, że występuje istotny związek między uszkodzeniem DNA w plemnikach a poronieniami. W wykładzie przedstawiono różne przyczyny nieprawidłowości nasienia, możliwości diagnostyczne a także jego ewentualny wpływ na zaburzony rozwój zarodka. Omówiono problem fragmentacji DNA i jego metylacji, potencjału oksydacyjno-redukcyjnego w nasieniu, mikrodelecji chromosomu Y, skracania telomerów, wpływu zawartości mRNA protaminy 1 do protaminy 2

na jakość zarodka, a także funkcję regulacyjną mikro RNA i jej potencjalny związek z poronieniami. Badanie pod kątem nieprawidłowości chromosomalnych plemników i fragmentacji DNA wydaje się być rozsądną opcją dla partnerów płci męskiej kobiet z niewyjaśnionym poronieniami. Z psychologicznego punktu widzenia pary mogą odnieść korzyści ze zrozumienia przyczyny strat ciąży, a diagnoza czynnika męskiego może pomóc parze w rozważeniu alternatywnych opcji reprodukcyjnych, w tym wykorzystania nasienia dawcy (Machałowski i wsp.: Post Androl Online., 2020, 7(2), 26–52).

Monika Frączek

KONWENCJONALNE I NIEKONWENCJONALNE PARAMETRY NASIENIA U PACJENTÓW Z INFЕКCJĄ KORONAWIRUSEM SARS-COV-2

Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Poznań
e-mail: monika.fraczek@igcz.poznan.pl

Wyniki wielu niezależnych prac retrospektywnych wskazują na możliwy udział infekcji COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*) w etiologii zaburzeń jakości nasienia. Osłabienie przynajmniej jednego z konwencjonalnych



parametrów plemników obserwuje się u około 70% ozdowionych. Obniżonej ruchliwości plemników często towarzyszy znamienna redukcja ich liczby. Co więcej, obserwowany wzrost przypadków azoospermii po przebyciu infekcji koronawirusem powodującej zespół ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*) łączono ze stopniem nasilenia jej objawów. Nie brakuje również danych klinicznych wskazujących na nieprawidłowości dotyczące odsetka plemników żywych czy plemników z prawidłową morfologią u pacjentów, którzy chorowali na COVID-19. Dodatkowo, w ejakulatach osób zakażonych nowym koronawirusem SARS-CoV-2 częściej odnotowuje się spadek objętości nasienia oraz wzrost liczby leukocytów. Dane dotyczące czasu potrzebnego na normalizację konwencjonalnych parametrów nasienia po infekcji COVID-19 są niejednoznaczne. Dominujący jest jednak pogląd, że w ciągu 3–4 miesięcy od wyleczenia standardowe parametry nasienia wracają do tak zwanych wartości referencyjnych. Analizując publikowane dane dotyczące zmian standardowych parametrów plemników w trakcie i po wyleczeniu infekcji SARS-CoV-2, uwagę zwraca różnorodność porównywanych grup badawczych, która dotyczy między innymi liczby i wieku analizowanych pacjentów, czasu pobierania próbki nasienia do badań od ustąpienia objawów klinicznych, stopnia nasilenia choroby COVID-19 czy współdziałania czynników środowiskowych. Obecny stan wiedzy nie pozwala na razie ustalić, który z parametrów seminologicznych wymaga dłuższego czasu, by wrócić do wartości wyjściowych.

Dotychczasowe prace kliniczne wskazują na udział stresu oksydacyjnego, procesów śmierci komórkowej oraz odpowiedzi immunologicznej jako potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój męskiej subpłodności/niepłodności związanej z infekcją koronawirusem SARS-CoV-2. Nieprawidłowości parametrów rozszerzonej diagnostyki seminologicznej obejmujące jednocześnie wzrost fragmentacji DNA plemników i obniżenie potencjału antyoksydacyjnego nasienia częściej obserwowano u mężczyzn po infekcji, w porównaniu do mężczyzn, którzy nie chorowali na COVID-19. Jakkolwiek, autorzy podkreślają, że wzrost w nasieniu odsetka plemników z wysoką fragmentacją DNA nie zawsze jest związany z infekcją koronawirusem SARS-CoV-2 i marker ten należy traktować jako niezależny parametr diagnostyki seminologicznej niepłodności męskiej. Niemniej jednak dane dostępne w piśmiennictwie zwracają również uwagę na stopniową normalizację poziomu uszkodzeń DNA w ejakulowanych plemnikach u pacjentów po infekcji COVID-19 z zaburzeniami w testach oceniających fragmentację DNA. W odniesieniu do niekonwencjonalnych parametrów nasienia potwierdzano również wysokie poziomy niektórych chemokin i cytokin prozapalnych tj. interleukina (IL)-8, IL-6, czynnik wzrostu nowotworów alfa (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor α*) czy chemotaktyczne białko monocytów 1 (MCP-1, ang. *monocyte*

chemoattractant protein 1) u pacjentów z infekcją w stosunku do mężczyzn, którzy nie chorowali na COVID-19. W przeprowadzonych do tej pory badaniach klinicznych wskazuje się także na zwiększoną tendencję do immunizacji nasienia u pacjentów po przebyciu infekcji koronawirusem SARS-CoV-2, o czym świadczą częściej obserwowane podwyższone poziomy (>10%) przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA, ang. *antisperm antibodies*) zarówno w klasie IgG jak i IgA w teście mieszanej reakcji antyglobulinowej (MAR, ang. *mixed antiglobulin reaction test*).

Podsumowując, zakażenie koronawirusem SARS-COV-2 u mężczyzn może uszkadzać przebieg procesu spermatogenezy i zaburzenia te zwykle mają charakter przejściowy. Zaleca się monitorowanie parametrów seminologicznych po przebyciu infekcji COVID-19, ale nie wcześniej niż 3–4 miesiące po zlikwidowaniu czynnika infekcyjnego.

Kamil Gill, Małgorzata Piasecka

KLINICZNE ZNACZENIE POTENCJAŁU OKSYDACYJNO-REDUKCYJNEGO NASIENIA I INTEGRALNOŚCI GENOMU PLEMNIKÓW

Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
e-mail: kamil.gill@pum.edu.pl

W odpowiedzi na problem ograniczonej wartości klinicznej podstawowego badania nasienia, w najnowszej 6. edycji wytycznych dotyczących badania nasienia Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) po raz pierwszy zostały ujęte rekomendacje dodatkowych testów, w tym weryfikujących m.in. molekularne defekty plemników. Wśród tych testów WHO wskazuje na kliniczne znaczenie oceny stresu oksydacyjnego, co wydaje się szczególnie istotne gdyż szacuje się, że około 80% przypadków niepłodności idiopatycznej związanych jest ze stresem oksydacyjnym (OS, ang. *oxidative stress*) w nasieniu (MOSI, ang. *Male Oxidative Stress Infertility*), który jest główną przyczyną fragmentacji DNA plemników (SDF, ang. *sperm DNA fragmentation*), a jej weryfikacja również rekomendowana jest przez WHO (Agarwal i wsp.: *World J Mens Health*. 2019, 37(3), 296–312).

Nie ulega wątpliwości, że ocena stresu oksydacyjnego w nasieniu jest coraz częściej weryfikowanym biomarkerem obok podstawowej oceny seminologicznej. Etiopatogeneza OS jest wieloczynnikowa i obejmuje zarówno przyczyny endogenne (np. leukocytospermia, niedojrzałe plemniki, żyłki powrózka nasiennego), jak i egzogenne (np. styl życia, choroby systemowe, zanieczyszczenie środowiska) (Mannucci i wsp.: *Front Mol Biosci*. 2022, 8, 799294). Jedną z dostępnych i szeroko wykorzystywanych metod oceny stresu oksydacyjnego w nasieniu i w plazmie nasienia jest pomiar potencjału

oksydacyjno–redukcyjnego (ORP, ang. *oxidation–reduction potential*) za pomocą systemu MiOXSYS® (ang. *Male Infertility Oxidative System*). Zgodnie z sugestią producenta uznaje się, że wartość sORP (znormalizowana wartość ORP) $\geq 1,38$ mV/10⁶ plemników/mL jest wartością wskazującą na przewagę procesów utleniania nad procesami redukcji, co w konsekwencji prowadzi do stresu oksydacyjnego w nasieniu. Kliniczne znaczenie oceny sORP potwierdzają wyniki badań, w których na podstawie analizy krzywej ROC (ang. *receiver operating characteristic curve*) wykazuje się, że sORP w zakresie 1,34–1,73 pozwala na dyskryminację mężczyzn niepłodnych od zdrowych ochotników i/lub płodnych (Castleton i wsp.: *Antioxidants*. 2022, 11, 264). Zbliżoną wartość graniczną (1,40 sORP), dla odróżnienia mężczyzn niepłodnych od płodnych, uzyskano w badaniach autorskich (Gill i wsp.: *Antioxidants*. 2022, 11, 1987). Co więcej w przypadku par leczonych metodami zapłodnienia pozaustrojowego, niektórzy autorzy wykazali różne punkty odcięcia sORP mające wartość predykcyjną dla procesu zapłodnienia (sORP: 1,570 lub 0,709), rozwoju blastocysty (sORP: 0,530), uzyskania ciąży (sORP: 0,750 lub 0,465) i urodzenia żywego dziecka (sORP: 0,393) (Sallam i wsp.: *AIMJ*. 2(7), 2021, 59–65; Henkel i wsp.: *Reprod Biomed Online*. 2022, S1472–6483(22)00359–5).

Ponieważ stres oksydacyjny prowadzi do obniżenia integralności genomu plemników, od której zależą wymienione powyżej procesy, uzasadnione jest aby obok oceny sORP w nasieniu przeprowadzić weryfikację SDF. Zgodnie z rekomendacjami WHO z 2021 r. proponuje się ocenę statusu chromatyny m.in. za pomocą testu dyspersji chromatyny (SCD, ang. *sperm chromatin dispersion*). Obecnie uważa się, że optymalną wartością SDF dyskryminującą mężczyzn płodnych od niepłodnych jest wartość 20% (Esteves i wsp.: 2021 *Andrologia*. 2021;53:e13874; Agarwal i wsp.: *World J Mens Health*. 2022, 40(1), 30–37). Wydaje się uzasadnione poszukiwanie związku między sORP, SDF i niepłodnością. Niewiele jest jednak doniesień, w których analizuje się statystyczną asocjacje między sORP a SDF (Majzoub i wsp.: *Arab Journal of Urology*. 2018, 16, 87–95; Majzoub i wsp.: *AJA*. 2020, 22, 317–322; Gill i wsp.: *Int J Environ Res Public Health*. 2021, 18(11), 5977; Gill i wsp.: *Antioxidants*. 2022, 11, 1987; Henkel i wsp.: *Reprod Biomed Online*. 2022, S1472–6483(22)00359–5; Joao i wsp.: *Reprod Fertil*. 2022, 3, 67–76).

Zważywszy na wzajemne zależności między stresem oksydacyjnym i fragmentacją jądrowego DNA plemników, oraz kliniczne znaczenie obu tych biomarkerów, uzasadnione wydaje się ich równoległe wdrożenie do diagnostyki seminologicznej. Uzyskane wyniki mogą ujawnić przyczynę zaburzeń płodności niemożliwą do weryfikacji za pomocą rutynowej analizy nasienia, jak również mogą być kluczowe w zindywidualizowanym postępowaniu terapeutycznym.

Finansowanie: Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, nr badań FSN-322-04/21 oraz WNoZ-322-01/S/19/2022

Marta Grabowska¹, Mariola Marchlewicz²,
Małgorzata Piasecka¹

WPŁYW LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH NA UKŁAD PŁCIOWY MĘSKI

¹Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ²Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
e-mail: marta.grabowska@pum.edu.pl

W perspektywie wciąż narastającej skali niepłodności w ostatnich latach poszukuje się czynników, które mogą się przyczyniać do zmniejszenia dzietności. Stosowane leczenie farmakologiczne, obejmujące m.in. leki immunosupresyjne, stanowi jeden z ważniejszych aspektów w tym zakresie. Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna A, takrolimus, rapamycyna, mykofenolan mofetylu i prednizon są powszechnie stosowane u pacjentów po przeszczepie narządów unaczynionych. W doniesieniach naukowych opartych na badaniach klinicznych i doświadczalnych wykazano, że mimo zróżnicowanych mechanizmów działania wywierają one niekorzystny wpływ na oś podwzgórze-przysadka-gonada, jak również na narządy męskiego układu płciowego, co niewątpliwie może przyczyniać się do obniżenia płodności męskiej. Najwięcej piśmiennictwa w tym zakresie odnosi się do gonady męskiej, w której stwierdza się zwłóknienie i obrzęk tkanki śródmiąższowej, a także przekrwienie naczyń włosowatych (Grabowska i Piasecka: *Post Androl Online*. 2020, 7, 12–29). Ponadto obserwuje się m.in. zmniejszenie średnicy kanalików nasiennych, dezorganizację i wakuolizację nabłonka plemnikotwórczego, nieprawidłowości w rozwoju spermatyd, czy zmniejszenie liczby plemników (Grabowska i Piasecka: *Post Androl Online*. 2020, 7, 12–29; Grabowska i wsp.: *International Congress of Histochemistry and Cytochemistry*, Praga, 2022).

Należy podkreślić, że leki immunosupresyjne mogą wywierać niekorzystny wpływ na plemniki także poprzez upośledzenie czynności najądrza, co w konsekwencji może prowadzić do obniżenia wybranych parametrów seminologicznych (Grabowska i Piasecka: *Post Androl Online*. 2020, 7, 12–29). Przy długotrwałym podawaniu leków immunosupresyjnych opartych na protokołach trójlekowych, u szczurów obserwuje się zapadnięte, nieregularne światło przewodu najądrza i obniżoną wysokość jego nabłonka (Grabowska i wsp.: *European Congress of Andrology*, Barcelona, 2022). Z kolei wpływ leków immunosupresyjnych na prostatę ujawnia się w postaci zmniejszenia światła gruczołów oraz atrofii nabłonka gruczołowego i komponentów zrębu (Grabowska i wsp.: *Histol Histopathol*. 2015, 30, 1089–100; Grabowska i wsp.: *Drug Des Devel Ther*. 2016, 10, 2899–2915; Grabowska i wsp.: *Int J Environ Res Public Health*. 2020, 17, 4614).

W kontekście poszukiwania nowych biomarkerów niepłodności męskiej zwraca się szczególną uwagę na akwaporyny (AQPs, ang. *aquaporins*), błonowe białka transportowe zaangażowane m.in. w regulację bilansu wodnego. Odgrywają one kluczową rolę w wydzielaniu/reabsorpcji

płynów podczas spermatogenezy oraz w przelnabłonkowym transporcie wody w przewodzie najądrza (Oberska i Michałek: *Anim Reprod Sci.* 2021, 231, 106807). Stąd też podjęto badania autorskie, w których starano się ujawnić wpływ leczenia immunosupresyjnego na ekspresję tych białek w warunkach eksperymentalnych. Wykazano, że długotrwałe stosowanie trójlekowych schematów immunosupresyjnych opartych na rapamycynie zdecydowanie zmniejsza ekspresję AQP9 w komórkach Leydiga, natomiast zwiększa ekspresję AQP7 w wydłużonych spermatydach i plemnikach jądrowych szczura. Ponadto stwierdzono także zmniejszenie ekspresji AQP9 w komórkach nabłonkowych najądrza (Grabowska i wsp.: *European Congress of Andrology*, Barcelona, 2022; Grabowska i wsp.: *Symposium Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików*, Bydgoszcz, 2022).

Nie ulega wątpliwości, że weryfikacja wpływu schematów leczenia immunosupresyjnego na układ płciowy męski wymaga dalszych badań, zwłaszcza w kontekście terapii opartej na schematach 3-lekowych, bowiem w praktyce klinicznej ta terapia jest najczęściej stosowana.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu MINIATURA 5 (nr DEC-2021/05/X/NZ7/00721)

Piotr Jędrzejczak^{1,2}, Anna Berger³

CO NAJBARDZIEJ SZKODZI PŁODNOŚCI MĘŻCZYŹN?

¹Centrum Ginekologii, Położnictwa i Leczenia Niepłodności Klinika Pastelova, Poznań, ²Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ³Pracownia Andrologii, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu e-mail: piotrjdrzejczak@gmail.com

Ze względu na pogarszającą się jakość nasienia wzrasta częstość występowania niepłodności u mężczyzn w ostatnich dziesięcioleciach. Istnieją badania wskazujące, iż czynniki stylu życia mogą negatywnie wpływać na jakość nasienia, a w konsekwencji – na płodność mężczyzn. W pracy przedstawiono zmienne z obszaru modyfikowalnych czynników stylu życia. Analizowano takie czynniki jak: palenie papierosów, konsumpcję alkoholu, aktywność fizyczną w czasie wolnym, nawyki żywieniowe, spożywanie słodzonych napojów gazowanych i odżywek białkowych, korzystanie z mobilnych urządzeń elektronicznych (telefon komórkowy noszony w przedniej kieszeni spodni, umieszczanie laptopa bezpośrednio na kolanach).

Cel badania realizowano poprzez ocenę, które z badanych zachowań mają istotny statystycznie wpływ na wystąpienie prawidłowych lub nieprawidłowych parametrów seminologicznych oraz określenie składowych stylu życia, które w powiązaniu ze sobą wpływają w największym stopniu na analizowane cechy nasienia u mężczyzn.

Badania przeprowadzono wśród 565 mężczyzn zgłaszających się po raz pierwszy na badanie seminologiczne do Pracowni Andrologii Ginekologiczno-Położniczego

Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2018-2020. Oceny czynników stylu życia dokonano za pomocą walidowanych kwestionariuszy do oceny nawyków żywieniowych i aktywności fizycznej oraz autorskiej ankiety. Parametry jakości nasienia oceniono zgodnie ze standardami piątej edycji podręcznika Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 roku. Wynik seminogramu decydował o przynależności danej osoby do grupy o prawidłowym wyniku bądź nieprawidłowym (obniżonym) w zakresie przyjętych wartości referencyjnych. W analizie danych zastosowano podstawową statystykę opisową, analizy jednomiarowe. Ryzyko wystąpienia nieprawidłowych parametrów nasienia oceniono obliczając iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) i 95% przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*). W następnej kolejności zbudowano wielowymiarowe modele regresji krokowej wstecznej. Celem modelowania wielowymiarowego w tym badaniu było oszacowanie efektu ekspozycji wielu czynników jednocześnie na osiem ilościowych i jakościowych parametrów nasienia.

Palenie tytoniu oraz częstsze spożywanie słodzonych napojów gazowanych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia teratozoospermii. Brak aktywności fizycznej sprzyja zmniejszeniu objętości nasienia i całkowitej liczby plemników o ruchu postępowym. Nieprzestrzeganie diety o charakterze prozdrowotnym częściej związane jest z wystąpieniem obniżonej liczby plemników o ruchu postępowym. Umiarkowana konsumpcja alkoholu, spożywanie odżywek białkowych, noszenie telefonu komórkowego w kieszeni spodni, korzystanie z laptopów umieszczonych bezpośrednio na kolanach nie różnicowały grup mężczyzn o prawidłowych i nieprawidłowych parametrach seminologicznych. Na podstawie matematycznego modelu regresyjnego wykazano, że jednocześnie: palenie tytoniu, częste spożywanie słodzonych napojów gazowanych i nieprzestrzeganie diety o charakterze prozdrowotnym wiąże się negatywnie z liczbą plemników o ruchu postępowym.

Małgorzata Kałużna

CZYNNOŚCIOWY HIPOGONADYZM U MĘŻCZYŹN – CZY MASA CIAŁA MA ZNACZENIE?

Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu e-mail: mkałużna@ump.edu.pl

Masa ciała i jej dynamiczne zmiany stanowią ważny czynnik wpływający na męską płodność i zdrowie seksualne. Anoreksja i zaburzenia odżywiania są niedoszacowanym problemem u mężczyzn i źródłem wielu dysfunkcji hormonalnych i metabolicznych. Otyłość prosta i otyłość centralna są podłożem wielu endokrynopatii u mężczyzn. Chłopcy z otyłością dojrzewają płciowo później niż ich szczupli rówieśnicy. Otyli mężczyźni często mają niższe stężenie testosteronu. Nadmierna

masa ciała jest niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń erekcji. Otyłość wiązać się może z oligozospermia/ azospermia, choć dane na temat wpływu wskaźników antropometrycznych na parametry nasienia są sprzeczne.

Zarówno nadmierna, jak i zbyt niska masa ciała prowadzić mogą do czynnościowego hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Ważnym hormonem w kontroli osi podwzgórze–przysadka–jądro i regulacji spermatogenezy jest leptyna. Leptyna jest wyzwalaczem różnych adaptacji neuroendokrynnych, zarówno do głodzenia jak i do tycia. W otyłości dochodzić może do hiperleptynemie i oporności na leptynę, zaś w nagłej utracie masy ciała do hipoleptynemie. Leptyna odgrywa ważną, złożoną rolę w reprodukcji męskiej stymulując wydzielanie gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone, gonadoliberin*), stymulując i hamując spermatogenezę, hamując steroidogenezę oraz obniżając poziom testosteronu i estradiolu. W zdrowieniu z jadłowstrętu obserwuje się hiperleptynemię. Powrót prawidłowej masy ciała odwraca w większości przypadków hipogonadyzm hipogonadotropowy. Podaż analogu leptyny – metreleptyny – ułatwia osiągnięcie prawidłowej masy ciała, redukuje zaburzenia poznawcze i nadruchliwość w anoreksji. Z kolei w otyłości zastosowanie analogów peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, ang. *glucagon-like peptide 1*) może przynieść obok redukcji masy ciała, istotny wzrost stężenia testosteronu. Wszystkie metody redukcji masy ciała – dieta, wzrost aktywności fizycznej, farmakoterapia czy operacje bariatryczne poprawiają znacząco parametry hormonalne i funkcje seksualne u mężczyzn. Otyłość męska wiąże się z niższą skutecznością technik wspomaganego rozrodu (ART, ang. *assisted reproductive techniques*). Otyłość brzuszna stanowi dodatkowy czynnik ryzyka złych wyników ART.

Maciej Kurpisz

SZCZEPIONKA PRZECIW COVID-19 A ZDROWIE REPRODUKCYJNE – FAKTY I MITY

Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Poznań
e-mail: maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl

W dotychczasowych badaniach i obserwacjach klinicznych zaistniały rozmaite raporty donoszące o różnorodności wykrywanych receptorów dla wirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*) w różnych tkankach i narządach, jednak ostatnio kwestionuje się współpracę pomiędzy enzymem konwertującym angiotensynę 2 (ACE-2, ang. *angiotensin converting enzyme type 2*) przezłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2, ang. *transmembrane protease, serine 2*) jako warunek *sine qua non* dla zainfekowania komórek Leydiga czy Sertolego. Nieodłączną częścią symptomów chorobowych (jak i później powtórzonych objawów w wyniku szczepień przeciw SARS-CoV-2) wydaje się być przejściowe

obniżenie parametrów nasienia oraz „wybuch” cytokinowy zarówno lokalny jak i obwodowy. Pomagającym parametrem dla wyprzedzającego rozpoznania klinicznych objawów prodromalnych wydaje się być poziom interleukiny-8 w krwi krążącej. Interleukina-8 jest znanym chemoatraktantem i może spowodować wzmożoną rekrutację leukocytów z inherentnie połączonym czynnikiem prozapalnym tj. zwiększonym wyrzutem wolnych rodników tlenowych (np. w nasieniu). Już wcześniej było wiadomo, że zwiększony wyrzut reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*) w nasieniu może spowodować znaczne uszkodzenia w DNA i w konsekwencji niebezpieczny wzrost ryzyka poronień, w tym także i rozrodu wspomaganego. Zależność pomiędzy zwiększonym wyrzutem cytokin a wzmożonym odczynem prooksydującym jest ogólnie znana i powoduje cechy uogólnionego jak i lokalnego stanu zapalnego (także po szczepieniach, a zwłaszcza obfitych dawkach przypominających). W naszych wcześniejszych badaniach dokumentowaliśmy statystycznie znamienne wzrost poziomu cytokin w krwi krążącej w tzw. męskiej niepłodności idiopatycznej. Podobny schemat powtarza się u mężczyzn w formule powtarzających się dawek przypominających szczepień przeciw SARS-Cov-2. Według hipotezy Aitkena niesie to za sobą niebezpieczeństwo 1) mutacji (genu dla kinazy tyrozynowej) na poziomie spermatogonialnych komórek macierzystych wraz z utratą możliwości tworzenia tzw. podziałów asymetrycznych, czyli odnawiania puli 2) zwiększonego poziomu uszkodzeń plemnikowego DNA (z konsekwencjami opisanymi powyżej), 3) mutacji w tzw. „hot spots” DNA u mężczyzn odpowiedzialnych za powstawanie autyzmu, choroby dwubiegunowej lub schizofrenii. Wbrew założeniom opublikowanym przez Europejskie Towarzystwo Rozrodu i Embriologii Człowieka (ESHRE, ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) zalecamy mierzenie poziomu cytokin wraz z wyczekującą postawą dla spontanicznego obniżenia się cytokin u mężczyzn po szczepieniach, a w przypadku braku spontanicznego wycofania się ich prozapalnych poziomów, leczenie biologiczne lub z wprowadzeniem leków immunosupresyjnych (pod ścisłą kontrolą) przed rozpoczęciem współżycia prokreacyjnego lub skorzystania z technik wspomaganego rozrodu.

Agnieszka Malcher¹, Tomasz Stokowy², Andrea Berman³, Marta Olszewska¹, Piotr Jędrzejczak^{4,5}, Dawid Sielski⁶, Adam Nowakowski⁷, Natalia Rozwadowska¹, Alexander N. Yatsenko⁸, Maciej Kurpisz¹

NOWE WARIATY PRZYCZYNOWE U PACJENTÓW Z AZOSPERMIĄ NIEOBSTRUKCYJNĄ WYKRYTE PRZY UŻYCIU SEKWENCJONOWANIA CAŁEGO GENOMU (WGS)

¹Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Poznań, ²IT Division, University of Bergen, Norway, ³Department of Biological Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA, ⁴Centrum

Ginekologii, Położnictwa i Leczenia Niepłodności Klinika Pastelova, Poznań, ⁵Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ⁶MNM Diagnostics, Poznań, ⁷Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej, Szpital Św. Rodziny, Poznań, ⁸Department of OB/GYN and Reproductive Sciences, School of Medicine, University of Pittsburgh, USA
e-mail: agnieszka.malcher@igcz.poznan.pl

W ostatnich latach opublikowano kilka prac dotyczących zidentyfikowanych wariantów genetycznych u mężczyzn z azoospermia nieobstrukcyjną (NOA, ang. *non-obstructive azoospermia*) przy użyciu całego sekwencjonowania egzomu (WES, ang. *whole exome sequencing*). Jednak WES zapewnia diagnozę genetyczną tylko u 25–50% osób. W obecnym projekcie wykorzystaliśmy sekwencjonowanie całego genomu (WGS, ang. *whole genome sequencing*), aby wykryć warianty przyczynowe u pacjentów z azoospermia nieobstrukcyjną (n = 39), w tym również próbki, w których nie znaleziono mutacji za pomocą analizy WES (n = 6).

WGS przeprowadzono z użyciem *Illumina HiSeq X* w celu wykrycia kandydatów na geny związane z NOA. Warianty zostały opatrzone adnotacjami za pomocą narzędzia *Ensembl Variant Effect Predictor*, wykorzystującego częstości z gnomAD i innych baz danych w celu dostarczenia istotnych klinicznie informacji (ClinVar), współczynnika konserwacji (phyloP) i przewidywań skutków (tj. MutationTaster). Przeprowadzono również modelowanie białek strukturalnych.

Za pomocą WGS ujawniliśmy potencjalne warianty pojedynczego nukleotydu (SNV, ang. *single nucleotide variant*) związane z NOA, w obrębie takich genów jak *TKTL1*, *IGSF1*, *ZFPF2*, *VCX3A* (nowe warianty „chorobotwórcze”), *ESX1*, *TEX13A*, *FAM47C* (wcześniej znane geny związane z niepłodnością) oraz genów *BEND2*, *BRWD3*, *MAGEB6*, *MAP3K15*, *RBMXL3* i *SSX3*, które mogą być zaangażowane w spermatogenezę.

Finansowanie: NCN 2017/26/D/NZ5/00789

Sławomir Marszałek

POSTĘPOWANIE FIZJOTERAPEUTYCZNE I OSTEOPATYCZNE W CZYNNOŚCIOWYCH MIĘŚNIOWO-POWIĘZIOWYCH ZBURZENIACH DNA MIEDNICY U MĘŻCZYZN

Zakład Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Zakład Fizjoterapii, Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu, Zakład Fizjoterapii Onkologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
e-mail: marszaleksl@wp.pl

Bólu miednicy w trakcie życia doświadcza około 15% mężczyzn, zaś w około 90% w opiece ambulatoryjnej określa się go jako idiopatyczny przewlekły ból miednicy. Ból objawiający się przez minimum 3 miesiące w ciągu półrocznej obserwacji oraz brak potwierdzonej infekcji bakteryjnej dróg moczowych wskazuje na ten typ dolegliwości.

U mężczyzn powoduje on szereg fizycznych oraz emocjonalnych zaburzeń oraz obniżenie jakości życia. Dodatkowo trudności diagnostyczne i lecznicze powodują często niezadowolenie i frustrację pacjentów. Z uwagi na powyższe, w diagnostyce bólów miednicy u mężczyzn należy uwzględnić ocenę palpacyjną napięcia oraz tkliwości (bolesności) oraz siły i funkcji mięśni dna miednicy, mięśni pośladkowych oraz mięśni powłok brzusznych. Istotnym aspektem diagnostycznym jest także często rozpoznawany lecz jeszcze nie zrozumiały tzw. zespół bólu mięśniowo-powięziowego. Głównym sposobem leczenia jest farmakoterapia i niewiele doniesień wskazuje na inne sposoby postępowania, uwzględniające m.in. fizjoterapię czy terapię osteopatyczną. Zastosowanie tzw. terapii dna miednicy, obejmującej szeroki i mało znany zakres interwencji terapeutycznych powoduje poprawę objawów i jakości życia. Do najczęściej stosowanych należą indywidualnie dobrane: celowane postępowanie fizjoterapeutyczne, rozluźnienie mięśniowo-powięziowe, masaż prostaty, rozciąganie terapeutyczne i ćwiczenia, biofeedback i neuromodulacja. Z tego względu terapia mężczyzn z idiopatycznym przewlekłym bólem miednicy powinna być zindywidualizowana i oparta na interdyscyplinarnej diagnostyce. Terapia powinna uwzględniać rolę patofizjologii poszczególnych struktur mięśniowo-powięziowych, procesów sensytyzacji centralnej oraz obwodowej. Terapia tkanek miękkich, oparta na szczegółowej palpacji zewnętrznej oraz prowadzona w badaniu *per rectum* wraz z indywidualnie dobranym treningiem funkcjonalnym mięśni tułowia oraz kończyn, pozwoli na skuteczne i bezpieczne leczenie objawów i przyczyn tego typu zaburzeń u mężczyzn (Anderson i wsp.: *Clin J Pain*. 2011, 27(9), 764–768; Engeler i wsp.: *Eur Urol*. 2013, 64, 431–439; Masterson i wsp.: *Transl Androl. Urol*. 2017, 6(5), 910–915; Stecco i Stecco: *Fascial manipulation for internal dysfunctions*. Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 2013; Stone C.: *Visceral and Obstetric Osteopathy*. 1sted., Churchill Livingstone, 2006).

Karolina Matuszewska

ZNACZENIE WSPÓŁPRACY GINEKOLOGA, ANDROLOGA I GENETYKA KLINICZNEGO W PROCESIE DIAGNOSTYCZNYM PAR Z NIEPOWODZENIAMI ROZRODU

Centrum Genetyki Medycznej Genesis, Poznań, Polska
e-mail: k.matuszewska@genesis.pl

W ostatnich latach obserwujemy ogromny rozwój genetyki i badań genetycznych. Nie inaczej jest w przypadku badań genetycznych w ginekologii i andrologii. Pomimo to nadal w ogromnym odsetku przypadków, my lekarze, nie umiemy odpowiedzieć pacjentom na pytanie dlaczego nie mogą doczekać się biologicznego potomstwa. Czy odpowiedzią na ich pytanie mogą okazać się badania genetyczne?

O wskazaniach do badań genetycznych w przypadku niepłodności męskiej decyduje głównie liczba plemników w nasieniu (Jankowska i wsp.: Endokrynol Pol. 2020; 71(6), 561–566). Strategia ta znajduje uzasadnienie w wynikach badań genetycznych uzyskiwanych od niepłodnych mężczyzn. Udowadnia się, że im mniejsza liczba plemników w nasieniu tym większa szansa na znalezienie u pacjenta defektu genetycznego, którym w przypadku azoospermii są głównie aberracje chromosomowe, mikrodelecje chromosomu Y w regionie AZF (ang. *azoospermia factor*) i mutacje w genie kodującym regulator przewodnictwa przez błonę w mukowiscydozie (*CFTR*, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). W przypadku teratozoospermii czy astenozoospermii przyczyn możemy doszukiwać się nie w aberracjach chromosomowych ale w mutacjach pojedynczych genów. Dotychczas zidentyfikowano ponad 2000 genów powiązanych z męską płodnością, z czego około 120 genów umiarkowanie, silnie lub definitywnie powiązanych jest z 104 fenotypami niepłodności tzw. „ludzkie geny niepłodności męskiej”. Wśród nich są geny powiązane m.in. z fenotypem zaburzeń morfologicznych wici plemników (MMAF, ang. *multiple morphological abnormalities of the sperm flagella*), czy pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD, ang. *primary ciliary dyskinesia*) (Houston i wsp.: Hum Reprod Update. 2021, 28(1), 15–29).

Badania genetyczne pary z niepowodzeniami rozrodu to już nie tylko badanie kariotypu. Mnogość aktualnie dostępnych narzędzi do badań genomu człowieka takich jak m.in. sekwencjonowanie całego eksomu (WES, ang. *whole exome sequencing*) oraz całego genomu (WGS, ang. *whole genome sequencing*) i ich zastosowanie w badaniach nad ludzką płodnością spowodowało, iż konsultacja genetyczna powinna być nieodłącznym elementem poszukiwania przyczyny niepłodności.

Marek Mędras^{1,2}

REFLEKSJE NAD STĘŻENIEM TESTOSTERONU U KOBIET I MĘŻCZYŹN

¹Akademia Wychowania Fizycznego im. Polskich Olimpijczyków we Wrocławiu, ²Polskie Laboratorium Antydopingowe, Warszawa
e-mail: m.medras@gmail.com

Autor przedstawia swe refleksje dotyczące wartości metod oznaczania stężenia testosteronu w surowicy, roli diagnostyczno-klinicznej stężenia testosteronu całkowitego, wolnego i biodostępnego oraz problemu norm (zakresu referencyjnego) dla testosteronu całkowitego. Prezentuje także niektóre aspekty wpływu testosteronu egzogenego na organizm eugonadalny (znaczenie receptora androgenowego). W części końcowej omawia kwestię stężenia testosteronu u sportsmenek jako podstawowego kryterium uczestniczenia w zawodach sportowych kobiet.

Paweł Osemlak¹, Konrad Miszczuk²,
Grzegorz Jędrzejewski³, Paweł Nachulewicz¹,
Iwona Beń-Skowronek², Agnieszka Brzozowska⁴

SKRĘT JĄDRA: JEGO WPŁYW NA AUTOIMMUNIZACJĘ, OŚ PRZYSADKOWO-JĄDROWĄ I KORELACJĘ Z PIERWOTNĄ DYSFUNKCJĄ GONAD U CHŁOPCÓW

¹Klinika Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ³Zakład Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ⁴Zakład Informatyki i Statystyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: posem1@poczta.onet.pl

Skreć jądra jest drugą po skręcie przyczepków przyczyną „ostrej moszny” u chłopców. Celem prezentowanych badań było określenie ryzyka aktywacji procesu autoimmunologicznego i zaburzeń hormonalnych u chłopców operowanych z powodu skrętu jądra. Zbadano surowicę 28 chłopców operowanych z powodu skrętu jądra na obecność przeciwciał przeciwko plemnikom i komórkom Leydiga oraz oznaczono stężenia folikulotropiny (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*), testosteronu, estradiolu, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) i hormonu antimullerowskiego (AMH, ang. *anti-mullerian hormone*). Pacjentów pogrupowano według skali dojrzałości płciowej Tannera (G1, G4 i G5). Określono zależność między sumaryczną objętością jąder a stężeniem testosteronu w grupach G4 i G5. Grupę kontrolną stanowiło 8 zdrowych chłopców.

Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko plemnikom ani komórkom Leydiga. Stwierdzono statystycznie istotne różnice w stężeniach FSH i AMH w grupie G1, były one większe w grupie badanej niż kontrolnej. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniach LH, testosteronu, estradiolu i VEGF w grupie badanej i kontrolnej. Sumaryczna objętość jąder nie wykazała korelacji ze stężeniem testosteronu.

Przeprowadzone badanie nie potwierdziło procesu autoimmunologicznego u chłopców ze skrętem jądra i wykazało, że oś przysadkowo-jądrowa ma wystarczające zdolności kompensacyjne. Wyniki badania i dane z piśmiennictwa wskazują na pierwotną dysfunkcję gonad jako czynnik ryzyka skrętu jądra.

Michał Rabijewski

CZY LECZENIE GONADOTROPINAMI U CHORYCH Z NIEPŁODNOŚCIĄ I HIPOGONADYZMEM HIPER-GONADOTROPOWYM MA SENS?

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

Spermatogeneza jest uzależniona od pulsacyjnego wydzielania gonadotropin – lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*) i folikulotropiny (FSH, ang. *follicle-stimulating*

hormone) oraz ich wpływu na tkanki jądra. FSH poprzez receptory FSHR na komórkach Sertolego stymuluje spermatogenezę a LH poprzez receptory LHR na komórkach Leydiga stymuluje syntezę testosteronu. Jakościowa i ilościowa integralność tego procesu ma kluczowe znaczenie w regulacji spermatogenezy. Mutacje inaktywujące FSHR i LHR powodują zaburzenia płodności ale hiperstymulacja gonadotropinami także może mieć negatywny wpływ na spermatogenezę poprzez zmniejszanie aktywności receptorów LHR i FSHR. Wysokie wewnątrzjądrowe stężenia testosteronu (ITT, ang. *intratesticular testosterone*) są niezbędne do prawidłowej spermatogenezy i zapobiegają obumieraniu komórek germinalnych, natomiast niski ITT blokuje przekształcanie spermatogonii do spermatyd.

U pacjentów z nieobstrucyjną azoospermia (NOA, ang. *non obstructive azoospermia*) oraz hipogonadyzmem hipergonadotropowym wzmożona ekspozycja jąder na wysokie stężenia gonadotropin prowadzi do desensybilizacji komórek Leydiga oraz Sertolego, co jest spowodowane zmniejszoną syntezą zależnej od LH i FSH cyklicznej adenylowej w wyniku hiperstymulacji. Zwiększony katabolizm cAMP spowodowany przez aktywowaną przez FSH fosfodiesterazę powoduje okresową oporność komórek Sertolego. Z tych powodów nie ma wiele możliwości zwiększenia ITT przez zabiegami pozyskiwania plemników z jąder bez generowania potencjalnie niekorzystnego wpływu gonadotropin na komórki jąder.

W ostatnich latach opracowano nowe potencjalne protokoły poprawy spermatogenezy u pacjentów z NOA i hipogonadyzmem hipergonadotropowym. Oceniano na przykład wpływ supresji wydzielania gonadotropin analogami gonadoliberyny (GnRH_a, ang. *gonadotropin releasing hormone agonist*) i zastąpienia ich gonadotropinami egzogennymi u chorych z idiopatyczną NOA. U mężczyzn z NOA, hipogonadyzmem hipergonadotropowym oraz po nieudanym zabiegu ekstrakcji plemników z jądra (TESE, ang. *testicular sperm extraction*) stosowano 150 IU ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG, ang. *human menopausal gonadotropin*) 2 razy na tydzień oraz 2000 IU ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) tygodniowo po zablokowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej (HPG, *hypothalamic-pituitary-gonadal*). Obserwowano wzrost stężenia inhibiny u 40% pacjentów po 4 tyg. leczenia hCG/hMG jednak tylko u 20% po 20 tyg. terapii. Tylko 8% pacjentów miało plemniki w nasieniu lub pozyskano je metodą TESE. Badano również metodę supresji FSH wysokimi dawkami testosteronu. Interesujące wnioski płyną z obserwacji pacjentów z typowym zespołem Klinefeltera (47,XXY) lub idiopatyczną niepłodnością z towarzyszącym hipogonadyzmem hipergonadotropowym i azoospermia. U chorych z zespołem Klinefeltera stężenia testosteronu wynosiły 120–150 ng/dL a FSH 18–58 mIU/mL. Po zastosowaniu enantanu testosteronu w dawce 200 mg/mL tygodniowo oraz 3000 IU of hCG trzy razy na tydzień przez minimum 6 tygodni stężenia FSH u chorych z kariotypem 47,XXY obniżyły się do 1,1–2,6 mIU/mL a testosteron wzrósł

>300 ng/dL. Po tym leczeniu u chorych przeprowadzono procedurę mTESE i stwierdzono obecność plemników. Powodzenie pozyskania plemników u tych chorych można tłumaczyć supresją stężenia FSH do poziomów fizjologicznych (<10 mIU/mL). Oba protokoły zostały przebadane na małych grupach pacjentów.

Obecnie jednak nie mamy dostatecznej wiedzy oraz dużych badań klinicznych dotyczących terapii hormonalnej u bezpłodnych mężczyzn z hipogonadyzmem hipergonadotropowym. Istnieją teoretyczne przesłanki do stosowania stymulacji hormonalnej u chorych z NOA ale wymagają dalszych badań. Nie ma również metod alternatywnych optymalizacji spermatogenezy u chorych z NOA i hipogonadyzmem hipergonadotropowym. Wydaje się, że ta terapia nie powinna być stosowana u wszystkich chorych ale u wybranych pacjentów w oparciu o rozważenie potencjalnych korzyści i ryzyka terapii. Obecnie nie ma również meto prognozowania, którzy pacjenci z NOA i hipogonadyzmem hipergonadotropowym odniosą korzyści z terapii hormonalnej gonadotropinami.

Nadia Sawicka-Gutaj

CZY ISTNIEJE MĘSKI EKWIWALENT PCOS?

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: nsawicka@ump.edu.pl

Definicja zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*) u kobiet opiera się na kryteriach oceniających funkcję jajników. Wiemy jednak, że istotnym elementem obrazu klinicznego u kobiet z PCOS są zaburzenia metaboliczne takie jak insulinooporność, cukrzyca typu 2, aterogeny profil lipidowy. Obserwowane zaburzenia mogą zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie pacjentek. Na męski ekwiwalent PCOS składałoby się więc współistnienie cech klinicznych takich jak wczesne łysienie androgeniczne, trądzik, otyłość wraz z odchyleniami w badaniach laboratoryjnych – stan przedcukrzycowy i cukrzyca, wysokie stężenie androgenów nadnerczowych, niskie stężenie białka wiążącego hormony płciowe. Badania genetyczne wykazały związek między genetycznymi czynnikami ryzyka PCOS a kardiometabolicznym fenotypem u mężczyzn. W tym temacie pozostaje wiele pytań, między innymi stężenie testosteronu i związek męskiego ekwiwalentu PCOS z funkcją reprodukcyjną.

Izabela Skibińska, Małgorzata Kotwicka

ANALIZA EKSPRESJI PELP1 I SRC W MĘSKIM UKŁADZIE ROZRODCZYM

Katedra i Zakład Biologii Komórki; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: iskibinska@ump.edu.pl

Białko bogate w prolinę, kwas glutaminowy i leucynę (PELP1, ang. *proline leucine glutamic acid rich protein 1*) pełni wiele funkcji. Bierze udział w regulacji cyklu komórkowego i szlaku sygnalizacji inicjowanego przez receptory dla hormonów steroidowych, takich jak receptory estrogenowe (ESR, ang. *estrogen receptor*) czy receptor androgenowy (Sareddy i Vadlamudi: *Gene*. 2016, 585, 128–134). Dodatkowo wskazuje się jego rolę w biogenezie rybosomów, apoptozie oraz procesach różnicowania. Badania na modelach zwierzęcych wykazały również kluczową aktywność PELP1 w rozwoju embrionalnym (Ravindranathan i wsp.: *Mol Endocrinol*. 2015, 29, 1222–1229). Wyjaśnienie powyższych funkcji białka PELP1 może leżeć w jego rozległej sieci zależności z innymi partnerami białkowymi. Wykazano, iż PELP1 ma wiele motywów strukturalnych, które umożliwiają jego bezpośrednią interakcję z licznymi białkami, w tym z kinazami SRC (Gonugunta i wsp.: *Endocr Relat Cancer*. 2014, 21, 79–86). PELP1 w męskim układzie rozrodczym odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnału estrogenowego przede wszystkim na drodze niegenomowej, poprzez sprzęganie ESR z obecnymi w cytoplazmie kinazami z rodziny SRC (Vicini i wsp.: *J. Cell. Physiol*. 2005, 206, 238–245). W przeprowadzonych przez nasz zespół badaniach analizowano ekspresję ESRs, PELP1 i SRC w ludzkich jądrach i najądrzach oraz plemnikach. Co ważne, zarówno ekspresja SRC, jak i PELP1, była istotnie wyższa w jądrach w porównaniu do najądrzy, co może sugerować udział obydwu cząsteczek w modulowaniu procesu spermatogenezy. Ponadto zaobserwowaliśmy istotną dodatnią korelację pomiędzy SRC a PELP1, niezależnie od rodzaju tkanki. Co więcej, notowana ekspresja badanych genów wykazała także istotne, średnie i ujemne korelacje dla ESR1/ESR2 oraz słabe, ujemne korelacje ESR2/PELP1 w grupie pacjentów z nieprawidłowymi wartościami nasienia. Dodatkowo SRC/PELP1 był umiarkowanie i dodatnio skorelowany w grupie pacjentów ze wszystkimi parametrami nasienia w zakresie norm Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). Sugerujemy, iż to nie ekspresja jednego genu, a bardziej wzajemny stosunek poziomu ekspresji genów zaangażowanych w modulowanie sygnału pośredniczonego przez PELP1 może mieć wpływ na biologię męskiego układu rozrodczego.

Jolanta Słowikowska-Hilczer

INFЕКCJA SARS-COV-2 W MĘSKIM UKŁADZIE ROZRODCZYM – OBECNY STAN WIEDZY

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

Pandemia choroby COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*) spowodowana infekcją koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*) została

ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia w marcu 2020 r. W maju 2022 r. ogłoszono jej zakończenie, ale infekcje coraz to innymi odmianami tego wirusa nadal występują. Okazało się, że mężczyźni są bardziej narażeni na COVID-19, ponadto występuje u nich cięższy przebieg choroby i wyższa śmiertelność w porównaniu do kobiet. Kluczowym ustaleniem było to, że zakażenie SARS-CoV-2 może wpływać na męską płodność, a także na wytwarzanie testosteronu przez jądra jako natychmiastowa lub długotrwała konsekwencja choroby. Warunkiem wnikięcia wirusa do komórki jest obecność na niej receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE-2, ang. *angiotensin converting enzyme type 2*) przy współudziale przezłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2, ang. *transmembrane protease, serine 2*) (Patel i wsp.: *Fertil Steril*. 2021, 115, 813–823). Tymczasem w jądrze obecne są zarówno receptory ACE-2, jak i TMPRSS2 (Wang i Xu.: *Cells*. 2020, 9, 920–929), głównie w spermatogoniach, komórkach Leydiga i Sertolego. W przebiegu infekcji SARS-CoV-2 może występować zapalenie jąder, które jest przyczyną uszkodzenia ich czynności plemnikotwórczej i hormonalnej. Konsekwencją może być obniżona płodność i objawy hipogonadyzmu (Haghpanah i wsp.: *Andrologia*. 2020, 53, e13883). Obserwowano także zwiększone ryzyko niepowodzeń w procedurze docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika do komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) z zastosowaniem plemników mężczyzn po przebyciu COVID-19 (Mannur i wsp.: *Int J Med*. 2021, 114, 328–330). Ponadto stwierdzono, że COVID-19 stwarza większe ryzyko koagulopatii i zakrzepicy (Miesbach i Makris: *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2020, 26, 1–7). Zwłaszcza u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem, którzy otrzymują terapię zastępczą testosteronem, po przebyciu COVID-19 konieczna jest szczególna kontrola parametrów krzepliwości krwi.

Piotr Paweł Świniarski, Tomasz Purwin, Wojciech Jania, Tomasz Drewa

IMPLANTACJA PRÓTEZY HYDRAULICZNEJ PRĄCIA AMS700 LGX Z DOSTĘPU PRĄCOWO-MOSZNOWEGO PO RADYKALNEJ PROSTATEKTOMII

Katedra Urologii i Andrologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
e-mail: piotr.swiniarski@hotmail.com

Powszechnym następstwem radykalnej prostatektomii są zaburzenia erekcji. Implantacja protezy prącia jest możliwym leczeniem pacjenta ze skrajnymi zaburzeniami erekcji. Celem prezentacji będzie przedstawienie krok po kroku zabiegu implantacji hydraulicznej protezy prącia AMS 700 LGX.

Operacja przeprowadzona została na 62 letnim pacjencie, który 2 lata wcześniej przeżył radykalną

prostatektomię z powodu raka gruczołu krokowego. Następstwem zabiegu były skrajne zaburzenia erekcji nie reagujące na wysokie dawki sildenafilu i innych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5. Pacjent został zakwalifikowany do implantacji hydraulicznej protezy prącia. Operacja została przeprowadzona w marcu 2022.

Implantacja protezy prącia przebiegła bez okolicznych powikłań. Czas zabiegu wynosił 135 minut, czas hospitalizacji 24 godziny, czas cewnikowania 20 godzin, dren utrzymywano 3 dni, czas inflacji cylindrów 7 dni, utrata krwi <100 mL, czas do pierwszej aktywacji pompy 2 tygodnie, czas do wznowienia aktywności seksualnej 6 tygodni. Utrzymywanie drenu dłużej niż czas hospitalizacji pozwala uniknąć powstania krwiaka moszny, który może spowodować przedłużenie czasu gojenia i podnosi ryzyko infekcji. Inflacja cylindrów do 80% pomaga uniknąć krwawienia z ciał jamistych prącia w okresie pooperacyjnym i kurczenia się blizny po kawernotomii. Szybka aktywacja implantu jest preferowana szczególnie w cylindrach zwiększających swoją długość i obwód. Pacjent i jego partnerka byli zadowoleni z wyniku operacji, potwierdzili reaktywację współżycia i znaczną poprawę jakości życia seksualnego. Na podstawie rezultatów przeprowadzonej operacji można stwierdzić, że hydrauliczny implant prącia to bezpieczna i skuteczna metoda leczenia trwałych zaburzeń erekcji po radykalnej prostatektomii.

Renata Walczak-Jędrzejowska

**NOWE, SZÓSTE WYDANIE
REKOMENDACJI WHO Z 2021 ROKU
DOTYCZĄCE BADAŃ NASIENIA – JAKIE
ZMIANY I NOWOŚCI DLA LABORATORIÓW
SEMINOLOGICZNYCH?**

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

Pierwszym etapem diagnostyki zaburzeń męskiej płodności jest badanie nasienia. Jego wynik ukierunkowuje dalsze działania diagnostyczne w celu wyjaśnienia przyczyn niepłodności pary i ewentualnego podjęcia leczenia przyczynowego. Od przeszło 40 lat ocena parametrów nasienia opiera się na standardach zawartych w podręczniku Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), którego pierwsza edycja opublikowana była w roku 1980 (WHO, 1980). W ciągu kolejnych lat pojawiły się jego cztery aktualizacje – w roku 1987 (WHO, 1987), 1992 (WHO, 1992), 1999 (WHO, 1999) i 2010 (WHO, 2010). W lipcu 2021 roku ukazała się jego ostatnia, 6. edycja (WHO, 2021).

W obecnej wersji podręcznika, podobnie jak w poprzednich, przedstawione są w sposób szczegółowy wszystkie procedury wykorzystywane przy ocenie poszczególnych parametrów nasienia. Niektóre z nich

uległy modyfikacji związanej z wykonywaniem samej procedury i/lub prezentacją wyników. W przeciwieństwie do wcześniejszych wydań podręcznika, obecnie WHO rekomenduje wykorzystywanie jednej metody do oceny danego parametru, co ma ułatwić standaryzację wykonywania badania w różnych laboratoriach. Najważniejszą zmianą i nowością przedstawioną w 6. wydaniu podręcznika jest rezygnacja z pojęcia tzw. „wartości referencyjnych”, które były do tej pory zawsze prezentowane w poprzednich jego edycjach. Należy pamiętać, że wyniki badania nasienia uzyskane od mężczyzn płodnych i niepłodnych w dużym zakresie pokrywają się (MacLeod i Gold.: *J Urol.* 1951, 66, 436–449; Guzik i wp.: *N Engl J Med.* 2001, 345, 1388–1393; Boyd.: *Asian J Androl.* 2010, 12, 83–90; Björndahl.: *Human Fertile (Camb).* 2011, 14, 179–186), co uniemożliwia zastosowanie prostego podziału dychotomicznego i jednoznaczne określenie wartości granicznych dla tych dwóch populacji mężczyzn. Kolejną istotną aktualizacją jest dodanie dwóch rozdziałów dotyczących uzupełniających testów seminologicznych mających na celu m.in. ocenę jakości i czynności plemników, ocenę innych komórek znajdujących się w nasieniu, czy też ocenę markerów stanów zapalnych w męskim układzie płciowym. Wśród testów tych znalazły się zarówno niektóre testy prezentowane już w poprzedniej edycji podręcznika jak i zupełnie nowe testy, które zostały wprowadzone do aktualnego podręcznika po raz pierwszy.

Artur Wdowiak

**WSKAZANIA DO ZABIEGU INSEMINACJI
DOMACICZNEJ**

Katedra i Zakład Położnictwa i Ginekologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: arturwdowiak@umlub.pl

Problemy z uzyskaniem potomstwa to problem coraz to większej liczby par w Polsce i Europie. Inseminacja domaciczna (IUI, ang. *intrauterine insemination*) jest jedną z metod leczenia niepłodności. Jest to małoinwazyjna metoda polegająca na wprowadzeniu w cewniku do jamy macicy kobiety specjalnie spreparowanego nasienia partnera lub dawcy. Inseminacje domaciczne nasieniem partnera wykonywane są w przypadku idiopatycznego czynnika niepłodności, umiarkowanego czynnika męskiego, ciężkich zaburzeń erekcji, dyspareunii, wytrysku wstecznego czy też w celu zmniejszenia kosztów podczas stymulacji jajczkowania. W sytuacji, kiedy nie ma możliwości pozyskania plemników partnera, rodzi to potrzebę zastosowania inseminacji nasieniem dawcy. Skuteczność tego zabiegu zależy od parametrów nasienia. Niewątpliwą zaletą tej metody leczniczej jest jej prostota, niska cena i niewielki odsetek powikłań. Liczne doniesienia naukowe potwierdzają zasadność stosowania IUI w terapii niepłodności.

Jan Karol Wolski

STYMULACJA SPERMATOGENEZY PRZED BIOPSIĄ JĄDER U PACJENTÓW Z AZOOSPERMIĄ

Przychodnia Lekarska nOvum, Warszawa, Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
e-mail: jkwolski@op.pl

Pozyskanie plemników od pacjentów z azoospermią, zwłaszcza nieobstrukcyjną (ang. NOA, *non-obstructive azoospermia*) do procedur wspomaganego rozrodu jest dużym wyzwaniem dla zespołów andrologów operacyjnych. Od czasu pierwszych otwartych biopsji jąder w latach 30. (Hotchkiss, Engle) oraz 40. (Charny) ubiegłego wieku, techniki pobrania uległy ewolucji. Pojawiły się małoinwazyjne procedury przezskórne: biopsje gruboigłowa (Hendricks, 1969) i cienkoigłowa (Gottschalk-Sabag, 1993). W 1998 r. Schlegel przeprowadził otwartą biopsję jąder, korzystając z powiększenia mikroskopu operacyjnego, m-TESE (ang. *microsurgical/microdissection testicular sperm extraction*), która przewyższyła skutecznością wcześniejsze procedury (Wolski: *Andrologia. Zdrowie mężczyzny od fizjologii do patologii*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2020, 429–440). Mimo zaawansowanej techniki operacyjnej wskaźniki chirurgicznego pozyskiwania plemników (SSR, ang. *surgical sperm retrieval*) w m-TESE są od lat na poziomie 40–60% (Corona i wsp.: *Hum Reprod Update*. 2019, 25, 733–757). Wiedza o hormonalnej regulacji spermatogenezy oraz skuteczność terapii azoospermii u pacjentów z hypogonadyzmem hypogonadotropowym, zachęciła do stosowania leków hormonalnych w stymulacji przed SSR pacjentów z NOA z prawidłowym poziomem gonadotropin lub hypogonadyzmem hypergonadotropowym. Normalizacja poziomu testosteronu jest predyktorem pozytywnym SSR (Caroppo i wsp.: *J Clin Med*. 2021, 10(3), 387). Stosowano selektywne modulatory receptora estrogenowego, inhibitory aromatazy, gonadotropiny. Obecne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU *Guidelines on Sexual and Reproductive Health*) nie zalecają hormonalnych terapii stymulacyjnych w idiopatycznym NOA (Salonia i wsp.: *Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. 2022). Mimo to 65% urologów przepisuje empiryczną terapię hormonalną w leczeniu idiopatycznej niepłodności męskiej, najczęściej cytrynian kłomifenu (Ko i wsp.: *J Urol*. 2012, 187(3), 973–978). Metaanaliza z 2022 r. wykazała, że w grupie z hypogonadyzmem

hypergonadotropowym, mimo nadziei, terapia hormonalna nie jest związana z poprawą SSR. Co prawda odnotowano korzyści w grupie eugonadalnych pacjentów, ale jakość danych naukowych była niska i obciążona ryzykiem błędu stroniczości. Dlatego terapia hormonalna nie powinna być rutynowo stosowana u mężczyzn z NOA przed SSR, potrzebne są prospektywne randomizowane kontrolowane próby kliniczne (Tharakan i wsp.: *Hum Reprod Update*. 2022, 28(5), 609–628).

Katarzyna Ziemińska

DEFEKTY GENETYCZNE UKŁADU PODWZGÓRZE-PRZYSADKA A HIPOGONADYZM U MĘŻCZYZN

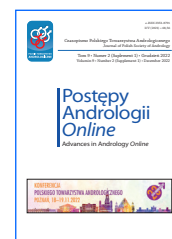
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: kaziem@ump.edu.pl

Prawidłowo funkcjonujący układ podwzgórze-przysadka jest niezwykle istotnym elementem właściwego rozwoju gonad, procesu dojrzewania i utrzymywania zdolności rozrodczych człowieka. Neuroendokrynną regulacją rozrodu jest bardzo skomplikowanym procesem, który wymaga współpracy wielu sieci komórkowych przede wszystkim związanych z neuronami produkującymi hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*).

Choć wydaje się, że zaburzenia genetyczne dotyczące układu podwzgórze-przysadka i powodujące problemy z rozrodem są stosunkowo rzadkim zjawiskiem to rozwój technik genetycznych i coraz śmielsze interpretacje wyników badań włączając zjawisko oligogeniczności w ostatnich latach znacznie poszerzyły tę grupę pacjentów. W chwili obecnej opisano ponad 60 genów, których defekty mają wpływ na prawidłowe funkcjonowanie układu podwzgórze-przysadka w aspekcie kontroli rozrodczości. Tak duża różnorodność genetyczna przekłada się też na dużą zmienność fenotypową. Szczególnie interesującą grupą są chorzy u których podejrzenie podłoża genetycznego nie jest takie oczywiste np. z powodu braku innych towarzyszących zaburzeń (jak anosmia w przebiegu zespołu Kallmanna). W prezentacji przedstawiono wyniki najnowszych badań dotyczących zaburzeń genetycznych układu podwzgórze-przysadka u mężczyzn z hipogonadyzmem.



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



SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 23rd DAY OF ANDROLOGY

Poznań, 18–19.11.2022; www.pta2022.bok-ump.pl

DOI: 10.26404/PAO_2353-8791.2022.04

Abstracts of lectures



Szymon Bakalczuk¹, Izabela Dymanowska-Dyjak²,
 Pola Bakalczuk³

THE MALE FACTOR OF INFERTILITY AND MISCARRIAGES

¹Specialist Medical Center Ovum, Motycz, Poland, ²Independent Laboratory of Low-invasive Gynecology and Gynecological Endocrinology, Medical University of Lublin, Poland, ³Student of Medical University of Lublin, Poland
 e-mail: szymonbakalczuk@o2.pl

There are many causes of miscarriage, and the male factor is often underestimated. Miscarriage (spontaneous abortion) occurs in about 10–15% of clinical pregnancies. Apart from karyotype analysis, there are currently no studies recommended for a partner of a woman who has had a miscarriage. Moreover, the likelihood of spontaneous miscarriage is higher in couples with reduced fertility. It has been shown that there is a significant relationship between DNA damage in sperm and miscarriages. The lecture presents various causes of sperm abnormalities, diagnostic possibilities and its possible impact on the disturbed development of the embryo. It has been discussed the problem of DNA fragmentation and methylation, oxidation-reduction potential in semen, Y chromosome microdeletion, telomere shortening, the effect of protamine 1 to protamine 2 mRNA content on the quality of the embryo, as well as the regulatory function of micro RNA and its potential relationship

with miscarriages. Testing for sperm chromosomal abnormalities and DNA fragmentation appears to be a reasonable option for male partners of women with unexplained miscarriages. From a psychological point of view, couples can benefit from understanding the cause of pregnancy loss, and the diagnosis of the male factor can help the couple consider alternative reproductive options, including the use of donor sperm (Machałowski et al.: *Post Androl Online.*, 2020, 7(2), 26–52).

Lars Björndahl

SEMEN EXAMINATION – A TOOL TO UNDERSTAND THE FUNCTION OF THE MALE REPRODUCTIVE ORGANS

Andrology Laboratory, ANOVA, Clinic for Endocrinology, Karolinska University Hospital, and Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
 e-mail: lars.bjorndahl@ki.se

The recent revision of the WHO laboratory manual (World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 6th ed.; World Health Organization Press: Geneva, Switzerland, 2021) has widened the perspective of the scope by pointing to the importance for evaluating men with



Published materials are available under the Creative Commons License BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

possible disorders of male reproductive functions. The basic examinations have been clarified and focused to measures of sperm production and motility as judged from sperm number, motility (vitality if poor motility) and sperm morphology. Furthermore, a new international standard based on the same evidence as the WHO manual has been published (International Organization for Standardization – ISO 23162:2021) to facilitate for laboratories to provide reliable results of investigations of the male reproductive functions.

Among the essential technical aspects are the importance of sufficient number of characterized spermatozoa, comparisons of repeated assessments for sperm concentration and motility, as well as using appropriate staining methods for morphology and vitality

For the proper interpretation of semen examination results reference limits can be useful but the WHO reference limits are of limited value and should not be mistaken for limits between fertility and infertility. The new WHO manual argues for development of decision limits that are more important than limits from a mixed population.

It has been argued that semen examination must be better standardized (Björndahl et al.: Hum Reprod. 2016, 31, 227–232), but the compliance has been almost non-existent (Vasconcelos et al.: Hum Reprod. 2022, 37(10), 2255–2263) leading to even stronger appeals for improvement of quality in basic laboratory investigations of male reproductive functions both for clinical and scientific use (Björndahl et al.: Hum Reprod. 2022 doi: 10.1093/humrep/deac189).

Monika Fraczek

CONVENTIONAL AND NONCONVENTIONAL SEMEN PARAMETERS AFTER SARS-COV-2 INFECTION

Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, Poland
e-mail: monika.fraczek@igcz.poznan.pl

The results of many independent retrospective studies indicate a possible role of coronavirus disease – 2019 (COVID-19) infection in the etiology of semen alterations. Weakening of at least one of the conventional sperm parameters is observed in approximately 70% of convalescents. Reduced sperm motility is often accompanied by a significant reduction in their number. Moreover, the observed increase in azoospermia cases after severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection have been linked to the severity of its symptoms. Clinical data also show abnormalities in the percentage of live sperm and sperm with normal morphology in men who had COVID-19. In addition, in the ejaculates of COVID-19 patients, a decrease in the volume parameter and an increase in the number of leukocytes are more often observed. Data on the period needed to normalize conventional semen parameters after SARS-CoV-2 infection are inconclusive. However, the dominant view is that within

3–4 months after recovery, the standard sperm parameters return to the so-called reference values. When analyzing the published data regarding the pre-and post-COVID-19 standard semen parameters, we can find the differences in the number and age of studied patients, the amount of time between COVID-19 diagnosis and subsequent time semen collection, and the duration of COVID-19 and symptoms in analyzed men. The current state of knowledge does not allow us to establish which of the standard sperm parameters takes the longest time to return to normal.

The clinical studies conducted so far indicate the role of oxidative stress, cell death processes and immune response as potential mechanisms responsible for the development of male subfertility/infertility associated with SARS-CoV-2 infection. Abnormalities in the parameters of the extended/advanced semen examination, including the sperm DNA fragmentation and the antioxidant potential of semen, were more often observed in men after infection compared to men who did not suffer from COVID-19. However, the authors emphasize that the increase in the percentage of sperm with a high DNA fragmentation is not always associated with SARS-CoV-2 infection, and this marker should be treated as an independent parameter of semen analysis during the investigation of the infertile couple. Nevertheless, the published clinical data also highlight the gradual normalization of the level of DNA damage in ejaculated sperm in COVID-19 patients with abnormalities in the DNA fragmentation tests. Concerning unconventional sperm parameters, high levels of some chemokines and pro-inflammatory cytokines i.e. interleukin (IL) -8, IL-6, tumor necrosis factor α (TNF- α) or monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) were also confirmed in patients with COVID-19 infection. The clinical studies conducted so far also indicate an increased tendency to immunize semen in patients after SARS-CoV-2 infection, as evidenced by the more frequently observed elevated levels (>10%) of antisperm antibodies (ASA) both in the IgG and IgA class in the mixed antiglobulin reaction (MAR) test.

In conclusion, SARS-CoV-2 infection can affect spermatogenesis, and the disorders are usually temporary. It is recommended to monitor semen parameters after COVID-19 infection but not earlier than 3–4 months after the infectious agent has been eliminated.

Kamil Gill, Małgorzata Piasecka

CLINICAL UTILITY OF OXIDATION-REDUCTION POTENTIAL IN SEMEN AND SPERM GENOME INTEGRITY

Department of Histology and Developmental Biology, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland
e-mail: kamil.gill@pum.edu.pl

Because of the insufficient clinical value of routine semen analysis, the most recent 6th edition of the World Health Organization (WHO) guidelines for semen examination

for first time indicates recommendations for extended semen tests, including procedures developed for verification of molecular sperm defects. Among these tests, the WHO points out the clinical importance of oxidative stress (OS) assessment. It seems to be particularly important because it is estimated that approximately 80% of idiopathic infertility cases are associated with MOSI (Male Oxidative Stress Infertility) (Agarwal et al.: *World J Mens Health*. 2019, 37(3), 296–312). OS is the main cause of sperm DNA fragmentation (SDF), and verification of SDF is also recommended by WHO.

Undoubtedly, apart from the basic semological analysis, the assessment of oxidative stress is one of the most common researched biomarker. The etiopathogenesis of OS is multifactorial and includes both endogenous (e.g. leukocytospermia, immature sperm cells, varicocele) and exogenous (e.g. lifestyle, systemic diseases, environmental pollution) causes (Mannucci et al.: *Front Mol Biosci*. 2022, 8, 799294). One of the available and extensively researched methods of assessing OS in the semen (and in the semen plasma) is the measurement of the oxidation–reduction potential (ORP) using the MiOXSYS® system (Male Infertility Oxidative System). According to the manufacturer's recommendations, sORP value (ORP value normalized to sperm concentration) ≥ 1.38 mV/106 sperm/mL is a threshold for OS in semen – a phenomenon caused by an imbalance between production and accumulation of oxygen reactive species (ROS) and the ability of a biological system to ROS detoxify. The clinical significance of the sORP assessment was confirmed by the studies involving receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. It has been shown that 1.34–1.73 the value of sORP discriminated infertile men from healthy volunteers and /or men with proven fertility (Castleton et al.: *Antioxidants*. 2022, 11, 264). A similar cut-off value of sORP (1.40) to discriminate infertile men from fertile individuals was obtained in our research (Gill i wsp: *Antioxidants*. 2022, 11, 1987). Moreover, in the case of *in vitro* fertilization treatment, some authors have shown varied cut-off points of sORP for the prediction of fertilization process (sORP: 1.570 or 0.709), blastocyst development (sORP: 0.530), clinical pregnancy (sORP: 0.750 or 0.465) and live birth (sORP: 0.393) (Sallam et al.: *AIMJ*. 2(7), 2021, 59–65; Henkel et al.: *Reprod Biomed Online*. 2022, S1472–6483(22)00359–5).

Since OS leads to a decrease in the integrity of the sperm genome, which influenced the above-mentioned processes, verification of sORP with SDF is justified. Following the WHO guidelines (2021), it is recommended to assess the sperm chromatin status i.a. using the sperm chromatin dispersion test (SCD). Currently, it is believed that thresholds of 20% SDF best discriminate confirmed and presumed fertile men from infertile men (Esteves et al.: *2021 Andrologia*. 2021;53:e13874; Agarwal et al.: *World J Mens Health*. 2022, 40(1), 30–37). It seems reasonable to search for an association between sORP, SDF, and infertility. However, there are few reports including

the statistical analysis of the association between sORP and SDF (Majzoub et. al.: *Arab Journal of Urology*. 2018, 16, 87–95; Majzoub et. al.: *AJA*. 2020, 22, 317–322; Gill et. al.: *Int J Environ Res Public Health*. 2021, 18(11), 5977; Gill i wsp: *Antioxidants*. 2022, 11, 1987; Henkel et. al.: *Reprod Biomed Online*. 2022, S1472–6483(22)00359–5; Joao et. al.: *Reprod Fertil*. 2022, 3, 67–76).

Considering the mutual dependencies between oxidative stress and nuclear sperm DNA fragmentation, as well as the clinical importance of both these biomarkers, there is a need to parallel the implementation of these tests in semiological diagnostics. The obtained results may reveal the cause of a fertility issue that cannot be verified by routine semen analysis, and may also be helpful in the individualized therapeutic management of male infertility.

Funding: Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland, grant number FSN-322-04/21 and WNoZ-322-01/S/19/2022

Aleksander Giwercman

SPERM DNA FRAGMENTATION INDEX – IMPACT ON RISK OF PRE-ECLAMPSIA AND HEALTH OF THE CHILDREN

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

The management of infertility is traditionally in the hands of gynecologists with special interest in reproductive medicine. In majority of cases, assisted reproductive techniques (ART) as *in vitro* fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) are used to help the childless couple with becoming parents and the investigation of the male is limited to searching for spermatozoa in seminal fluid, epididymis or testis. However, in 50% of cases, impairment of male reproductive function is a contributing factor to the infertility problem. Furthermore, only 25–30% of all ART treatments result in a child birth. Therefore, there is a need for finding alternative, male-related methods of infertility management, aiming to improve the efficiency of current therapies but also saving the female partner from potentially dangerous hormonal stimulation in cases where the major problem is poor semen quality.

Furthermore, recent research has clearly shown that men with impaired fertility are at higher risk of early mortality and morbidity due to non-communicable diseases as diabetes, metabolic syndrome, osteoporosis, cardiovascular conditions and some cancers. This is an additional reason to offering the male in an infertile couple a more detailed examination, which can help identifying men to whom preventive measures should be offered due to highly increased risk of morbidity and mortality.

Increased sperm DNA fragmentation index was found to have a negative impact on fertility *in vivo* as well as *in vitro*. Recently, based on data from almost 2000

ART pregnancies, we have also shown that sperm DNA damage, pathological condition which is over-represented in subfertile men, is associated with increased risk of pre-eclampsia as well as adverse perinatal characteristics and congenital malformation risk in children. Therefore, more focus on the male partner is not only needed for improvement of outcome of infertility management but also to secure health of fathers, mothers and their children.

Yvonne Lundberg Giwercman

EXTRA GONADAL EFFECTS OF FOLLICLE STIMULATING HORMONE IN MALES

Lund University, Department of Translational Medicine, Malmö, Sweden

e-mail: Yvonne.Lundberg_Giwercman@med.lu.se

Follicle-stimulating hormone (FSH) is together with testosterone crucial for spermatogenesis and treatment of men with FSH has consequently since long been used in cases of hypogonadotropic hypogonadism when fertility is desired. As primary testicular failure is characterized by high FSH and normal or low testosterone, FSH was in the early 1990s also introduced in the treatment of idiopathic male infertility (Acosta et al.: *Hum Reprod.* 1992, 8, 1067–1072), which is supposed to represent almost 40% of male cases (Jungwirth et al.: *Eur Urol.* 2012, 2, 324–332).

Men with hampered fertility are also known to have an increased risk of late morbidity, including cardiovascular and metabolic diseases as well as decreased bone mineral density (Crawford and Schally: *Can J Urol.* 2020, 2, 10167–10173). The risk of cardiovascular disease is also significantly increased in prostate cancer patients treated with surgical castration or gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists. Both procedures are associated with suppression of testosterone due to persistent suppression of luteinizing hormone (LH), whereas FSH rebounds after its initial silencing. The risk of cardiovascular disease was however unchanged in those given GnRH antagonists, which totally represses not only LH, but also FSH action.

Since FSH treatment may play an important role in the treatment of men with impaired fertility in the upcoming years, and as FSH may be driving adverse events such as heart attacks and strokes, perhaps by promoting inflammation, atherosclerosis or insulin resistance (Crawford and Schally: *Can J Urol.* 2020, 2, 10167–10173), we investigated the effects of FSH on a standard set of inflammatory markers as well as metabolic and hematological parameters in a randomized study on young, healthy volunteers undergoing transient chemical castration and a subgroup treated with FSH. In addition, an animal model was used to investigate prostatic effects of add-back FSH supplementation.

The results showed that FSH treated men had higher glucose and triglyceride levels than untreated men. However, the inflammatory markers did not differ between rFSH treated men and controls, and neither did prostate specific antigen (PSA) production (Eleftherios et al.: *Endocr Connect.* 2022, 11, e-210639). FSH treated mice had five times larger prostate size compared to untreated animals and the expression of probasin (PSA orthologue) was increased.

Marta Grabowska¹, Mariola Marchlewicz², Małgorzata Piasecka¹

THE INFLUENCE OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

¹Department of Histology and Developmental Biology, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland,

²Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland
e-mail: marta.grabowska@pum.edu.pl

In view of the ever increasing scale of infertility, in recent years, factors that may contribute to the reduction of fertility are being searched for. Pharmacological treatment used, including immunosuppressive drugs are one of the most important aspects in this regard. Immunosuppressants such as cyclosporin A, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, and prednisone are commonly used in patients who have undergone vascularized organ transplantation. In scientific reports based on clinical and experimental studies it was shown that, despite the different mechanisms of action, immunosuppressants have an adverse effect on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, as well as on the organs of the male reproductive system, which may undoubtedly contribute to the reduction of male fertility. The most of articles in this field concern the male gonad showing fibrosis and edema of the interstitial tissue, as well as capillary hyperemia (Grabowska and Piasecka: *Post Androl Online.* 2020, 7, 12–29). In addition, reduction of the diameter of the seminiferous tubules, disorganization and vacuolization of the seminiferous epithelium, abnormalities in the development of spermatids or a reduction in the sperm count were observed (Grabowska and Piasecka: *Post Androl Online.* 2020, 7, 12–29; Grabowska et al.: *International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, Prague,* 2022).

It should be emphasized that immunosuppressive agents may have a harmful effect on sperm cells also through impaired epididymal function, which in turn may lead to a reduction in selected semological parameters (Grabowska and Piasecka: *Post Androl Online.* 2020, 7, 12–29). With long-term administration of immunosuppressants based on three-drug protocols, collapsed and irregular lumen of epididymal duct and decreased height of epididymal epithelium were noted in rats (Grabowska

et al.: European Congress of Andrology, Barcelona, 2022). In turn, the effect of immunosuppressants on the prostate was manifested in the form of a reduction in the lumen of the glands and atrophy of the glandular epithelium and stromal components (Grabowska et al.: *Histol Histopathol.* 2015, 30, 1089–100; Grabowska et al.: *Drug Des Devel Ther.* 2016, 10, 2899–2915; Grabowska et al.: *Int J Environ Res Public Health.* 2020, 17, 4614).

In the context of the search for new biomarkers of male infertility, special attention is paid to aquaporins (AQPs), transmembrane proteins involved in the regulation of the water balance. AQPs play a key role in fluid secretion/reabsorption during spermatogenesis and in the transepithelial transport of water in the epididymal duct (Oberska and Michałek: *Anim Reprod Sci.* 2021, 231, 106807). Hence, our original research was undertaken to reveal the effect of immunosuppressive treatment on the expression of these proteins under experimental conditions. Long-term use of rapamycin-based three-drug immunosuppressive regimens resulted in decrease of AQP9 expression in Leydig cells and increase of AQP7 expression in elongated spermatids and testicular sperm cells of rats. In addition, a decrease in AQP9 expression in epididymal epithelial cells was also found (Grabowska et al.: European Congress of Andrology, Barcelona, 2022; Grabowska et al.: Symposium of the Symposium of the Polish Society for Histochemistry and Cytochemistry, Bydgoszcz, 2022).

There is no doubt that the verification of the influence of immunosuppressive regimens on the male reproductive system requires further research, especially in the context of therapy based on three-drug regimens, because in clinical practice this therapy is the most commonly used.

Funding: National Science Centre of Poland, MINIATURA 5 grant No. DEC-2021/05/X/NZ7/00721

Piotr Jędrzejczak^{1,2}, Anna Berger³

WHAT IS MOST HARMFUL TO MALE FERTILITY?

¹Pastelova Clinic, Poznan, Poland, ²Chair and Department of Cell Biology, Poznan University of Medical Sciences, Poland, ³Laboratory of Andrology, Gynecology and Obstetrics Clinical Hospital, Poznan University of Medical Sciences, Poland
e-mail: piotrjdrzejczak@gmail.com

The incidence of male infertility has been notably increasing over the last decades due to the steadily deteriorating semen quality. A number of studies found a relationship between lifestyle factors and the quality of semen, which in consequence may lead to male factor infertility. The present study focused on variables which are included in the group of modifiable lifestyle factors. The following parameters have been analyzed: tobacco smoking, alcohol consumption, recreational physical activity, eating habits, consumption of sweetened soft

drinks and protein nutrition products, as well as use of mobile electronic devices (mobile phones kept in the front trouser pocket, laptops placed directly on the lap).

The study was designed to: 1) assessment of which of the studied behaviors have a statistically significant impact on the occurrence of normal or abnormal semen parameters and 2) determination of the lifestyle components which, in combination with each other, have the greatest effect on the investigated semen parameters.

The study was conducted among 565 men who presented for their first semen test to the Laboratory for Andrology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Poznan University of Medical Sciences, between 2018 and 2020. Participant age ranged from 21 to 53 years (mean: 34±5 years). Lifestyle parameters were evaluated using validated questionnaires for eating habits and physical activity as well as an original questionnaire designed for the purpose of the study. The parameters of semen quality were assessed in accordance with the 2010 WHO standards (World Health Organization laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed.). The result of the semen analysis was the decisive factor when subdividing the participants into normal or abnormal (low) sperm count groups (WHO, 2010). Basic descriptive statistics (univariate analysis) was used in the study. The risk for abnormal semen parameters was assessed using the odds ratio (OR), with 95% confidence interval (CI). Next, multidimensional stepwise regression models were created. The goal of multidimensional modelling in this study was a simultaneous evaluation of the effect of a number of variables on eight quantitative and qualitative sperm parameters.

Smoking and frequent consumption of sweetened soft drinks are linked to elevated risk for the development of teratozoospermia. Inactive lifestyle is a predictive factor for low semen volume as well as low total count of progressively motile sperms. Unhealthy eating habits are more often associated with a decreased number of progressively motile sperms in the ejaculate. Moderate consumption of alcohol as well as use of protein nutrition products, carrying the mobile phone in the trouser pocket, and placing the laptop computer directly on one's lap were not statistically significant factors to differentiate between normal and abnormal semen parameters. Based on the mathematical regression models, concurrent smoking, frequent consumption of sweetened soft drinks and unhealthy eating habits were found to have a negative impact on the progressively motile sperm count.

Małgorzata Kałużna

FUNCTIONAL HYPOGONADISM IN MEN – DOES BODY WEIGHT MATTER?

Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poland
e-mail: mkaluzna@ump.edu.pl

Body weight and its dynamic changes influence male fertility and sexual health. Anorexia and eating disorders are underestimated problems in men and the source of many hormonal and metabolic dysfunctions. Simple obesity and central obesity are the basis of many male endocrinopathies. Sexual maturation in obese boys occurs later than in their lean peers. Lower testosterone levels characterize obese men. Excessive body weight is an independent risk factor for erectile dysfunction. Obesity may be associated with oligozoospermia/azoospermia, although the data on the influence of anthropometric indicators on sperm parameters are contradictory. Both overweight and underweight weight can lead to functional hypogonadotropic hypogonadism. Leptin is an essential hormone in the control of the hypothalamic-pituitary–testis axis and the regulation of spermatogenesis. Leptin is a trigger of various neuroendocrine adaptations, both for starvation and weight gain. Obesity may lead to hyperleptinemia and leptin resistance, and sudden weight loss may lead to hypoleptinemia. Leptin plays an important, complex role in male reproduction by stimulating the secretion of gonadoliberin (GnRH), stimulating and inhibiting spermatogenesis, inhibiting steroidogenesis, and lowering testosterone and estradiol levels. Hyperleptinemia is observed in recovery from anorexia. Weight recovery reverses hypogonadotropic hypogonadism in most cases. The supply of the leptin analogue – metreleptin – facilitates the achievement of normal body mass, and reduces cognitive impairment and hyperactivity.

On the other hand, using glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues in obesity may result in a significant increase in testosterone concentration, apart from weight reduction. All weight reduction methods - diet, increased physical activity, pharmacotherapy or bariatric surgeries – significantly improve men's hormonal parameters and sexual function. Male obesity is associated with lower effectiveness of assisted reproductive techniques (ART). Abdominal obesity is an additional risk factor for poor ART outcomes.

Maciej Kurpisz

SARS-COV-2 VACCINATION AND REPRODUCTIVE SUCCESS – MYTHS AND FACTS

Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, Poland
e-mail: maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl

In experimental findings and clinical observations were put forward several reports which brought a controversial issue of essential co-existence between angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) and transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) receptors for infectivity of variety tissues/organs. This, however, did not gain a ground as

sine qua non pre-condition for either Leydig or Sertoli cells infection. The essential part of the coronavirus disease – 2019 (COVID-19) syndrome (as well as later on repeated similar ones in postvaccination period) has been a transient decrease in quality of semen as well as the outburst of cytokines – locally and systemically. As the helpful parameter for prodromal marks has been noted an elevated level of IL-8 in peripheral blood. IL-8 has been a well-recognized chemoattractant which most possibly might be a cause for enhanced recruitment of leukocytes with inherently associated reactive oxygen species (ROS) secretion (leading in a due course to oxidative stress) which e.g. in semen may trigger a substantial sperm DNA damage. Elevated ROS secretion may increase a risk of abortion both in natural procreation as well in assisted reproductive techniques (ART). Interdependence between elevated cytokines and stimulation of prooxidants has been well known both locally and systemically (also after vaccinations and while specifically boosting with next doses administration). In our earlier findings we have reported statistically significant elevation of blood cytokines in male idiopathic infertility. Similar scheme is repeating in males when several boosting doses have been applied (against SARS-Cov-2). According to Aitken hypothesis this may be further expressed as a substantial danger for 1) mutations in gene coding for tyrosine kinase at the level of spermatogonial stem cells together with the loss of ability for asymmetric divisions essential for renewal of the spermatogonia pool, 2) elevated level of sperm DNA damage (adducts and fragmentation) with adverse consequences for procreation (reproductive failures), 3) mutations in DNA hot spots of males which are responsible for autism, bipolar disease and or schizophrenia. Opposite to recommendations of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) for mRNA type of vaccines, earlier published in *Human Reproduction*, we recommend a waiting time for spontaneous withdrawal of induced through vaccination process elevated proinflammatory cytokines with constant monitoring which would allow us more aggressive medical treatment if such withdrawal would eventually not take a place. This seems to be necessary, in our view, prior to undertaken procreation course of events both within natural or ART scheme.

Agnieszka Malcher¹, Tomasz Stokowy², Andrea Berman³, Marta Olszewska¹, Piotr Jedrzejczak^{4,5}, Dawid Sielski⁶, Adam Nowakowski⁷, Natalia Rozwadowska¹, Alexander N. Yatsenko⁸, Maciej Kurpisz¹

NOVEL CAUSATIVE GENETIC VARIANTS IN NONOBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA ANALYZED BY WHOLE GENOME SEQUENCING (WGS)

¹Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, Poland, ²IT Division, University of Bergen, Norway, ³Department of Biological Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA,

⁴Pastelova Clinic, Poznan, Poland, ⁵Chair and Department of Cell Biology, Poznan University of Medical Sciences, Poland, ⁶MNM Diagnostics, Poznan, Poland, ⁷Department of Urology and Urologic Oncology in St. Families Hospital, Poznan, Poland, ⁸Department of OB/GYN and Reproductive Sciences, School of Medicine, University of Pittsburgh, USA
e-mail: agnieszka.malcher@igcz.poznan.pl

In recent years, several papers have been published regarding identified genetic variants in men with non-obstructive azoospermia (NOA) using the whole exome sequencing (WES). However, WES provides a genetic diagnosis in only 25–50% of individuals. Here, we used the whole genome sequencing (WGS) to detect potential causative variants in patients with NOA (n = 39) including also samples of which mutations in WES were not found (n = 6).

WGS using Illumina HiSeq X was performed to detect NOA-associated gene candidates. Variants were annotated using the Ensembl Variant Effect Predictor, utilizing frequencies from gnomAD and other databases to provide clinically relevant information (ClinVar), conservation scores (phyloP), and effect predictions (i.e., MutationTaster). Structural protein modeling was also performed.

Using WGS, we revealed potential NOA-associated single nucleotide variants (SNVs), such as: *TKTL1*, *IGSF1*, *ZFPM2*, *VCX3A* (novel disease causing variants), *ESX1*, *TEX13A*, *FAM47C* (previously known genes associated with infertility) and *BEND2*, *BRWD3*, *MAGEB6*, *MAP3K15*, *RBMXL3*, and *SSX3* genes, which may be involved in spermatogenesis.

Funding: NCN 2017/26/D/NZ5/00789

Sławomir Marszałek

PHYSIOTHERAPEUTIC AND OSTEOPATHIC TREATMENT IN FUNCTIONAL MYOFASCIAL DISORDERS OF THE PELVIC FLOOR IN MEN

Department of Physiotherapy, Poznan University of Medical Sciences, Poland, Department of Physiotherapy, University School of Physical Education Poznan, Faculty of Physical Education in Gorzow Wielkopolski, Poland, Department of Oncologic Physiotherapy, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland
e-mail: marszaleksl@wp.pl

About 15% of men experience pelvic pain during their lifetime, and in almost 90% of outpatient care it is referred to as the idiopathic chronic pelvic pain syndrome. The pain lasted at least 3 months during the 6-month observation period, and the absence of a confirmed bacterial infection of the urinary tract indicates this type of condition. In men, it causes a number of physical and emotional disorders and a reduction in quality of life. Additionally, diagnostic and treatment difficulties often cause dissatisfaction and frustration in patients. Therefore, the diagnosis of pelvic pain in men should take into account the palpation of tension

and tenderness (pain), as well as strength and function of the pelvic floor muscles, gluteal muscles, and abdominal muscles. Myofascial pain syndrome, which is a common diagnosis that no one really understands yet, is also an important part of the diagnosis. The main method of treatment is pharmacotherapy, and a few reports indicate other methods of treatment, including, inter alia, physiotherapy or osteopathic therapy. The use of pelvic floor physical therapy, covering a wide and little known range of therapeutic interventions, improves symptoms and quality of life. The most frequently used are individually selected: focused pelvic physiotherapy, myofascial relaxation, prostate massage, therapeutic stretching and exercises, biofeedback, and neuromodulation. Therefore, the therapy of men with idiopathic chronic pelvic pain syndrome should be individualized and based on an interdisciplinary diagnosis. Therapy should take into account the role of the pathophysiology of individual myofascial structures in central and peripheral sensitization processes. Also, soft tissue therapy based on detailed external palpation and rectal examination, along with individually chosen functional training of the muscles of the torso and limbs, can treat the symptoms and causes of this disorder in men in a safe and effective way (Anderson et al.: Clin J Pain. 2011, 27(9), 764–768; Engeler et al.: Eur Urol. 2013, 64, 431–439; Masterson et al.: Transl Androl. Urol. 2017, 6(5), 910–915; Stecco and Stecco: Fascial manipulation for internal dysfunctions. Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 2013; Stone C.: Visceral and Obstetric Osteopathy. 1sted., Churchill Livingstone, 2006).

Karolina Matuszewska

THE IMPORTANCE OF COOPERATION BETWEEN THE GYNAECOLOGIST, ANDROLOGIST AND CLINICAL GENETICIST IN THE DIAGNOSIS OF COUPLES WITH REPRODUCTIVE FAILURE

Centers for Medical Genetics GENESIS, Poznan, Poland
e-mail: k.matuszewska@genesis.pl

Recent years have seen enormous advances in genetics and genetic testing, including genetic testing in gynaecology and andrology. However, in a large percentage of cases, doctors are still unable to give their patients an answer when they ask why their attempts at conceiving a child fail. Can genetic testing provide an answer to this question?

In the case of male factor infertility, whether genetic testing is indicated mainly depends on the number of sperm in the ejaculate. Such an approach takes account of the genetic test results of infertile men, which prove that the lower the sperm count, the more likely it is that the patient suffers from a genetic defect. The genetic defects identified in patients with azoospermia mainly

include chromosome aberrations, microdeletions in the AZF (azoospermia factor) region and mutations in the *CFTR* gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). In the case of patients with teratozoospermia or asthenozoospermia, the genetic causes of infertility are not chromosomal aberrations, but stem from the presence of gene mutations. More than 2,000 genes linked to male fertility have so far been identified, including approximately 120 genes that are moderately, strongly or definitively linked to 104 infertility phenotypes – the so-called human male infertility genes. They include genes associated with, among others, multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) and primary ciliary dyskinesia (PCD).

Genetic testing of couples with reproductive failure is no longer limited to karyotype testing. Given the availability of a large number of human genome analysis tools, including whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS), and their application in human fertility studies, genetic consultation should be an integral part of investigation for the cause of infertility.

Marek Mędras^{1,2}

REFLECTIONS ON TESTOSTERONE CONCENTRATION IN WOMEN AND MEN

¹Wrocław University of Health and Sport Sciences, Poland, ²Polish Anti-Doping Laboratory, Warsaw, Poland
e-mail: m.medras@gmail.com

The author presents his reflections on values of methods for determining serum testosterone level, the diagnostic and clinical role of total, free and bioavailable testosterone levels and the problem of standards (reference range) for total testosterone. It also presents some aspects of the influence of exogenous testosterone on the eugonadal organism (significantly the androgen receptor). In the final part, discusses the issue of testosterone level in female athletes as the basic criterion for participation in women's sports competitions.

*Paweł Osemlak*¹, *Konrad Mischczuk*²,
*Grzegorz Jędrzejewski*³, *Paweł Nachulewicz*¹,
*Iwona Beń-Skowronek*², *Agnieszka Brzozowska*⁴

TESTICULAR TORSION: ITS EFFECT ON AUTOIMMUNISATION, PITUITARY-TESTIS AXIS AND CORRELATION WITH PRIMARY GONADAL DYSFUNCTION IN BOYS

¹The Clinical Department of Pediatric Surgery and Traumatology, Medical University of Lublin, Poland, ²The Clinical Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland, ³The Department of Pediatric Radiology, Medical University of Lublin, Poland, ⁴The Department of Medical Informatics and Statistics, Medical University of Lublin, Poland
e-mail: poseml1@poczta.onet.pl

Torsion of the testis (TT) is the second most common cause of "acute scrotum" in boys after torsion of appendixes. The study was designed to assessment of potential autoimmune process induced by TT and determining of possible hormonal abnormalities in boys operated due to TT. The serum of 28 boys operated due to TT has been tested for antibodies against sperm cells and Leydig cells, as well as for concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone, estradiol, vascular endothelial growth factor (VEGF) and anti-mullerian hormone (AMH). Boys were divided according to Tanner's puberty scale into 3 groups (G1, G4 and G5). The statistical relationship between total testicular volume (TTV) and testosterone concentration was determined in groups G4 and G5. The control group consisted of 8 healthy boys.

No antibodies against sperm nor Leydig cells were found in the serum of study and control groups. The concentrations of FSH and AMH in group G1 were statistically significantly greater in the study than in the control groups. Statistical analysis showed no significant differences between the study and control groups in concentrations of LH, testosterone, estradiol and VEGF in each puberty group. There was no statistical correlation between TTV and testosterone concentration.

Conducted study did not confirm the autoimmune process in boys with TT and showed that the pituitary-testis axis has sufficient compensatory capacity. The results of the study and data from the literature point to primary gonadal dysfunction as a risk factor for TT.

Michał Rabijewski

DOES GONADOTROPINS TREATMENT IN PATIENTS WITH INFERTILITY AND HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM MAKE SENSE?

Department of Reproductive Health; Centre for Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

Spermatogenesis depends on the pulsatile release of gonadotropins – luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) and their action on the testis. FSH signals to FSH receptors (FSHRs) on Sertoli cells to initiate spermatogenesis, whereas LH signals to LH receptors (LHRs) on Leydig cells to produce intratesticular testosterone. The qualitative and quantitative integrity of these receptors plays an equally significant role in the regulation of spermatogenesis. Inactivating mutations of the FSHR and LHR results in impaired fertility. However, gonadotrophic overstimulation can also have a detrimental effect on spermatogenesis by downregulating the expression of LHRs and FSHRs. High intratesticular testosterone (ITT) levels maintain the spermatogenic process and prevent germ cell death. Low ITT levels block the conversion of round spermatids to spermatogonia.

Among men with non obstructive azoospermia (NOA) and with hypergonadotropic hypogonadism, excess gonadotropin exposure carries the potential for desensitizing Leydig and Sertoli cells. This is believed to occur due to a decreased responsiveness of LH and FSH-responsive adenylyl cyclase following hyperstimulation. Increased cAMP catabolism due to FSH stimulated phosphodiesterase activity results in a refractory period for Sertoli cells. Thus, a therapeutic dilemma with these men is the limited number of options to improve the intratesticular testosterone before sperm search operations mixed with the potential for a detrimental effect of gonadotropins on testis.

In recent years, new potentially protocols for improving spermatogenesis in infertile men with hypergonadotropic hypogonadism NOA have been tested. For example, the effects of suppressing endogenous gonadotropins with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) and replacing them with exogenous gonadotropins in idiopathic NOA men were investigated. Men with NOA and hypergonadotropic hypogonadism, and who had failed testicular sperm extraction (TESE), received 150 IU of human menopausal gonadotropins (hMG) twice weekly and 2,000 IU of human chorionic gonadotropin (hCG) therapy once weekly after hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axis suppression. An inhibin rise was seen in 40% of patients after 4 weeks on the gonadotropin therapy; however, this rise was sustained in only 20% patients at 20 weeks. However, only 8% men recovered sperm in their ejaculate and another had sperm found on repeat TESE. Also suppression of FSH levels after high-dose of testosterone replacement therapy was investigated. Interesting observations were performed in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome (47,XXY) or idiopathic infertility with hypergonadotrophic hypogonadism and azoospermia. In patients with Klinefelter syndrome testosterone levels were about 120–150 ng/dL while FSH levels 18–58 mIU/mL. Following the administration of TE 200 mg/mL per week and 3000 IU of hCG three times weekly for a minimum of 6 weeks, FSH levels men decreased to 1.1–2.6 mIU/mL and testosterone levels rose to >300 ng/dL. After this procedure all patients were found to have sperm on microsurgical TESE. Explanation for the successful sperm retrieval in these patients is the suppression of gonadotropins to more physiologic levels (<10 mIU/mL). It should be emphasized that these were small clinical trials.

At the moment, we do not have reliable knowledge or large clinical trials on hormone therapy in infertile men with hypergonadotropic hypogonadism. There is a theoretical plausibility to the approach of hormonal stimulation prior to NOA which warrants further investigation. Furthermore, there are no alternative therapies available to optimize spermatogenesis in patients with NOA and hypergonadotrophic hypogonadism. It seems, that this therapy should not be given in every patient but rather in selective cases based on assessment of the potential risks and benefits of therapy but, there are

currently no factors for selecting which men with NOA should receive hormonal stimulation.

Ewa Rajpert-De Meyts

RECENT ADVANCES IN CLINICAL AND BASIC ASPECTS OF TESTICULAR CANCER

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

The last two years (2020–2022) brought important advances in diagnosis, genetic aspects and management of testicular germ cell tumours (TGCT). The 5th edition of World Health Organization (WHO) classification (2022) placed seminomas under germinomas and reclassified gonadoblastoma as a GCT precursor lesion together with germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS) (Berney et al.: *Histopathology*. 2022, 81, 459–466). Retrospective studies have confirmed two long-discussed aspects of surgical management of testicular cancer: 1) correctly performed contralateral testis biopsy in patients with a TGCT significantly decreases the risk of the metachronous TGCT (Rajpert-De Meyts et al.: *BJU Int*. 2022, doi: 10.1111/bju.15774), and 2) testis-sparing surgery in patients with TGCT has no real benefits (Grogg et al.: *World J Urol*. 2022, 40, 2293–2303). In general, there has been a strong emphasis on more holistic and patient-oriented clinical management, including comprehensive andrological care.

The incidence of testicular cancer has continued to show rapid changes, consistent with the primary influence of environmental /lifestyle but the causal factors remain unknown, mainly owing to the multifactorial and polygenic character of the disease (Znaor et al.: *Int J Cancer*. 2022, 151, 692–698). The polygenic background of TGCT was reinforced by the identification of numerous novel risk alleles in recent large studies, accounting jointly for 44% of disease heritability. The susceptibility loci are predominantly linked to germ cell development, Sertoli cell function, chromosome division and mRNA translation (Pluta et al.: *Nature Comm*. 2021, 12, doi: 10.1038/s41467-021-24334-y). Current work focuses on developing polygenic risk scores, which in combination with known risk factors, e.g. cryptorchidism or testis atrophy, can help select men for early screening. Regarding diagnosis, further progress has been done in refining novel methods based on miRNA (miR-371a-3p) (Almstrup et al.: *Nature Rev Urol*. 2020, 17, 201-213; Fankhauser et al.: *Eur Urol Focus*. 2022, 8, 660–662). Combination of the miR-371 test with other novel tests measuring circulating nucleic acids with classical serum protein markers as a ‘liquid biopsy’, and the development of novel tests suitable for use in semen, are currently the most promising approaches for early diagnosis of TGCT and for monitoring the patients during treatment and the follow-up.

Nadia Sawicka-Gutaj

DOES A MALE PCOS EQUIVALENT EXIST?

Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poland
e-mail: nsawicka@ump.edu.pl

Policystic ovary syndrome (PCOS) is defined as an ovarian dysfunction. However, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, atherogenic lipid profile are considered as metabolic features of PCOS, which can lead to increased cardiovascular risk in this group of patients. A male PCOS equivalent consists with clinical features such as early androgenic alopecia, acne, obesity, as well as laboratory abnormalities – hyperglycaemia, elevated adrenal androgens, low sex hormone binding globulin level. Genetic studies found association between genetic risk factors of PCOS in females and cardiometabolic features in males. Several questions remain unanswered, among others testosterone concentration and association between male equivalent of PCOS and reproductive function.

Izabela Skibińska, Małgorzata Kotwicka

ANALYSIS OF PELP1 AND SRC EXPRESSION IN THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Chair and Department of Cell Biology, Poznan University of Medical Sciences, Poland
e-mail: iskibinska@ump.edu.pl

Proline-, glutamic acid-, and leucine-rich protein 1 (PELP1) has many functions. It participates in the regulation of the cell cycle and the signaling pathway initiated by receptors for steroid hormones, such as estrogen receptors (ESRs) and the androgen receptor (Sareddy and Vadlamudi: *Gene*. 2016, 585, 128–134). Additionally, its role in ribosome biogenesis, apoptosis and differentiation processes is indicated. Studies in animal models have also shown the key activity of PELP1 in embryonic development (Ravindranathan et al.: *Mol Endocrinol*. 2015, 29, 1222–1229). The variety of PELP1's functions may result from its extensive social network with other protein partners. It was indicated that PELP1's structural motifs allow it to interact directly with many proteins, including SRC kinases (Gonugunta et al.: *Endocr Relat Cancer*. 2014, 21, 79–86). It is suggested that in the male reproductive system, PELP1 plays a key role in estrogen signal transduction, primarily in a non-genomic manner, by coupling ESRs with cytoplasmic SRC kinases (Vicini et al.: *J. Cell. Physiol*. 2005, 206, 238–245). Our team analyzed the expression of ESRs, PELP1 and SRC in human testes, epididymides, and sperm. Notably, the expression of both SRC and PELP1 was significantly higher in the testes compared to the epididymides. It may suggest the involvement of both molecules in the spermatogenesis process. Moreover, we observed a significant positive correlation between SRC and PELP1, regardless of the

tissue type. The observed expression of the studied genes also showed significant mean and negative correlations for ESR1/ESR2 and weak, negative ESR2/PELP1 correlations in the group of patients with abnormal semen values. Additionally, SRC/PELP1 was moderately and positively correlated in the group of patients with all sperm parameters within the World Health Organization (WHO) norm. We suggest that the biology of the male reproductive system depends more on the relationship between the level of expression of genes involved in the PELP1 – mediated signal transduction rather than being determined by the expression of a single gene.

Jolanta Słowikowska-Hilczer

SARS-COV-2 INFECTION IN THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM – THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland
e-mail: jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

The coronavirus disease – 2019 (COVID-19) pandemic due to severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection has been announced by the World Health Organization in March 2020. In May 2022, its end was announced, but infections with other variants of this virus continue to occur. Men were found to be more exposed to COVID-19, moreover, they had a more severe course of the disease and higher mortality compared to women. The key finding was that SARS-CoV-2 infection could affect male fertility as well as testosterone production as an immediate or long-term consequence of the disease. The condition for virus entry into the cell is the presence of angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) receptor with the participation of transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) (Patel et al.: *Fertil Steril*. 2021, 115, 813–823). Meanwhile, both ACE-2 and TMPRSS2 receptors are present in the testis (Wang and Xu.: *Cells*. 2020, 9, 920–929), mainly in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. In the course of SARS-CoV-2 infection, inflammation of the testicles may occur, which causes damage to their sperm-forming and hormonal activity. The consequence may be reduced fertility and symptoms of hypogonadism (Haghpanah et al.: *Andrologia*, 2020, 53, e13883). An increased risk of failures in the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) procedure using spermatozoa of men after COVID-19 was also observed (Mannur et al.: *Int J Med*. 2021, 114, 328–330). In addition, COVID-19 has been found to pose a greater risk of coagulopathy and thrombosis (Miesbach and Makris: *Clini Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2020, 26, 1–7). In hypogonadal men, especially the elderly, who receive testosterone replacement therapy, after undergoing COVID-19 special control of blood coagulation parameters is necessary.

Piotr Paweł Świniarski, Tomasz Purwin, Wojciech Jania, Tomasz Drewna

IMPLANTATION OF INFLATABLE PENILE IMPLANT AMS 700 LGX WITH PENOSCROTAL ACCESS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Department of Urology and Andrology, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz of the Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

e-mail: piotr.swiniarski@hotmail.com

Common complication after radical prostatectomy is an erectile dysfunction (ED). Implantation of penile implant is an option for patient with severe ED. The aim of the presentation will be introduce step-by-step procedure of the AMS700 LGX inflatable penile prosthesis implantation.

The operation has been performed on 62-year-old patient who had radical prostatectomy 2 years ago due to prostate cancer. The surgery was complicated with severe ED not responding for high-dose sildenafil and others phosphodiesterase-5 inhibitors (iPDE5). He was qualified to inflatable penile prosthesis implantation. The surgery was performed on March 2022.

The implantation of penile prosthesis was uncomplicated intra- and post-operatively. Surgery time 135 min, hospitalization time 24h, catheter time 20h, drain stays for 3 days, cylinders inflation time 7 days, blood loss <100 mL, time to first pump activation 2 weeks, time to sexual activity 6 weeks. Keeping drain for a longer time than hospitalization stay helps to avoid scrotal hematoma, which could cause prolonged healing and elevate a risk of infection. 80% inflation of cylinders helps to avoid cavernosal bleeding in post-op time and surgical scar shrinkage. Quick activation of implant is favourable in extensible hydraulic implants. Patient and his partner were satisfied with the result, confirm reactivation of sexual activity and huge improvement of their sexual life quality.

Based on the obtained outcomes it can be concluded that inflatable penile implant is a safe and effective treatment of severe ED for patients after radical prostatectomy.

Renata Walczak-Jędrzejowska

THE NEW, SIXTH EDITION OF THE WHO RECOMMENDATION FROM 2021 ON SEMEN EXAMINATION – WHAT CHANGES AND NOVELTIES FOR THE SEMINOLOGY LABORATORIES?

Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland

e-mail: renata.walczak-jedrzejowska@umed.lodz.pl

The first step in the diagnosis of male infertility is semen analysis. Its result directs further diagnostic activities to clarify the causes and, if necessary, to initiate causal

treatment. For over 40 years, the examination of semen parameters has been based on the standards presented in the World Health Organization (WHO) manual, the first edition of which was published in 1980 (WHO, 1980). Four updates appeared in the following years – in 1987 (WHO, 1987), 1992 (WHO, 1992), 1999 (WHO, 1999) and 2010 (WHO, 2010). In July 2021, its last, 6th edition (WHO, 2021) was published.

In the current version of the manual, as in the previous ones, all the procedures used to evaluate individual semen parameters are presented in detail. The modifications related to applied procedures and/or the presentation of results for some semen parameters were introduced. Contrary to previous editions of the manual, currently WHO recommends the use of one method to evaluate a given parameter, to support the standardization process of the analysis in different laboratories. The most important change and novelty presented in the 6th edition of the manual is the abandonment of the so-called “reference values”, which have so far always been presented in its previous editions. It should be remembered that the results of semen analysis obtained from fertile and infertile men overlap to a large extent (MacLeod and Gold.: J Urol. 1951, 66, 436–449; Guzik et al.: N Engl J Med. 2001, 345, 1388–1393; Boyd.: Asian J Androl. 2010, 12, 83–90; Björndahl.: Human Fertile (Camb). 2011, 14, 179–186), which makes it impossible to use a simple dichotomous division and unambiguous determination of threshold for these two populations of men. Another major update is the addition of two chapters on complementary seminological tests to evaluate, inter alia, the quality and function of sperm, evaluation of other cells in the semen, or evaluation of inflammatory markers in the male reproductive system. These tests include both, some of the tests already presented in the previous edition of the manual and completely new tests that were introduced into the current edition for the first time.

Artur Wdowiak

INDICATIONS FOR THE PROCEDURE OF INTRAUTERINE INSEMINATION

Chair and Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Health Sciences, Medical University of Lublin, Poland
e-mail: arturwdowiak@umlub.pl

Problems with getting offspring are a problem of an increasing number of couples in Poland and Europe. Intrauterine insemination (IUI) is one of the fertility treatments. It is a minimally invasive method consisting in introducing specially prepared sperm of a partner or donor in a catheter into the uterine cavity of a woman. Intrauterine insemination with the partner's sperm is performed in the case of idiopathic infertility factor, moderate male factor, severe erectile dysfunction,

dyspareunia, retrograde ejaculation or to reduce costs during ovulation stimulation. In a situation where it is not possible to obtain the partner's sperm, it causes the need to inseminate with the donor's sperm. The effectiveness of this treatment depends on the parameters of the semen. The undoubted advantage of this treatment method is its simplicity, low price and a small percentage of complications. Numerous scientific reports confirm the legitimacy of using IUI in the treatment of infertility.

Jan Karol Wolski

STIMULATION OF SPERMATOGENESIS BEFORE TESTICULAR BIOPSY IN PATIENTS WITH AZOOSPERMIA

Fertility Clinic "nOvum", Warsaw, Poland, Department of Urological Cancer, The Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland
e-mail: jkwolski@op.pl

Obtaining sperm from patients with azoospermia, especially non-obstructive azoospermia (NOA) for assisted reproduction procedures is a major challenge for surgical andrologist teams. Since the first open testicular biopsies in the 1930s (Hotchkiss, Engle) and 1940s (Charny), collection techniques have evolved. Minimally invasive percutaneous procedures appeared: large-needle (Hendricks, 1969) and fine-needle (Gottschalk-Sabag, 1993) biopsies. In 1998, Schlegel performed an open testicular biopsy using microscope, m-TESE (microsurgical/microdissection testicular sperm extraction), which improved the effectiveness of previous procedures (Wolski: *Andrologia. Zdrowie mężczyzny od fizjologii do patologii*. PZWL, Warszawa, 2020, 429–440). Despite advanced surgical sperm retrieval (SSR) rates in m-TESE have been at 40–60% for years (Corona et al.: *Hum Reprod Update*. 2019, 25, 733–757). Knowledge of the hormonal regulation of spermatogenesis and the effectiveness of azoospermia therapy in patients with hypogonadotropic hypogonadism encouraged the use of hormonal therapy in the stimulation of pre-SSR patients with NOA with normal gonadotropin levels or hypergonadotropic hypogonadism. Normalization of testosterone levels is a positive predictor of SSR (Caroppo et al.: *J Clin Med*. 2021, 10(3), 387). Selective estrogen receptor modulators, aromatase inhibitors, gonadotropins were used. The current EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health do not recommend hormone stimulation therapies in idiopathic NOA (Salonia et al.: *Guidelines on Sexual and*

Reproductive Health. 2022). Despite this, 65% of urologists prescribe empirical hormone therapy for the treatment of idiopathic male infertility, most often clomiphene citrate (Ko et al.: *J Urol*. 2012, 187(3), 973–978). A meta-analysis published in 2022 showed that in the hypergonadotropic hypogonadism group, despite hope, hormonal therapy is not associated with an improvement in SSR. Although there are benefits in the eugonadal patient group were described, the quality of the evidence was low and at risk of bias error was revealing. Summarizing, hormone therapy should not be routinely used in men with NOA before SSR and prospective randomized controlled clinical trials are needed (Tharakan et al.: *Hum Reprod Update*. 2022, 28(5), 609–628).

Katarzyna Ziemnicka

GENETIC DEFECTS OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY SYSTEM AND HYPOGONADISM IN MEN

Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poland
e-mail: kaziem@ump.edu.pl

A well-functioning hypothalamic-pituitary system is an extremely important element in the proper development of the gonads, the maturation process, and the maintenance of human reproductive capacity. Neuroendocrine regulation of reproduction is a very complex process that requires the cooperation of many cellular networks primarily associated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons.

Although it seems that genetic disorders involving the hypothalamic-pituitary system and causing reproductive problems are relatively rare, the development of genetic techniques and increasingly bold interpretations of test results including the phenomenon of oligogenicity in recent years have greatly expanded this group of patients. At present, more than 60 genes have been described whose defects affect the proper functioning of the hypothalamic-pituitary system in terms of reproductive control. Such high genetic diversity also translates into high phenotypic variability. Of particular interest are patients in whom the suspicion of a genetic basis is not so obvious, for example, because of the absence of other concomitant disorders (such as anosmia in the Kallmann syndrome). This presentation highlights the results of recent studies on genetic disorders of the hypothalamic-pituitary system in men with hypogonadism.