



e-ISSN 2353-8791

ICV (2021) = 68,56

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego  
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 11 • Numer 1 (Suplement 1) • Czerwiec 2024  
Volumin 11 • Number 1 (Supplement 1) • June 2024

# Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



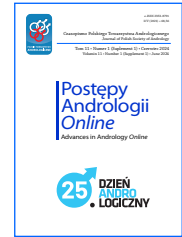


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

**Postępy Andrologii Online**

**Advances in Andrology Online**

<http://www.postepyandrologii.pl>



## KOMITET REDAKCYJNY EDITORIAL COMMITTEE

**Redaktor naczelny / Editor in Chief:**

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. **Małgorzata Piasecka**, Szczecin

**Zastępca redaktora naczelnego / Vice editor in Chief:**

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

**Redaktor pomocniczy / Associate editor:**

dr n. med. **Kamil Gill**, Szczecin

**Sekretarz redakcji / Secretary of the editorial:**

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

**Skarbnik redakcji / Treasurer of the editorial:**

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

**Członkowie komitetu redakcyjnego / Editorial board:**

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

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

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

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

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

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

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

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

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

prof. dr hab. n. med. **Małgorzata Kotwicka**, Poznań

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

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

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

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

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

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

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

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

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

lek. **Jan Karol Wolski**, Warszawa

**Adres redakcji / Editorial office:**

Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

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

**Projekt graficzny / Graphic design:**

*Waldemar Jachimczak*

*Małgorzata Piasecka*

*Kamil Gill*

**Skład i łamanie / Publishing services:**

*Waldemar Jachimczak*



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



# KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 25. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

## SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 25<sup>th</sup> DAY OF ANDROLOGY

Szczecin, 25–26.10.2024; [www.pta2024.pl](http://www.pta2024.pl)

### Komitet organizacyjny/Organizing committee

Przewodniczący/Executive Chair: *prof. dr hab. n. med. i n. zdr. Małgorzata Piasecka*  
Wiceprzewodniczący/Vice-Executive Chair: *prof. dr hab. n. med. Mariola Marchlewicz, dr n. med. Kamil Gill*  
Członkowie/ Members: *Marta Grabowska Agnieszka Kolasa*  
*Maria Laszczyńska Weronika Ratajczak*  
*Iwona Rotter Aleksandra Rył*  
*Olimpia Sipak Aleksandra Wilk*  
*Barbara Wiszniewska*

### Komitet naukowy/Scientific committee

Przewodniczący/Executive Chair: *prof. dr hab. n. med. i n. zdr. Małgorzata Piasecka*  
Wiceprzewodniczący/Vice-Executive Chair: *prof. dr hab. n. med. Mariola Marchlewicz, dr n. med. Kamil Gill*  
Członkowie/Members: *dr Szymon Bakalczuk*  
*prof. Barbara Bilińska*  
*prof. Anna Hejmej*  
*prof. Grzegorz Jakiel*  
*prof. Piotr Jędrzejczak*  
*prof. Małgorzata Kotwicka*  
*prof. Roman Kotzbach*  
*prof. Maria Laszczyńska*  
*prof. Grzegorz Ludwikowski*  
*prof. Marek Mędraś*  
*prof. Jolanta Słowikowska-Hilczner*  
*dr hab. Renata Walczak-Jędrzejowska*  
*prof. Artur Wdowiak*  
*lek. med. Jan Karol Wolski*

### Miejsce obrad/Symposium venue

COURTYARD BY MARRIOTT, SZCZECIN CITY, Pl. Brama Portowa 2, 70-225 Szczecin

# PROGRAM SZCEGÓŁOWY

## SCIENTIFIC PROGRAM

**24.10.2024 czwartek/thursday**

Sala Pionier na 1. piętrze/Pionier room on the 1<sup>st</sup> floor

16.00–17.30	Egzamin Polskiego Towarzystwa Andrologicznego do Certyfikatu z andrologii klinicznej w 2024 r./Polish Society of Andrology Examination for the Certificate in Clinical Andrology in 2024
18.00–19.30	Zebranie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Andrologicznego Meeting of the Board of the Polish Society of Andrology

**25.10.2024 piątek/friday**

Sala Colosseum na 1. piętrze/Colosseum room on the 1<sup>st</sup> floor

8.30–8.55	Otwarcie konferencji/Opening ceremony <i>Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego i Naukowego – Małgorzata Piasecka</i> <i>Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – Szymon Bakalczuk</i>
8.55–9.00	Wręczenie Nagrody Młodych im. Michała Bokińca Award ceremony of the Polish Society of Andrology for young scientist <i>Szymon Bakalczuk, Małgorzata Piasecka</i>
9.00–9.20	Wystąpienie laureata Nagrody Młodych Presentation of the winner of the award of Polish Society of Andrology (w tym 5 min dyskusji) <i>dr n. med. Weronika Ratajczak</i> Tissue immunoexpression of IL-6 and IL-18 in aging men with BPH and MetS and their relationship with lipid parameters and gut microbiota – derived short chain fatty acids
9.20–9.45	Wykład jubileuszowy – 30-lecie Polskiego Towarzystwa Andrologicznego Anniversary lecture – 30th Anniversary of the Polish Society of Andrology <i>Szymon Bakalczuk, Jolanta Słowikowska-Hilczer, Barbara Bilińska</i>
<b>SESJA 1/SESSION 1.</b> 9.45–11.00	<b>Przewodniczący/Moderators: Jolanta Słowikowska-Hilczer, Grzegorz Jakiel</b> (The time of each presentation includes 5 minutes of discussion)
9.45–10.10	<i>Ewa Rajpert-De Meyts</i> Testicular dysgenesis syndrome: re-evaluation two decades after the initial concept
10.10–10.35	<i>Liana Maree</i> Human sperm as an in vitro model to elucidate the effect of environmental contaminants
10.35–11:00	<i>Gerhard van der Horst</i> Formula one of nature: sperm behaving like race car drivers
11.00–11.15	Przerwa kawowa/Coffee break
<b>SESJA 2/SESSION 2.</b> 11.15–13.15	<b>Przewodniczący/Moderators: Marek Mędraś, Piotr Jędrzejczak</b> (Czas każdej z prezentacji zawiera 5 min dyskusji)
11.15–11.35	<i>Jolanta Słowikowska-Hilczer</i> Historia naturalna, czynniki ryzyka i cechy kliniczne hipogonadyzmu u mężczyzn po 40. roku życia – wyniki <i>European Male Ageing Study</i>
11.35–11.55	<i>Michał Rabijewski</i> SERM i antyestrogeny w leczeniu hipogonadyzmu i niepłodności u mężczyzn
11.55–12.15	<i>Marek Mędraś</i> O problemie aplikacji testosteronu zdrowym, eugonadnym mężczyznom
12.15–12.35	<i>Dariusz Kałka</i> Bezpieczeństwo sercowo–naczyniowe leczenia testosteronem w świetle badania TRAVERSE
12.35–12.55	<i>Bartosz Brzoszczyk</i> Wpływ niedoboru testosteronu na funkcje poznawcze mężczyzny

12.55–13.15	<i>Ireneusz M. Salata</i> Postępowanie z pacjentem andrologicznym przy współistniejących zaburzeniach endokrynologicznych
13.15–14.15	Przerwa lunchowa/Lunch
SESJA 3/SESSION 3. 14.15–15.55	<b>Przewodniczący/Moderators: Artur Wdowiak, Jan Karol Wolski</b> (Czas każdej z prezentacji zawiera 5 min dyskusji)
14.15–14.35	<i>Marcin Matuszewski</i> Problemy męskiej niepłodności oczami urologa
14.35–14.55	<i>Piotr Jarzemski</i> Zaburzenia funkcji seksualnych u mężczyzn po radykalnej prostatektomii
14.55–15.15	<i>Adam Kurpiak, Marcin Słojewski</i> Infekcja HPV u mężczyzn oraz jej udział w etiologii raka gruczołu krokowego
15.15–15.35	<i>Piotr Paweł Świniarski</i> Zaburzenie erekcji – multidyscyplinarne podejście
15.35–15.55	<i>Jan Karol Wolski</i> ALMA-DUO – nowa jakość w leczeniu dysfunkcji erekcyjnej
15.55–16.10	Przerwa kawowa/Coffee break
SESJA 4/SESSION 4. 16.10–17.30	<b>Przewodniczący/Moderators: Szymon Bakalczuk, Roman Kotzbach</b> (Czas każdej z prezentacji zawiera 5 min dyskusji)
16.10–16.30	<i>Aleksandra Robacha</i> Co nowego w zaburzeniach tożsamości?
16.30–16.50	<i>Artur Wdowiak</i> Wpływ czynników środowiskowych na męską płodność
16.50–17.10	<i>Monika Frączek</i> Przegrzewanie gonad – w poszukiwaniu patomechanizmu zaburzeń płodności męskiej
17.10–17.30	<i>Kamil Gill, Małgorzata Piasecka</i> Wiek i otyłość mężczyzn a jakość nasienia
17.30–17.40	<i>Marta Olszewska</i> Poszukiwanie przyczyn męskiej niepłodności – wysokoprzepustowe badania genomowe populacji polskiej. Nowy program badawczy: Nauka dla Społeczeństwa II
<b>26.10.2024 sobota/saturday</b> Sala Colosseum na 1. piętrze/Colosseum room on the 1 <sup>st</sup> floor	
SESJA 6/SESSION 6. 9.00–10.40	<b>Przewodniczący/Moderators: Anna Hejmej, Małgorzata Kotwicka</b> (Czas każdej z prezentacji zawiera 5 min dyskusji)
9.00–9.20	<i>Maciej Kurpisz</i> Geny odpowiedzialne za niepłodność czy geny uniwersalne – fakty i mity
9.20–9.40	<i>Rafał Kurzawa</i> Czynnik męski niepłodności i rozród wspomagany medycznie. Jakie badania genetyczne i kiedy należy wykonać?
9.40–10.00	<i>Katarzyna Marchlewska</i> Znaczenie fragmentacji DNA plemników w zapłodnieniu wspomaganym medycznie
10.00–10.20	<i>Jan Karol Wolski</i> Skuteczność biopsji m-TESE w pozyskaniu plemników u pacjentów z Zespołem Klinefeltera
10.20–10.40	<i>Renata Walczak-Jędrzejowska</i> „Optymalna” jakość nasienia – co to znaczy?
10.40–10.55	Przerwa kawowa/Coffee break

10.55–11.35	<b>DONIESIENIA ZJAZDOWE 1/SHORT ORAL PRESENTATIONS 1</b> Przewodniczący/Moderators: Maria Laszczyńska, Renata Walczak-Jędrzejowska
10.55–11.05	<i>Alicja Kamińska</i> Rola komórek Sertolego w utrzymaniu środowiska immunologicznie uprzywilejowanego w jądrze
11.05–11.15	<i>Marta Grabowska, Małgorzata Piasecka</i> Rola akwaporyny 7. w męskim układzie płciowym
11.15–11.25	<i>Weronika Ratajczak, Maria Laszczyńska</i> Enterotypy mikrobiomu jelitowego u pacjentów z łagodnym rozrostem prostaty
11.25–11.35	Panel dyskusyjny
11.35–11.50	Przerwa kawowa/Coffee break
11.50–12.30	<b>DONIESIENIA ZJAZDOWE 2/SHORT ORAL PRESENTATIONS 2</b> Przewodniczący/Moderators: Monika Frączek, Katarzyna Marchlewska
11.50–12.00	<i>Aleksandra Rył</i> Stężenie biopierwiastków w surowicy i tkance kostnej mężczyzn: implikacje dla zaburzeń erekcji
12.00–12.10	<i>Przemysław Soczomski</i> Czy środowiskowe narażenie na pyretroidy wpływa na parametry nasienia młodych mężczyzn z populacji ogólnej?
12.10–12.20	<i>Daria Adamczewska</i> Narażenie na parabeny a jakość nasienia i stężenia hormonów płciowych u młodych mężczyzn z populacji ogólnej
12.20–12.30	Panel dyskusyjny
<b>SESJA 5/SESSION 5.</b>	<b>Przewodniczący/Moderators: Barbara Bilińska, Grzegorz Ludwikowski</b>
12.30–14.25	(Czas każdej z prezentacji zawiera 5 min dyskusji)
12.30–12.50	<i>Małgorzata Kotwicka</i> Czy krążące miRNA znajdują zastosowanie w diagnostyce niepłodności męskiej? Aktualny stan wiedzy
12.50–13.10	<i>Anna Hejmej</i> Sygnalizacja estrogenowa a czynność nabłonka plemnikotwórczego
13.10–13.30	<i>Iwona Rotter</i> Mężczyzna i starzenie – jak zapobiegać sarkopenii?
13.30–13.50	<i>Mariola Marchlewicz</i> Wpływ leczenia dermatologicznego na rozrodczość mężczyzn
13.50–14:10	<i>Agnieszka Kolasa</i> Finasteryd – raczej cienie, niż blaski
14:10–14:25	<i>Monika Skrzypiec-Spring</i> Charakterystyka stosowania sterydów anaboliczno-androgenicznych na podstawie analizy przypadku z okresu 50 lat
14.25–14.35	Zamknięcie konferencji/Closing ceremony
14.35–15.35	Przerwa lunchowa/Lunch



# NAGRODA MŁODYCH PTA IM. PROFESORA MICHAŁA BOKIŃCA ZA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE W 2024 R.

AWARD FOR YOUNG SCIENTISTS NAMED BY  
PROF. MICHAŁ BOKINIEC, FOR SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN 2024



**Weronika Ratajczak** – dr n. med., mikrobiolog, absolwentka Uniwersytetu Szczecińskiego. Od 2023 r. adiunkt w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Fizykalnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych prezentowanych na sympozjach krajowych i międzynarodowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej. Wykonawca projektów naukowych. Od 2022 r. współpracuje z Międzynarodowym Instytutem Nauk o Zdrowiu (ILSI) z siedzibą w Brukseli. Laureatka Nagrody Młodych Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Michała Bokińca, za osiągnięcia naukowe w 2022 r. i 2024 r.

**Weronika Ratajczak** – PhD, microbiologist, graduate of the University of Szczecin. From 2023, assistant professor at the Department of Functional Diagnostics and Physical Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Co-author of scientific papers and congress reports presented at national and international scientific symposiums. Member of the Polish Society of Andrology, Polish Society of Histochemistry and Cytochemistry, Polish Society of Experimental and Clinical Immunology. Researcher of scientific projects. Since 2022, she has been cooperating with the International Life Sciences Institute (ILSI) in Brussels. Laureate of Polish Society of Andrology Award for young scientists named by Prof. Michał Bokiniec, for scientific achievements in 2022 and 2024.

## STRESZCZENIE NAGRODZONEJ PUBLIKACJI NAUKOWEJ ABSTRACT OF THE AWARDED SCIENTIFIC PUBLICATION

*Ratajczak W., Laszczyńska M., Rył A., Dołęgowska B., Sipak O., Stachowska E., Marcin Słojewski M., Lubkowska A.,*

### **TISSUE IMMUNOEXPRESSION OF IL-6 AND IL-18 IN AGING MEN WITH BPH AND METS AND THEIR RELATIONSHIP WITH LIPID PARAMETERS AND GUT MICROBIOTA-DERIVED SHORT CHAIN FATTY ACIDS**

*Aging (Albany NY). 2023, 15(20),10875–10896. doi:10.18632/aging.205091. PMID: 37847180.*

W przeprowadzonym badaniu wzięło udział 103 mężczyzn z łagodnym rozrostem prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*). Mężczyzn podzielono na dwie grupy w zależności od występowania zespołu metabolicznego (MetS, ang. *metabolic syndrome*). W tkance prostaty pobranej od mężczyzn oznaczono i przeanalizowano immunoekspresję interleukin: IL-6 i IL-18. Uzyskane wyniki wskazują, że w zrębie tkanki prostaty u mężczyzn z BPH i MetS występuje wyższa ekspresja IL-6, w porównaniu do mężczyzn bez MetS ( $p = 0,034$ ). W przypadku ekspresji IL-18, była ona wyższa również u mężczyzn z BPH i MetS ( $p = 0,040$ ), z tym że obserwowano ją w części gruczołowej tkanki prostaty. Zaobserwowano również związek między tkankową ekspresją IL-6 i IL-18 a parametrami lipidowymi: trójglicerydami (TG, ang. *triglycerides*) i (HDL, ang. *high density lipoprotein*). Przeprowadzone badania potwierdziły, że zaburzenia lipidowe u mężczyzn zwiększają stan zapalny w gruczole krokowym.

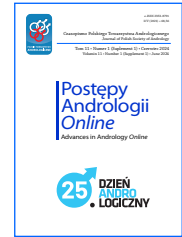
The study involved 103 men with benign prostatic hyperplasia (BPH). The men were divided into two groups depending on the occurrence of metabolic syndrome (MetS). In prostate tissue collected from the men, immunoeexpression of interleukins: IL-6 and IL-18 was determined and analyzed. The obtained results indicate that in the stroma of prostate tissue in men with BPH and MetS there is a higher expression of IL-6, compared to men without MetS ( $p = 0.034$ ). In the case of IL-18 expression, it was also higher in men with BPH and MetS ( $p = 0.040$ ), but it was observed in the glandular part of prostate tissue. A relationship was also observed between tissue expression of IL-6 and IL-18 and lipid parameters: triglycerides (TG) and high density lipoprotein (HDL). Studies have confirmed that lipid disorders in men increase inflammation in the prostate gland.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

# KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 25. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Szczecin, 25–26.10.2024; [www.pta2024.pl](http://www.pta2024.pl)

DOI: 10.26404/PAO\_2353-8791.2024.01



## Streszczenia wykładów

Daria Adamczewska<sup>1</sup>, Joanna Jurewicz<sup>2</sup>,  
Wojciech Hanke<sup>3</sup>, Bartosz Wielgomas<sup>4</sup>,  
Katarzyna Marchlewska<sup>1</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczar<sup>1</sup>,  
Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>1</sup>

### **NARAŻENIE NA PARABENY A JAKOŚĆ NASIENIA I STĘŻENIA HORMONÓW PŁCIOWYCH U MŁODYCH MĘŻCZYŹN Z POPULACJI OGÓLNEJ**

<sup>1</sup>Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Zakład Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; <sup>2</sup>Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź; <sup>3</sup>Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź; <sup>4</sup>Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

e-mail: [daria.adamczewska@umed.lodz.pl](mailto:daria.adamczewska@umed.lodz.pl)

Parabeny, powszechnie stosowane jako konserwanty w kosmetykach, lekach czy produktach spożywczych, są znane z potencjalnych właściwości zaburzających gospodarkę hormonalną (Boberg i wsp.: *Reprod. Toxicol.* 2010, 30, 301–312). Chociaż badania na zwierzętach sugerują, że parabeny mogą negatywnie wpływać na funkcje rozrodcze mężczyzn (Zhang i wsp.: *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014, 37, 2, 705–717), to dane epidemiologiczne dotyczące ludzi są niejednoznaczne. Celem niniejszego badania jest ocena związku między stężeniem parabenów w moczu a parametrami jakości nasienia oraz stężeniem hormonów płciowych we krwi młodych mężczyzn z populacji ogólnej.

Do badania zakwalifikowano 277 mężczyzn w wieku 19–33 lata z populacji ogólnej. W dniu wizyty uczestnicy dostarczyli próbki porannego moczu, oddali krew oraz próbkę nasienia. Dodatkowo poddani zostali badaniu lekarskiemu i pomiarom antropometrycznym, wypełnili kwestionariusze dotyczące danych demograficznych, stanu zdrowia, oraz stylu życia. Stężenia czterech parabenów (metyloparaben, etyloparaben, propyloparaben, butyloparaben) w moczu mierzono za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas z granicą wykrywalności (LOD, ang. *limit of detection*) na poziomie 1 ng/mL. Jakość nasienia oceniano zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2010 roku. Stężenia hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), hormon luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*), testosteronu i estradiolu oceniano metodą wzmocnionej chemiluminescencji w systemie immunodiagnostycznym VITROS Eci z technologią MicroWell, stężenie inhibiny B oznaczono za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA, ang. *enzyme-linked-immunosorbent assay*), a stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) za pomocą testu immunologicznego z użyciem mikrocząstek chemiluminescencyjnych w systemie ARCHITECTi. Dodatkowo wyliczono stosunek testosteronu do LH (T/LH). Analizy statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica. W celu oszacowania wpływu parabenów na jakość nasienia oraz stężenia hormonów płciowych zastosowano model regresji



Opublikowane treści są udostępniane na podstawie Licencji Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>



jednoczynnikowej i wielorakiej z uwzględnieniem istotnych czynników zakłócających. Z powodu wysokiej częstości (>60%) próbek poniżej LOD dla etyloparabenu, propyloparabenu i butyloparabenu zastosowano podział grupy badanej na dwie kategorie:  $\geq$  LOD i  $<$  LOD. Jedynie w przypadku metyloparabenu grupa badana została podzielona na kwartyle.

Mediana wieku uczestników wynosiła 24 lata (przedział międzykwartylowy [IQR, ang. *interquartile range*]: 22–26 r.ż.), a mediana indeksu masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) – 23,8 kg/m<sup>2</sup> (IQR: 21,8–25,6 kg/m<sup>2</sup>). Palaczami było 19,5% uczestników, 53,4% zgłosiło częste spożywanie alkoholu, 37,9% spożywało alkohol okazjonalnie, a 8,7% uczestników powstrzymywało się od spożycia alkoholu. Ponadto 55,9% mężczyzn zażywało leki w okresie 3 miesięcy przed badaniem.

Metyloparaben wykryto w 73,6% próbek moczu, podczas gdy etyloparaben, propyloparaben, butyloparaben odpowiednio w 37,2%, 22% i 24,5%. Średnie geometryczne stężenia poszczególnych parabenów wyniosły: metyloparaben 9,86 ng/mL, etyloparaben 1,57 ng/mL, propyloparaben 1,12 ng/mL i butyloparaben 0,88 ng/mL. Zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wielorakiej z uwzględnionymi istotnymi czynnikami zakłócającymi, nie stwierdzono istotnych związków między stężeniami parabenów a parametrami nasienia. W przypadku badanych stężeń hormonów wyższe stężenia propyloparabenu związane były z podwyższonymi stężeniami FSH i LH, co sugeruje możliwe zakłócenie regulacji hormonalnej. Chociaż ogólne wyniki sugerują brak istotnego wpływu parabenów na jakość nasienia, to niektóre z nich (propyloparaben) mogą oddziaływać na stężenie gonadotropin i tym samym wpływać na równowagę endogennych hormonów płciowych.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki grant nr 2014/13/B/NZ7/02223, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, grant nr 503/1-089-03/503-11-001.

*Bartosz Brzoszczyk*

### **WPLYW NIEDOBORU TESTOSTERONU NA FUNKCJE POZNAWCZE MĘŻCZYZNY**

Klinika Urologii, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr J. Bizuela w Bydgoszczy, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
e-mail: bartosz.brzoszczyk@gmail.com

Testosteron, będący głównym androgenem, pełni kluczową rolę w funkcjonowaniu mózgu, chroniąc neurony i poprawiając plastyczność synaptyczną. Wraz z wiekiem, poziom testosteronu u mężczyzn spada, co może prowadzić do pogorszenia funkcji poznawczych, takich jak pamięć, uwaga, zdolności przestrzenne i werbalne (Cai i wsp.: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020, 11, 586909).

Badania kliniczne wykazały, że obniżony poziom testosteronu jest związany z podwyższonym ryzykiem

rozwoju demencji i choroby Alzheimer'a. Mechanizm ten wynika głównie z nagromadzenia beta-amyloidu w mózgu, który jest kluczowym czynnikiem patologii w chorobie Alzheimer'a. Testosteron przyczynia się do zmniejszenia akumulacji beta-amyloidu, zwiększając ekspresję enzymów odpowiedzialnych za jego rozkład, takich jak neprylizyna, oraz obniżając poziom białka szoku termicznego HSP70, co prowadzi do oczyszczania neuronów z tego szkodliwego białka (Cai i wsp.: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020, 11, 586909; Bianchi i wsp.: *J Endocr Soc*. 2020, 4(11), bvaa120).

Kolejnym mechanizmem wyjaśniającym wpływ niedoboru testosteronu na funkcje poznawcze jest zwiększenie stresu oksydacyjnego w mózgu. Stres oksydacyjny uszkadza neurony, a niedobór testosteronu dodatkowo nasila ten proces, co prowadzi do apoptozy (śmierci) komórek nerwowych. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że kastracja chirurgiczna powoduje zwiększenie poziomu stresu oksydacyjnego, podczas gdy suplementacja testosteronem łagodzi te negatywne efekty poprzez zmniejszenie produkcji reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*) (Chunchai i wsp.: *Aging (Albany NY)*. 2019, 11(11), 3445–3462; Snyder i wsp.: *Horm Behav*. 2018, 106, 62–73).

Istotną rolę w pogorszeniu funkcji poznawczych odgrywa także zmniejszenie plastyczności synaptycznej w hipokampie – obszarze mózgu kluczowym dla pamięci i uczenia się. Testosteron oraz jego metabolit, dihydrotestosteron (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), wpływają na plastyczność synaptyczną poprzez aktywację szlaków sygnałowych takich jak MAPK/ERK oraz białek synaptycznych, co prowadzi do poprawy struktury synaps i funkcji poznawczych (Resnick i wsp.: *JAMA*. 2017, 317(7), 717–727). Niedobór testosteronu powoduje zmniejszenie liczby synaps oraz osłabienie ich funkcji. Stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy, które obniżają poziom DHT, zwiększa ryzyko wystąpienia demencji. Pacjenci poddani terapii antyandrogenowej są bardziej narażeni na rozwój zaburzeń poznawczych, takich jak spadek pamięci, zdolności wykonawcze i orientacja przestrzenna, szczególnie po długotrwałym stosowaniu tej terapii (Resnick i wsp.: *JAMA*. 2017, 317(7), 717–727; Mendell i wsp.: *Neuroscience*. 2020, 429, 185–202).

Nieliczne badania pokazują poprawę pamięci werbalnej, funkcji wykonawczych i nastroju u mężczyzn z niskim testosteronem i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi po terapii testosteronem (Barone i wsp.: *Int J Mol Sci*. 2022, 23(7), 3535). Jednak większe badania kliniczne nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności tej terapii u starszych mężczyzn bez wyraźnych deficytów poznawczych, co może wynikać z różnic w metodologii i ocenie funkcji poznawczych (Espeland i wsp.: *J Diabetes Complications*. 2022, 36(9), 108268; Popiołek i wsp.: *J Clin Med*. 2021, 10(22), 5307). Niski poziom testosteronu jest istotnym czynnikiem ryzyka zaburzeń poznawczych u starszych mężczyzn. Chociaż mechanizmy molekularne potwierdzają korzystny wpływ

testosteronu na funkcje mózgu, dotychczasowe wyniki badań nad terapią zastępczą testosteronem są niejednoznaczne. Wskazuje to na konieczność dalszych badań, aby dokładniej ocenić skuteczność tej terapii w poprawie funkcji poznawczych.

Monika Frączek

### PRZEGRZEWANIE GONAD – W POSZUKIWANIU PATOMECHANIZMU ZABURZEŃ PŁODNOŚCI MĘSKIEJ

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

Długotrwałe narażenie gonad męskich na przegrzewanie może być wystarczającym czynnikiem prowadzącym do obniżenia jakości nasienia ze względu na zaburzoną spermatogenezę. Czynnikiem temperaturowym indukuje kaskadę stresu oksydacyjnego w plemnikach wpływając na płynność ich błony komórkowej, homeostazę mitochondriów i integralność DNA/chromatyny. Na wykładzie będą przedstawione wyniki najnowszych badań eksperymentalnych i klinicznych dotyczących zaburzeń molekularnych odpowiedzialnych za rozwój subpłodności/niepłodności męskiej związanej lub powikłanej hipertermią gonad oraz aktualnego stanu wiedzy na temat możliwych podejść terapeutycznych.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki;  
projekt nr 2015/19/B/NZ5/02241

Kamil Gill, Małgorzata Piasecka

### WIEK I OTYŁOŚĆ MĘŻCZYŹN A JAKOŚĆ NASIENIA

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

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się niepokojąca tendencję dotyczącą rosnącego wieku, w którym mężczyźni po raz pierwszy zostają ojcami. Może mieć to poważne implikacje kliniczne, gdyż jak donoszą liczne badania, starzenie się powiązane jest z obniżoną jakością nasienia i płodnością mężczyzn. Efekt ten jest widoczny zarówno w wynikach podstawowej analizy nasienia, jak i w wynikach zaawansowanych badań molekularnych, które wykazują na zależną od wieku zwiększoną podatność materiału genetycznego plemników na fragmentację, mutacje *de novo*, aneuploidie, mikrodelecje w obrębie chromosomu Y, zmiany epigenetyczne, a także obserwuje się wzrost częstości występowania stresu oksydacyjnego (Aitken: *Reprod Biomed Online*. 2022, 45(1), 109–124; Muncey i wsp.: *Andrology*. 2024, 10.1111/andr.13603; Jimbo i wsp.: *Fertil Steril*. 2022, 118(6), 1022–1034; Mazur i Lipshultz: *Curr Urol Rep*. 2018, 19(7), 54).

Innym rosnącym wyzwaniem w aspekcie zdrowia prokreacyjnego wydaje się być „epidemia otyłości”, obserwowana szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych. Nadwaga i otyłości towarzyszą zaburzenia metaboliczne i liczne choroby współistniejące (np. insulinooporność, cukrzyca, choroby układu krążenia, stres temperaturowy), a także nieprawidłowości endokrynologiczne, wynikające z zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–gonada, które w konsekwencji prowadzą do dysfunkcji gonady na poziomie steroidogenezy i spermatogenezy. Ponadto otyłość wiąże się generowaniem cytokin prozapalnych i patologicznych ilości reaktywnych form tlenu. Zatem, można spodziewać się upośledzenia płodności u mężczyzn z nieprawidłową masą ciała w wyniku obniżenia jakości nasienia, w tym nieprawidłowości molekularnych męskich gamet (Cannarella i wsp.: *Mol Aspects Med*. 2024, 97, 101273; Service i wsp.: *Fertil Steril*. 2023, 120(6), 1098–1111; Leisegang i wsp.: *Andrologia*. 2021, 53(1), e13617). Należy jednak podkreślić, że wyniki badań autorów nie zawsze potwierdzają istnienie związku między otyłością a zdrowiem prokreacyjnym mężczyzn (Ameratunga i wsp.: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023, 90, 102393).

Celem badań była weryfikacja różnic w: 1) podstawowych parametrach nasienia, 2) fragmentacji jądrowego DNA plemników (SDF, ang. *sperm DNA fragmentation*), 3) ich zdolności wiązania się z kwasem hialuronowym (HBA, ang. *hyaluronic acid-binding*) i 4) potencjale oksydacyjno–redukcyjnym (ORP, ang. *oxidation–reduction potential*) nasienia między grupami mężczyzn zależnymi od wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) i stosunku obwodu talii do bioder (WHR, ang. *waist–hip ratio*).

Do badań włączono ogólną (niewyselekcjonowaną) populację mężczyzn, którzy zgłaszali się do Pracowni Andrologicznej Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju (Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie) w celu wykonania rutynowej analizy nasienia (n = 1230; WHO [Światowa Organizacja Zdrowia] z 2021 r). Ocenę SDF przeprowadzono za pomocą testu dyspersji chromatyny plemników (SCDt, ang. *sperm chromatin dispersion test*) (n = 1230). Statyczny potencjał oksydacyjno–redukcyjny (sORP, wyrażany jako mV/10<sup>6</sup> plemników/mL) w nasieniu (n = 340) zweryfikowano przy użyciu systemu MiOXSYS® (*Male Infertility Oxidative System*). Zdolność plemników do rozpoznawania i wiązania kwasu hialuronowego (n = 160) weryfikowano przy użyciu diagnostycznego testu *in vitro* HBA™. BMI obliczono dla 534 uczestników, z kolei WHR dla 532 badanych. Zgodnie z rekomendacjami WHO prawidłowy zakres BMI wynosi 18,50–24,99 kg/m<sup>2</sup>, a prawidłowa wartość WHR dla mężczyzn wynosi < 1. W analizie statystycznej wykorzystano nieparametryczny test U Manna–Whitneya.

W grupach zależnych od wieku (< 30 r.ż. vs ≥ 30 r.ż.; < 35 r.ż. vs ≥ 35 r.ż. i < 40 r.ż. vs ≥ 40 r.ż.), analiza uzyskanych danych wykazała, że mężczyźni młodszy mieli istotnie niższą wartość BMI i WHR niż starsi. Ponadto, młodszy badani cechowali się istotnie wyższym odsetkiem

plemników o prawidłowej budowie morfologicznej, plemników wykazujących ruch postępowy i żywych, a także mieli istotnie niższą wartość SDF (< 30 r.ż. vs ≥ 30 r.ż. mediana SDF: 16,00% vs 19,00%; < 35 r.ż. vs ≥ 35 r.ż. mediana SDF: 17,00% vs 21,00% i < 40 r.ż. vs ≥ 40 r.ż. mediana SDF: 18,00% vs 22,00%). W przypadku oceny HBA i sORP nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami mężczyzn.

Porównując wyniki uzyskane w grupach zależnych od wartości BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup> vs ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) wykazano, że mężczyźni z prawidłową wartością BMI byli istotnie młodsi, ale nie wykazano istotnych różnic w przypadku podstawowych parametrów seminologicznych, wartości SDF i HBA. Nieoczekiwanie mężczyźni z BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> mieli istotnie wyższą wartość sORP niż mężczyźni z BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (mediana: 1,26 vs 0,96). Natomiast w przypadku porównania grup zależnych od wskaźnika WHR (WHR < 1 vs. WHR ≥ 1), wykazano że mężczyźni z WHR < 1 byli istotnie młodsi i mieli wyższy odsetek plemników morfologicznie prawidłowych, wykazujących ruch postępowy i żywych, a także istotnie niższą wartość SDF (mediana: 16,00% vs. 19,00%). Porównanie wyników HBA i sORP nie wykazało istotnych różnic.

Na podstawie uzyskanych wyników można przyjąć, że wzrost wartości BMI i WHR wiąże się ze starzeniem się mężczyzn. Podstawowe parametry nasienia i integralność DNA plemników są czułymi biomarkerami tego procesu. Dlatego też, można przypuszczać, że istnieje ryzyko obniżenia płodności u starzejących się mężczyzn. WHR ≥ 1 stanowi większe zagrożenie dla jakości nasienia niż BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>.

Finansowanie: badania statutowe Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie – WNoZ-322/S/2024

Marta Grabowska, Małgorzata Piasecka

## **ROLA AKWAPORYNY 7 W MĘSKIM UKŁADZIE PŁCIOWYM**

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

Transport wody przez błony biologiczne jest kluczowym procesem dla zachowania homeostazy płynów i procesów wewnątrzkomórkowych w męskim układzie płciowym. Właściwa regulacja bilansu wodnego zapewnia prawidłowy przebieg spermatogenezy w gonadzie męskiej i transport plemników do najądrza, gdzie pozwala zachować odpowiednie warunki dla dojrzewania i magazynowania plemników (Carrageta i wsp.: *Arch Biochem Biophys.* 2020, 679, 108222). Za transport wody i małych nienależadowanych cząsteczek w tym zakresie odpowiedzialne są akwaporyny (AQPs, ang. *aquaporins*), rodzina białek kanałów transbłonowych. Do tej pory u ssaków zidentyfikowano 13 AQPs, wśród których AQP3, AQP7

i AQP9 należą do podgrupy akwagliceroporyn. AQP7 jest odpowiedzialna za transport wody, glicerolu, mocznika, amoniaku i arseninu (Carrageta i wsp.: *Arch Biochem Biophys.* 2020, 679, 10822; Moss i wsp.: *Front Physiol.* 2020, 11, 728). W dostępnym piśmiennictwie ujawniono dowody na to, że różne wzorce ekspresji AQP7 lub całkowity jej brak w plemnikach są powiązane z ich nieprawidłową morfologią i zmniejszoną ruchliwością, co może wskazywać na potencjalny związek z obniżeniem płodności u mężczyzn (Moretti i wsp.: *Syst Biol Reprod Med.* 2012, 58, 129–135; Laforenza i wsp.: *Int J Mol Sci.* 2017, 18, 66).

Ponieważ w ostatnich latach nastąpił wzrost liczby zabiegów przeszczepiania narządów, istnieje potrzeba badań w zakresie określenia wpływu leków immunosupresyjnych na płodność męską (Thongprayoon i wsp.: *J Clin Med.* 2022, 11, 2112). Ponadto w doniesieniach naukowych coraz częściej podkreśla się rolę AQPs jako potencjalnych markerów niepłodności męskiej (Oberska i Michałek: *Anim Reprod Sci.* 2021, 234, 106828). Wcześniejsze badania autorskie ujawniły, że zmiany ekspresji AQP7 mogą powodować leki immunosupresyjne w schematach trójlekowych opartych na inhibitorach kalcyneuryny (Grabowska i Piasecka: *Post Androl Online.* 2023, 10, suppl. 1, 11). Obecne badania są kontynuacją i mają na celu określenie wpływu trójlekowych schematów leczenia immunosupresyjnego, opartych na rapamycynie, na ekspresję AQP7 w gonadzie męskiej szczura.

Badania przeprowadzono na 24 samcach szczurów szczepu Wistar. Zwierzęta przez 6 miesięcy otrzymywały leki immunosupresyjne takie jak: cyklosporyna A (CsA, ang. *cyclosporin A*), takrolimus (FK-506, ang. *tacrolimus*), mykofenolan mofetylu (MMF, ang. *mycophenolate mofetil*), rapamycyna (Rapa, ang. *rapamycin*) i prednizon (Pre, ang. *prednisone*) w różnych kombinacjach zgodnie z protokołami trójlekowymi stosowanymi w praktyce klinicznej. Szczury zostały podzielone na 4 grupy: kontrolną, RCP (Rapa, CsA, Pre), RTP (Rapa, FK-506, Pre), RMP (Rapa, MMF, Pre). Na skrawkach jąder wykonano reakcje immunohistochemiczne w celu immunolokalizacji i immunoekspresji AQP7. U badanych zwierząt w grupach RTP i RMP zaobserwowano istotnie wyższy procent komórek, wykazujących immunoekspresję AQP7 w wydłużonych spermatydach i plemnikach jądrowych w porównaniu do kontroli. W grupie RCP nie stwierdzono istotności statystycznej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Długotrwała terapia immunosupresyjna z zastosowaniem protokołów wielolekowych opartych na rapamycynie w kombinacji z takrolimusem i mykofenolanem mofetylu powoduje wzrost immunoekspresji AQP7. Uzyskane wyniki badań autorskich i dostępnego piśmiennictwa sugerują, że wzrost ekspresji AQP7 może być potencjalnie związany z zaburzeniem procesu redukcji objętości cytoplazmy podczas różnicowania się wydłużonych spermatyd.

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



Anna Hejmej, Alicja Kamińska, Barbara Bilińska

## SYGNALIZACJA ESTROGENOWA A CZYNNOŚĆ NABŁONKA PLEMNIKOTWÓRCZEGO

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

Negatywny wpływ egzogennych estrogenów i związków estrogenopodobnych na męski układ płciowy i płodność jest dokumentowany już od połowy ubiegłego wieku, jednak znaczenie endogennych estrogenów w fizjologii gonady męskiej pozostaje wciąż w znacznej mierze niewyjaśnione. Badania prowadzone w ciągu ostatnich trzech dekad dostarczyły licznych dowodów na działanie sygnalizacji estrogenowej w męskim układzie rozrodczym ssaków. Zarówno tkanka śródmiąższowa jąder, jak i nabłonek plemnikotwórczy mężczyzn oraz samców gryzoni wykazują ekspresję aromatazy i tym samym zdolność do konwersji androgenów w estrogeny. Wykazano też, że 17 $\beta$ -estradiol wiąże się z własnymi receptorami estrogenowymi  $\alpha$  (ER $\alpha$ , ang. *estrogen receptor  $\alpha$* ), receptorami estrogenowymi  $\beta$  (ER $\beta$ , ang. *estrogen receptor  $\beta$* ) oraz receptorami estrogenowymi sprzężonymi z białkiem G (GPER1, ang. *G protein-coupled estrogen receptor 1*) w somatycznych i płciowych komórkach jąder, jak również w obszarach mózgu, związanych z kontrolą funkcji rozrodczych (Carreau i wsp.: *Reprod Biol Endocrinol.* 2003, 1, 35; Chimento i wsp.: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014, 5, 1; Bilińska i wsp.: [w] *Andrologia: zdrowie mężczyzny od fizjologii do patologii.* Słowikowska-Hilczner J (red.), PZWL, 2021, 209-223).

Dzięki wykorzystaniu mysich modeli z nokautem genów kodujących aromatazę lub receptory estrogenowe dowiedziano, że sygnalizacja estrogenowa warunkuje prawidłową płodność samców gryzoni, a kluczowe znaczenie dla utrzymania struktury i czynności nabłonka nasiennego ma ER $\alpha$  w komórkach przewodników odprowadzających. Zidentyfikowano ostatnio molekularne mechanizmy z udziałem jądrowej i przybłonowej puli ER $\alpha$  zaangażowane w tę regulację. Jednocześnie szereg badań prowadzonych na komórkowych modelach *in vitro* wskazuje na zdolność 17 $\beta$ -estradiolu, działającego poprzez wszystkie trzy receptory estrogenowe (ER $\alpha$ , ER $\beta$  i GPER1), do regulacji postnatalnego rozwoju jądra, a także jego funkcji plemnikotwórczej i steroidogennej. Wykazano m.in. modulujący wpływ sygnalizacji estrogenowej na rozwój populacji dorosłych komórek Sertolego oraz ich zdolność do wspierania spermatogenezy, poprzez regulację metabolizmu komórek Sertolego, ich aktywności wydzielniczej, sygnalizacji komórkowej, a także przebiegu spermiogenezy i spermacji. Stwierdzono, że estrogeny mogą także bezpośrednio oddziaływać na losy komórek płciowych w trakcie spermatogenezy. Sygnalizacja estrogenowa jest również zaangażowana w regulację funkcji steroidogennej komórek Leydiga, zarówno poprzez bezpośredni wpływ na te komórki, jak również przez oddziaływanie na aktywność osi

podwzgórzowo-przysadkowej. Zidentyfikowano także aktywność sygnalizacji estrogenowej w plemnikach oraz jej wpływ na mikrobiom nasienia. Mimo iż opisano przypadki pacjentów z zespołem niedoboru i nadmiaru aromatazy oraz niewrażliwością na estrogeny, ze względu na zróżnicowany obraz histologiczny jąder i wyniki analizy nasienia, rola estrogenów w funkcjonowaniu gonad, przebiegu spermatogenezy i płodności mężczyzn pozostaje kwestią otwartą (Cooke i wsp.: *Physiol Rev.* 2017, 97, 995-1043; Guercio i wsp.: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020, 11, 72; Bilińska i wsp.: [w] *Leydig cells – formation, regulation and function in health and disease.* Zirkin B, Papadopoulos V, Huhtaniemi I, Lamb D (red.), Springer Nature, 2024, w druku).

Podsumowując, mimo znacznego postępu badań dotyczących znaczenia estrogenów w kontroli czynności gonady męskiej, konieczne są dalsze prace zmierzające do wyjaśnienia, w jaki sposób współdziałanie złożonych mechanizmów molekularnych sygnalizacji estrogenowej wpływa na funkcjonowanie poszczególnych populacji komórek jądra, a tym samym zapewnia homeostazę nabłonka plemnikotwórczego i jego prawidłową aktywność.

Piotr Jarzemski

## ZABURZENIA FUNKCJI SEKSUALNYCH U MĘŻCZYŹN PO RADYKALNEJ PROSTATEKTOMII

Katedra i Klinika Urologii, Szpital Uniwersytecki nr 2, im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy. Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
e-mail: piotr.jarzemski@cm.umk.pl

Rak gruczołu krokowego (PCa, ang. *prostatic carcinoma*) jest w Europie najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn i trzecią przyczyną zgonów z powodu raka u mężczyzn (Culp i wsp.: *Eur Urol.* 2020, 77, 38; Union: *Prostate cancer burden in EU-27.* 2021). Metodą leczenia z wyboru u pacjentów w dobrej kondycji, z prawdopodobieństwem przeżycia > 10 lat, w grupie raka pośredniego ryzyka oraz u wybranych chorych w grupie raka niskiego i wysokiego ryzyka jest radykalne usunięcie gruczołu krokowego, radykalna prostatektomia (RP, ang. *radical prostatectomy*) (EAU *Oncology Guidelines. Prostate Cancer*, 2018). Celem RP jest całkowite usunięcie raka, przy jednoczesnym, jeżeli to możliwe, zachowaniu funkcji czynnościowych tj. trzymania moczu oraz wzwodów prącia. Zabieg obejmuje usunięcie całej prostaty oraz pęcherzyków nasiennych, a następnie zespolenie pęcherzowo-cewkowe (EAU *Guidelines on Prostate Cancer*, 2024).

Wyniki onkologiczne mierzone czasem przeżycia dla pacjentów poddanych RP w niskim i pośrednim stopniu ryzyka są bardzo dobre. Przeżycie specyficzne dla raka prostaty po RP w badaniu ProtecT Study Group

wynosiło co najmniej 98,8% (Hamdy i wsp.: *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415-1424). Pomimo tak dobrych wyników sukces terapii może być niesatysfakcjonujący dla pacjenta z powodu obniżenia ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem, przez niską ocenę funkcji seksualnych związanych z pooperacyjnymi zaburzeniami erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*) (Kimura i wsp.: *Andrology.* 2013, 1(2), 256–261). Na podstawie dotychczas prowadzonych anatomicznych badań wiemy, że odpowiadające za utrzymanie wzwodów prącia są nerwy idące w pęczku naczyniowo-nerwowym, przylegając do torebki gruczołu krokowego (Walsh i Donker: *J Urol* 1982, 128, 492). Zaproponowane modyfikacje metody radykalnej prostatektomi z zaoszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych umożliwiło powrót wzwodów prącia u pacjentów po RP. Jednak opublikowana w roku 2015 metaanaliza wykazała, że 12 miesięcy po RP zaburzenia erekcji zgłaszało do 70% pacjentów niezależnie od zastosowanej metody (Haglund i wsp.: *Eur Urol.* 2015, 68(2), 216–225). W literaturze spotykamy bardzo rozbieżne metody oceny powrotu funkcji seksualnych. Jedni autorzy korzystają z walidowanych kwestionariuszy np. IIEF (ang. *International Index of Erectile Function*) (Rosen i wsp.: *Urology.* 1997, 49(6), 822–830). Część autorów używa kwestionariusza EHS (ang. *Erection Hardness Score*), dokonując oceny ilościowej i jakościowej funkcji seksualnych (Mulhall i wsp.: *J Sex Med.* 2007, 4(6), 1626–1234). Dla innych wystarczające jest uzyskanie od pacjenta informacji o możliwości odbycia stosunku płciowego (ESI, ang. *Erectile Function Sufficient for Intercourse*) bez jego oceny jakościowej. Nadzieje na poprawienie wyników uzyskano wprowadzając nowe techniki operacyjne z zastosowaniem laparoskopu czy robota.

Wśród pacjentów operowanych w ośrodku w Bydgoszczy, pęczki naczyniowo-nerwowe zaoszczędzono u 73,08% RP. Spośród tych chorych wzwody prącia po operacji IIEF  $\geq 5$  uzyskało 73,68% pacjentów. Natomiast wartość IIEF  $\geq 12$  osiągnęło 58,57%. Natomiast brak zaburzeń wzwodów prącia IIEF  $\geq 22$  uzyskało 31,11% pacjentów. Wydaje się, że powrót funkcji seksualnych jest wieloczynnikowy, a ocena różni się w zależności od doboru grupy operowanych, zachowania pęczków naczyniowo-nerwowych, doświadczenia operatora, oraz dostępu do nowoczesnej technologii. Istotna jest również ocena aktywności seksualnej przed zabiegiem i oczekiwań pacjenta oraz odpowiednia informacja w zakresie następstw RP. W Polsce rocznie przeprowadza się blisko 12 tys. RP i liczba ta z roku na rok ulega zwiększeniu. Osiągnięcie odpowiedniej jakości życia pacjentów umożliwiające powrót do przedoperacyjnej aktywności życiowej stanowią poważne wyzwania. Kluczowym jest zarówno technika operacji i doświadczenie operatora ale również odpowiednia kwalifikacja pacjentów oraz interdyscyplinarna współpraca zespołowa, umożliwiająca pooperacyjne wsparcie i wczesną rehabilitację.

Dariusz Kałka, Małgorzata Biernikiewicz

## BEZPIECZEŃSTWO SERCOWO-NACZYNIOWE LECZENIA TESTOSTERONEM W ŚWIETLE BADANIA TRAVERSE

Centrum Zdrowia Mężczyzny we Wrocławiu  
e-mail: dariusz.kalka@gmail.com

Efekty wpływu terapii zastępczej testosteronem (TRT, ang. *testosterone replacement therapy*) na układ sercowo-naczyniowy u mężczyzn z hipogonadyzmem były przedmiotem wielu badań. Kontrowersje wzbudzały wyniki badań wskazujące na możliwość wzrostu ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru mózgu, u pacjentów cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego i stosujących TRT (Finkle i wsp.: *PLoS One.* 2014, 9, e85805). Wobec wątpliwości dotyczących ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) zaleciła ostrożne stosowanie testosteronu u pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. Odpowiedzią na zalecenia FDA było badanie TRAVERSE, w którym udział wzięło 5246 mężczyzn w wieku 45–80 lat z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową lub podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, objawami hipogonadyzmu oraz dwoma niezależnymi stężeniami całkowitego testosteronu na czczo poniżej 300 ng/dL ( $< 10,4$  nmol/L) (Lincoff i wsp.: *N Engl J Med.* 2023, 389, 107–117). Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, tj. liczba istotnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*), wystąpił u 182 pacjentów (7,0%) w grupie testosteronu i u 190 pacjentów (7,3%) w grupie placebo hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*): 0,96; 95% przedział ufności: 0,78–1,17;  $p < 0,001$ . Wyniki badania TRAVERSE dostarczają wiarygodnych dowodów na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania testosteronu w leczeniu hipogonadyzmu u mężczyzn w średnim i starszym wieku oraz pozwalają na świadomą opartą o dowody naukowe ocenę potencjalnych korzyści i ryzyka stosowania testosteronu 16,2 mg/g w żelu w tej populacji.

Alicja Kamińska<sup>1</sup>, Anna Hejmej<sup>1</sup>, Karolina Gielata<sup>1</sup>,  
Laura Pardyak<sup>2</sup>, Zbigniew Arent<sup>2</sup>

## ROLA KOMÓREK SERTOLEGO W UTRZYMANIU ŚRODOWISKA IMMUNOLOGICZNE UPRZYWILEJOWANEGO W JĄDRZE. ZNACZENIE SYGNALIZACJI KWASU 9-CIS-RETINOWEGO

<sup>1</sup>Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; <sup>2</sup>Ośrodek Medycyny Eksperymentalnej i Innowacyjnej, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie  
e-mail: ala.kaminska@uj.edu.pl

Jądro jest narządem uprzywilejowanym immunologicznie, dzięki czemu zapobiega odpowiedzi immunologicznej przeciwko autoimmunogennym komórkom rozrodczym. Pomimo wieloletnich badań wiedza dotycząca mechanizmu współdziałania układu immunologicznego i komórek nabłonka plemnikotwórczego w procesie powstawania i utrzymania przywileju immunologicznego jąder jest nadal niepełna. Jednocześnie należy zaznaczyć, że miejscowe infekcje oraz stany zapalne, aktywując układ odpornościowy mają negatywny wpływ na proces steroidogenezy oraz różnicowanie komórek płciowych i mogą prowadzić do obniżenia płodności (Punab i wsp.: *Hum Reprod.* 2017, 32, 18–31). W jądrze komórkami odpowiedzialnymi za tolerancję immunologiczną są głównie komórki Sertolego, które wytwarzają barierę krew-jądro oraz produkują czynniki immunosupresyjne i cytokiny hamujące proliferację i indukujące proces apoptozy limfocytów (Pérez i wsp.: *Spermatogenesis.* 2013, 3, e23870). Apoptoza limfocytów jest indukowana głównie przez interakcję liganda Fas (FasL, ang. *Fas ligand*), ulegającego ekspresji na komórkach Sertolego, z receptorem Fas, znajdującym się na limfocytach oraz aktywację szlaku Bax/Bcl-2. Oprócz komórek Sertolego, kluczową rolę w utrzymaniu tolerancji immunologicznej w jądrze zarówno na własne, jak i obce antygeny przypisuje się wyspecjalizowanej subpopulacji limfocytów T – Treg (CD4+CD25+FOXP3+) (Campese i wsp.: *Biol Reprod.* 2014, 53, 1–10). Wykazano, że kwas 9-*cis*-retinowy (9cRA, ang. *9-cis-retinoic acid*), pochodna witaminy A, blokuje *ex vivo* apoptozę limfocytów krwi obwodowej i tymocytów, a także promuje różnicowanie się Treg w jelitach (Sun i wsp.: *J Exp Med.* 2009, 204, 1775–1785). Rola sygnalizacji retinoidowej w regulacji przywileju immunologicznego jąder pozostaje natomiast nieznaną.

Celem prezentowanych badań było określenie, czy 9cRA, działając poprzez receptory jądrowe z rodziny RAR (ang. *retinoic acid receptors*) lub RXR (ang. *retinoid X receptors*), kontroluje funkcje immunomodulacyjne komórek Sertolego, wpływając na wydzielanie czynników przeciwzapalnych i prozapalnych oraz na fizjologię limfocytów T i ich różnicowanie.

Eksperymenty przeprowadzono przy użyciu kokultur mysich komórek Sertolego i limfocytów T/Treg, poddanych działaniu agonistów i antagonistów receptorów RAR i RXR. Ekspresję genów kodujących białka immunosupresyjne i prozapalne analizowano z wykorzystaniem techniki RT-qPCR. Proliferację i apoptozę limfocytów T hodowanych w kokulturze ze stymulowanymi 9cRA komórkami Sertolego badano odpowiednio z użyciem testów MTT (ang. *3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay*) i TUNEL (ang. *TdT-mediated dUTP nick end labeling assay*). Analiza ekspresji genów związanych z apoptozą (*Fas*, *Bax*, *Bcl-2*, kaspazy 9 i kaspazy 8 w limfocytach oraz *FasL* w komórkach Sertolego) oraz genu *Foxp3* w limfocytach została wykonana z wykorzystaniem technik RT-qPCR i western blot.

Otrzymane wyniki wskazują, że 9cRA hamuje ekspresję genów immunosupresyjnych, tj. *Tnfb* (transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ ), *Il10* (interleukiny-10), *Gal1* (galektyny-1) i *Ido* (2,3-dioksygenazy indoloaminy), a nasila ekspresję genów prozapalnych, tj. *Il1* (interleukiny-1), *Il6* (interleukiny-6), *Ifng* (interferonu  $\gamma$ ) i *Tnfa* (czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$ ) w komórkach Sertolego. Po inkubacji z 9cRA nastąpił znaczący wzrost żywotności i zahamowanie apoptozy limfocytów w porównaniu z grupą kontrolną. Kwas 9-*cis*-retinowy hamował apoptozę limfocytów działając za pośrednictwem zarówno RAR, jak i RXR. W oparciu o analizy western blot i RT-qPCR stwierdzono, że 9cRA działając poprzez receptor RXR hamuje szlak FasL/Fas/kaspaza 8, a działając z udziałem RAR – szlak Bax/Bcl-2/kaspaza 9. Wykazano ponadto, że sygnalizacja 9cRA w komórkach Sertolego zmniejsza ekspresję genu *Foxp3*, a tym samym hamuje różnicowanie Treg.

Podsumowując, uzyskane wyniki wykazały po raz pierwszy, że aktywacja sygnalizacji retinoidowej w komórkach Sertolego przez 9cRA hamuje ich aktywność związaną z utrzymaniem przywileju immunologicznego w gonadzie. Kwas 9-*cis*-retinowy może być zatem jednym z czynników ograniczających immunosupresyjne właściwości komórek Sertolego w przypadku infekcji, gdy wymagana jest aktywacja odpowiedzi zapalnej.

Badania finansowane przez Priorytetowy Obszar Badawczy BioS w ramach programu Inicjatywa Doskonałości Uniwersytet Jagielloński w Krakowie (U1U/P03/NO/03.15) oraz N18/DBS/000006.

Agnieszka Kolasa, Marika Freus, Barbara Wiszniewska, Aleksandra Wilk

### FINASTERYD – RACZEJ CIENIE, NIŻ BLASKI

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

Wiadomym jest, iż wewnątrzmaciczny rozwój zarodka/płod, podlegający rozległej kontroli hormonalnej, niesie trwałe implikacje na życie postnatalne. W środowisku w którym żyjemy istnieje wiele czynników zagrażających prawidłowemu rozwojowi prenatalnemu; w tym też takie, które zaburzają gospodarkę hormonalną. Od wielu już lat podnosi się temat niekorzystnego, międzypokoleniowego/epigenetycznego działania finasterydu, substancji czynnej leków, jak Proscar® i Propecia®, stosowanych w leczeniu przerostu/raka prostaty czy łysienia androgenowego. Preparat ten jako inhibitor 5 $\alpha$ -reduktazy, obniżając poziom DHT zakłóca m.in. przebieg spermatogenezy, osłabia libido, erekcję i ejakulację (Baas i wsp.: *Urology.* 2018, 120, 143–149). Powyższe zaburzenia zyskały miano „zespołu pofinasterydowego” (PFS, ang. *post-finasteride syndrome*), który został w 2015 r. wpisany na listę Chorób Rzadkich i Genetycznych, Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, ang. *National Institute of Health*)



(Pereira i wsp.: *An Bras Dermatol.* 2020, 95, 271–277). Dodatkowo, już w 2011 r. finasteryd został uznany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*), za związek kategorii X, dla której potwierdzono w badaniach na ludziach lub/i zwierzętach negatywny wpływ na płód, a ryzyko związane z jego stosowaniem przewyższa wszelkie możliwe korzyści (FDA.: *Finasteride.* <http://www.fda.gov>, 2011; Zakhem et al.: *J Am Acad Dermatol.* 2019, 80, 957–969).

Zazwyczaj historia kliniczna noworodków nie zawiera informacji o lekach, jakie przed i w trakcie poczęcia przyjmowali ich ojcowie. Bez tej wiedzy nie można określić co mogło zaburzyć proces zapłodnienia/implantacji/organogenezy i dalszego rozwoju płodowego (Sancho i wsp.: *An Pediatr.* 2004, 61, 451–453). Dlatego zasadnym wydaje się być wprowadzenie screeningu leków (nie tylko finasterydu, ale również innych uważanych za teratogenne), przyjmowanych przez ojców przychodzących na świat noworodków.

Małgorzata Kotwicka

### **CZY NIEKODUJĄCE RNA ZNAJDĄ ZASTOSOWANIE W DIAGNOSTYCE NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ? AKTUALNY STAN WIEDZY**

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

Spermogram jest ciągle złotym standardem w diagnostyce andrologicznej. Badanie to nie stanowi jednak bezpośredniego predyktora sukcesu reprodukcyjnego. Ze względu na mnogość potencjalnych przyczyn, mimo ciągłego postępu diagnostyki, nadal u 30–50% nieplodnych mężczyzn przyczyna jest niepewna i stwierdza się nieplodność idiopatyczną (Agarwal i wsp.: *Lancet*, 2021, 397, 319–333). Poszukiwania biomarkerów do diagnozy, prognozowania i leczenia nieplodności, które pomogłyby też przy wyborze wysokiej jakości próbek dawcy do wspomaganego rozrodu jest pożądane.

Ponad 90% całkowitego RNA komórek stanowi RNA niekodujące białka (ncRNA, ang. *non-coding RNA*). Ze względu na swoją długość ncRNA dzielą się na dwie kategorie: długie niekodujące RNA (lncRNA, ang. *long non-coding RNA*) i małe niekodujące RNA (sncRNA, ang. *small non-coding RNA*). Najczęściej badanymi sncRNA w spermatogenezie są miRNA, piRNA, siRNA i ts-RNA. Wiele miRNA wykazuje tkankowo-specyficzny wzór ekspresji. Jest on skoordynowany w czasie i przestrzeni z procesami rozwojowymi organizmu. Postuluje się, że zmiany profili miRNA mogą być na tyle charakterystyczne, że mogą stać się biomarkerem w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu różnych stanów patologicznych.

W 1962 r. odkryto, że plemniki przenoszą w sobie dużą różnorodność RNA (Abraham i Bhargava: *Biochem J.* 1963, 86, 298). Powstało pytanie o znaczenie tych

cząsteczek w tak wysoce wyspecjalizowanej komórce. Niezależnie od tego, jaką rolę odgrywają RNA plemników, ich obecność w plemnikach stwarzała szansę ich wykorzystania jako biomarkerów płodności. By móc dokonać identyfikacji RNA plemników o potencjale biomarkerów, konieczne jest ustalenie normalnego transkryptomu plemników ludzkich. Mimo iż badania z tym związane trwają od 2000r., normalny transkryptom plemników ludzkich nie został ciągle zdefiniowany.

Z pewnością heterogenny charakter spermatogenezy, który dodatkowo modyfikują czynniki środowiskowe stanowi ogromne wyzwanie w radzeniu sobie ze zmiennością między próbkami. Charakteryzując normalny transkryptom plemników należy pamiętać, że nie jest on tylko odbiciem uniwersalnego dla spermatogenezy rdzenia ekspresji genów. Wiele sncRNA, zwłaszcza miRNA i tsRNA, są ładowane do plemników podczas ich dojrzewania w najądrzu. Przejście przez najądrze wydaje się kluczowe dla nabycia profilu RNA, który zapewnia właściwe kompetencje plemników, unikając fenotypu letalnego dla zarodka. Wiele dowodów wskazuje na ncRNA plemników jako na istotny czynnik w kontekście pozornie niewytłumaczalnej męskiej niepłodności. Jednak, ze względu na bardzo niską ilość transportowanego przez plemniki RNA, obecne protokoły ich oceny muszą zostać zoptymalizowane. Co prawda współczesne techniki badawcze takie jak RNA-seq generują ogromne ilości danych genomicznych coraz niższym kosztem, potrzebują one jednak dokładniejszych algorytmów do identyfikacji domniemanych biomarkerowych sncRNA.

Identyfikacja nowych potencjalnych markerów męskiej niepłodności i predyktorów słabych wyników technik rozrodu wspomaganego będzie z pewnością wykorzystana w niedalekiej przyszłości jednak na obecnym etapie wiedzy konieczne jest przeprowadzenie jeszcze wielu badań podstawowych przy użyciu wysokiej jakości, odpowiednio dużych i poprawnie kontrolowanych badań.

Adam Kurpik, Marcin Stojewski

### **INFEKCYJA HPV U MĘŻCZYŃ ORAZ JEJ UDZIAŁ W ETIOLOGII RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO**

Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Wydział Medycyny, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
e-mail: kurpikadam@gmail.com

Rak stercza jest najczęstszym nowotworem narządów płciowych męskich, a jego etiologia wciąż nie jest do końca poznana. Stwierdza się istotne różnice w zachorowalności, w zależności od czynników geograficznych, etnicznych i środowiskowych. Jak do tej pory uznano infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *human papillomavirus*) za możliwy i prawdopodobny czynnik ryzyka rozwoju raka stercza, jednak jej rola nie jest do końca poznana. Infekcja HPV jest najpowszechniejszym

zakażeniem u obu płci, przenoszonym drogą kontaktów seksualnych. Problem, jeżeli chodzi o związek HPV z rakiem prostaty, stanowić może brak nabłonka w sterczu, do którego wirus ma największe powinowactwo. Można przypuszczać, że łagiewka sterczowa, nazywana również męską pochwą, która jest małym uchylkiem części sterczowej cewki moczowej, należąca do pozostałości embrionalnych, pokryta płaskim nabłonkiem przypominającym nabłonek części pochwowej szyjki macicy – jest doskonałym miejscem bytowania i transmisji wirusa HPV.

Celem badań była ocena korelacji pomiędzy infekcją HPV u mężczyzn, a rakiem prostaty, poprzez zbadanie obecności wirusa brodawczaka ludzkiego w łagiewce sterczowej, losowych miejscach prostaty oraz pod napletkiem i w ujściu zewnętrznym cewki moczowej u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Jest to prospektywne badanie przeprowadzone w Klinice Urologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w latach 2019–2022. Bezpośrednio po prostatektomii w usuniętym gruczole identyfikowano łagiewkę sterczową, pobierano z niej wymaz, który następnie testowano pod kątem obecności DNA wirusa HPV metodą real-time PCR. Następnie grupa badana została losowo podzielona na dwie podgrupy. W pierwszej, badanym materiałem był wymaz spod napletka oraz ujścia zewnętrznego cewki moczowej, a w drugiej, materiał z biopsji aspiracyjnej z losowych miejsc prostaty z uwzględnieniem lokalizacji guza.

Na 50 przebadanych pacjentów, w ani jednym przypadku nie uzyskano dodatniego wyniku DNA HPV w materiale pobranym z łagiewki sterczowej 0/50 (0%). Brak pozytywnego wyniku na obecność DNA HPV stwierdzono również w podgrupie, w której materiałem badanym były popłuczyny z losowych miejsc prostaty 0/24 (0%). Pozytywne wyniki uzyskano w 2 przypadkach (7,69%) z podgrupy pierwszej, która liczyła 26 pacjentów, u których obecność HPV potwierdzono w wymazie spod napletka oraz ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Zaskakującym jest fakt, że infekcja HPV u obu tych pacjentów nie była skorelowana z ich aktywnością seksualną ( $p = 0,054$ ). Potwierdza to informacje o długotrwałym utrzymywaniu się infekcji HPV w organizmie po zakażeniu.

Brak materiału DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w łagiewce sterczowej prostaty oraz w losowym materiale z popłuczyn z uwzględnieniem lokalizacji guza nowotworowego w sterczu świadczy o braku infekcji HPV w obrębie nowotworowo zmienionego stercza. Analiza dotychczasowego piśmiennictwa oraz wyniki niniejszego badania nie pozwalają uznać infekcji HPV za bezpośredni czynnik ryzyka wpływający na rozwój raka prostaty, natomiast jej wpływ może być złożony oraz pośredni, poprzez indukcję przewlekłego stanu zapalnego, koincydencję z innymi patogenami oraz wpływ na inaktywację białek oraz enzymów hamujących proces nowotworowy. Dowody te są wystarczające, aby zachęcać do powszechnych szczepień przeciwko zakażeniom HPV, również wśród płci męskiej.

Maciej Kurpisz, Marta Olszewska, Agnieszka Malcher

## GENY ODPOWIEDZIALNE ZA NIEPŁODNOŚĆ CZY GENY UNIWERSALNE: FAKTY I MITY

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

Niepłodność stała się globalnym problemem epidemiologicznym na przełomie wieków i obejmuje ona ok. 1/5 par w wieku reprodukcyjnym. Obie płcie wydają się wносить podobny wielkościowo odsetek przyczyn do braku koncepcji. Także brak plemników w ejakulacie, znany pod nazwą azoospermia osiągnął epidemiologiczną wartość 1% wśród populacji męskiej, przy czym prawie połowę przypadków uważa się za uwarunkowaną genetycznie, natomiast "druga" połowa ma nadal tło niewyjaśnione. Azoospermia jest zespołem o największej skali trudności dla podjęcia skutecznej terapii. W większości przypadków jedynym rozwiązaniem jest mikroeksploracja gonady w poszukiwaniu nielicznych ognisk spermatogenezy, często połączona ze stymulacją gonadotropinami. Wskazuje to na nadal prymitywne podejście do zahamowania spermatogenezy, którą należy traktować (w większości przypadków) jako uwarunkowaną molekularnie. To podejście pozostanie jednak w mocy aż do momentu, kiedy nastąpi identyfikacja genów krytycznych dla przebiegu spermatogenezy i staną się otwarte działania usprawniające funkcjonowanie kanalików plemnikotwórczych. To otwiera także drogę dla technik edycji genomu celem umożliwienia przejścia poszczególnych faz wzrostu i różnicowania komórkowego. Zakład Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych obrał tematykę systemowego poszukiwania genów zaangażowanych w proces spermatogenezy od ponad 25 lat. W trakcie poszukiwań eksplorowano rozmaite modele przebiegające z azoospermia, tj. męskich nosicieli translokacji wzajemnych, sporadyczne przypadki występującej azoospermii (analiza genetyczna i bioinformatyczna) oraz niepłodności rodzinnej i/lub wśród rodzin spokrewnionych z występującą niepłodnością męską. W wykrytej translokacji wzajemnej w obrębie rodziny z występującą niepłodnością męską przy pomocy porównawczej hybrydyzacji genomowej, a następnie sekwencjonowaniu eksomowym, z następującą filtracją genów wg priorytetów zaproponowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Genetyki Medycznej (ACMG, ang. *American College of Medical Genetics*) zidentyfikowano 3 geny. Spośród nich bardzo interesującym okazał się być gen *GCNA* (ang. *germ cell nuclear acidic peptidase*), pierwotnie wykrywany w dystonii pochodzenia parkinsonowskiego lub przy nadekspresji w niektórych typach nowotworów. We współpracy z grupami amerykańskimi udowodniono w modelu muszki owocowej, że gen ten odpowiada za sterylność. Spośród 4 genów wykrytych w badaniach transkryptomowych, 4 z nich skierowano do późniejszych mysich knock-out. Były to *TCTE1*, *TEX13B*, *EFCAB6*, *FAM71F1*. Spośród nich, *TCTE1* został bardziej szczegółowo scharakteryzowany i jest on odpowiedzialny za spermogram z zaburzeniami ruchu

plemnik (astenozoospermia). Pozostałe 3 nie spełniły warunku sterylności/niepłodności. Systemowe badania osobników męskich z azoospermia (głównie za pomocą sekwencjonowania całoeksomowego) doprowadziły do wykrycia dalszych genów (które zwalidowano sekwencjonowaniem metodą Sanger), a spośród nich wykryto nowy gen, odpowiedzialny za proces mejozy, *TEX11*. Gen ten wydaje się być aktywny w gametogenezie u obu płci a także zaangażowany jest w proces mitozy, następny gen z serii genów rodziny *DDX*, wydaje się być związany z rodziną helikaz o wpływie na konformację DNA. Wydaje się, że najpowszechniej dotąd wykrywane geny (mutacje) u osób z nieznomą spermatogenezy należą do genów odpowiedzialnych za proliferację, wzrost komórki oraz różnicowanie, przez co wykracza to poza wąski termin przyczynowej niepłodności. Osoby z azoospermia w późniejszym wieku zapadają na cukrzycę, utajoną anemię Fanconiego czy choroby neurodegeneracyjne, co utwierdza nas w przekonaniu, że nie są jedynie one odpowiedzialne za niepłodność, ale ich dysfunkcja prowadzi do powstawania chorób cywilizacyjnych i powoduje skrócenie przeżywalności. Stąd coraz częściej mówi się o negatywnym “koszyku” genów związanych z wystąpieniem azoospermii.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki, grant nr. 2020/37/B/NZ5/00549

Rafał Kurzawa

### **CZYNNIK MĘSKI NIEPŁODNOŚCI I ROZRÓD WSPOMAGANY MEDYCZNIE. JAKIE BADANIA GENETYCZNE I KIEDY NALEŻY WYKONAĆ?**

Katedra i Zakład Ginekologii i Zdrowia Prokreacyjnego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii; TFP-Fertility Polska

Około 30% przypadków niepłodności partnerskiej jest warunkowanych czynnikiem męskim. Wśród jego przyczyn nawet połowa ma niejednoznacznie określoną etiologię. W praktyce oznacza to, że w Polsce kilka tysięcy cykli zapłodnienia pozaustrojowego (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) wykonywanych jest z wskazań czynnika męskiego niepłodności. Przed przystąpieniem do procedury ICSI zalecane są badania genetyczne, do których standardowo zalicza się ocenę kariotypu, badanie mutacji genu *CFTR* (ang. *cystic fibrosis*) oraz w ciężkiej oligoastenotertoospermii (OAT, ang. *oligoasthenozoospermia*) i azoospermii – badanie genów regionu AZF (ang. *azoospermia factor*). Wiele cykli ICSI wykonanych z tych wskazań kończy się diagnostyką przedimplantacyjną – PTG-A (ang. *preimplantation genetic testing for aneuploidy*) lub PGT-SR (ang. *preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangements*).

Podczas wykładu zostaną przedstawione praktyczne aspekty standardowej diagnostyki genetycznej u par z czynnikiem męskim niepłodności zakwalifikowanych do ICSI. Omówione zostaną rzeczywiste dane dotyczące częstości występowania czynnika genetycznego u tych

par oraz w zarodkach utworzonych z zastosowaniem ich gamet. Skomentowane zostaną także proponowane nowe kierunki poszerzenia diagnostyki genetycznej niepłodności męskiej.

Mariola Marchlewicz<sup>1</sup>, Ewa Duchnik<sup>2</sup>

### **WPLYW NIEKTÓRYCH LEKÓW DERMATOLOGICZNYCH NA MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>2</sup>Zakład Dermatologii Estetycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

e-mail: mariola.marchlewicz@pum.edu.pl, ewa.duchnik@pum.edu.pl

Wielu pacjentów wymaga długotrwałej ogólnoustrojowej terapii dermatologicznej. Obecnie wzrasta wśród pacjentów świadomość możliwego negatywnego oddziaływania czynników egzogennych na funkcjonowanie męskiego układu płciowego, dlatego mężczyźni którzy planują potomstwo mogą być zaniepokojeni wpływem stosowanych przez nich leków na płodność (De Saints i wsp.: *Reprod Toxicol.* 2008, 26, 42–46; Lee i wsp.: *Reprod Toxicol.* 2010, 29, 353–360; Milsop i wsp.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346) oraz na rozwijający się płód. Niestety, wciąż zbyt mało jest doniesień na ten temat. Wiadomo jednak, że wiele leków stosowanych w dermatologii może wywierać wpływ na funkcję jąder (zaburzają spermatogenezę i/lub steroidogenezę), na plemniki, a także na skład nasienia, prowadząc do tymczasowej lub stałej niepłodności (Grunewald i wsp.: *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007, 5, 15–21). Do leków stosowanych w leczeniu dermatologicznym, które mogą wpływać na męską płodność należą, np.: finasteryd, metotreksat (MTX, w dawkach >30mg/tydz), cyklosporyna (w dawkach >4mg/kg/d), cyklofosfamid, sulfasalazyna, chlorochina, ketokonazol, spironolakton, dapson, brentuksymab vedotin, mykofenolan mofetilu (Hui i wsp.: *Andrology*, 2022, 10(7), 1272–1285; Millsop i wsp.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346; Sands i wsp.: *Aliment Pharmacol Ther* 2015, 41, 821–834). Należy podkreślić, że aktywne metabolity leków np. MTX mogą pozostawać w komórkach lub tkankach do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia (Milsop i wsp.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346). Dlatego, zaleca się odstawienie MTX na co najmniej 3 miesiące przed koncepcją lub mężczyźni powinni skorzystać z możliwości przechowania nasienia pobranego przed rozpoczęciem terapii (Janssen i wsp.: *Arch Intern Med.* 2000, 160, 610–619). Cyklofosfamid powinien być odstawiony co najmniej 6 miesięcy przed poczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia cyklofosfamidem należy poinformować mężczyzn o możliwości konserwacji nasienia. Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni stosować w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. (Hui i wsp.: *Andrology*, 2022, 10(7), 1272–1285; Millsop i wsp.: *Dermatol Ther.* 2013,



26, 337–346; Sands i wsp.: *Aliment Pharmacol Ther.* 2015, 41, 821–834). Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni bren-tuksymabem vedotin powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki lub zamrozili próbki nasienia przed włączeniem leczenia (Hui i wsp.: *Andrology.* 2022, 10(7), 1272–1285).

Nie wykazano negatywnego wpływu długoterminowej terapii cyklosporyną w dawkach do 2,5 mg/kg masy ciała/dobę, azatiopryną, prednizonem na płodność mężczyzn (Milsop i wsp.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346; Xu i wsp.: *Transpl Immunol.* 2009, 22, 28–31). Podobnie: izotretinoina, leki przeciwhistaminowe, hydroksychlorochina, glikokortykosteroidy, tetracyklina, erytromycyna, inhibitory czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), ustekinumab (antagonista IL-12/IL-23), inhibitory IL-17A i IL-23, inhibitory kinaz janusowych (JAK, ang. *Janus activated kinases*), nie wpływają na męską płodność (Paschou i wsp.: *J Rheumatol.* 2009, 36, 351–345, Villiger i wsp.: *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, 1842–1844).

Katarzyna Marchlewska

### **ZNACZENIE FRAGMENTACJI DNA PLEMNIKÓW W ZAPŁODNIENIU WSPOMAGANYM MEDYCZNIE**

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

Zapłodnienie jest procesem wieloetapowym i specyficznie regulowanym na każdym jego etapie. Haploidalne gamety powstają w wyniku intensywnej proliferacji, a w wyniku mejozy stają się komórkami haploidalnymi. Proces ten jest jednak obarczony dużym ryzykiem uszkodzeń DNA. Zwłaszcza plemniki są komórkami wyjątkowo wysoko wyspecjalizowanymi. Budowa ich chromatyny bardzo różni się od chromatyny komórek somatycznych. Plemnik jest komórką, która uległa „miniaturyzacji” ale zyskała zdolność do ruchu i umiejętność odnajdywania komórki jajowej przy ograniczonej transkrypcji, translacji czy produkcji białek. Aby jednak doszło do naturalnego zapłodnienia plemniki muszą pokonać bardzo wiele przeszkód oraz ulec kapacytacji w żeńskim układzie płciowym co pozwala na wyodrębnienie najbardziej prawidłowych form, które mają najlepszy potencjał do zapłodnienia komórki jajowej i prawidłowego rozwoju zarodka. Możliwości diagnostyczne stosowane w celu znalezienia przyczyn zaburzeń tego procesu są bardzo ograniczone. Zarówno badanie ogólne nasienia jak i specjalistyczne testy dotyczące jakości i czynności gamet nie są w stanie wyjaśnić wszystkich przyczyn niepowodzenia w rozrodcie. Pewnym rozwiązaniem jest zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, które pozwalają na zwiększenie szansy na uzyskanie potomstwa ale również nie dają gwarancji sukcesu.

Jednym z testów, które w ostatnich latach wzbudzają duże zainteresowanie jest ocena fragmentacji DNA plemników. Etiologia tego zjawiska może być różna. Zakłada się, że przyczyny uszkodzenia DNA mogą powstawać w game-tach w trakcie ich powstawania lub później gdy plemniki opuszczają gonadę. Jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że plemniki nie mają mechanizmów naprawczych typowych dla komórek somatycznych wszelkie uszkodzenia zostaną przekazane do komórki jajowej. Mechanizmy naprawcze komórki jajowej są w stanie w pewnym zakresie dokonać naprawy DNA plemnika ale jeśli poziom uszkodzeń jest na tyle istotny, że uruchomił proces apoptozy to według obecnej wiedzy nie da się go już odwrócić.

Chociaż coraz częściej postuluje się aby fragmentacja DNA plemników była rutynową analizą, to już wybór metody i jest przedmiotem dyskusji. Metody stosowane do oceny fragmentacji DNA plemników różnią się co do zasady działania i oceniają fragmentację w sposób pośredni lub bezpośredni, przy użyciu gotowych zestawów lub przygotowywanych w laboratoriach odczynników i ustalanych warunkach analiz. Wszystkie mają wady i zalety ale jest wiele badań, które wskazują, że wyniki uzyskane różnymi metodami korelują ze sobą a więc są porównywalne i być może głównym problemem jest próba ustalenia wspólnej wartości odcięcia dla wszystkich metod.

Wskaźnik fragmentacji DNA plemników w dużym stopniu jest niezależny od wyników badania ogólnego i w związku z tym znacząco zmniejsza ilość przypadków tzw. niepłodności idiopatycznej. W przypadku zastosowania technik wspomaganego rozrodu pozwala na lepszą oceną ryzyka nieprawidłowego rozwoju zarodka w warunkach *in vitro* oraz ryzyka poronień. Powinien być rutynowo oceniany u partnerów pacjentek, u których doszło do poronienia, nie zależnie od tego czy ciąża powstała spontanicznie czy w wyniku zastosowania metod rozrodu wspomaganego. Ostatnio w badaniach pojawiły się też nowe wnioski dotyczące związku pomiędzy fragmentacją DNA plemników a ogólnym stanem zdrowia mężczyzny.

Marcin Matuszewski

### **PROBLEMY MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI OCZAMI UROLOGA**

Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny  
e-mail: matmar@gumed.edu.pl

Urolog może być przydatnym członkiem zespołu zajmującego się leczeniem niepłodności par, choć zwykle nie jest jego liderem. Poprzez swoją znajomość metod diagnostycznych zaburzeń męskich narządów rozrodczych może pomóc wyjaśnić przyczyny problemu, a nawet w niektórych przypadkach wykonać zabiegi poprawiające szansę na uzyskanie ciąży.

W prezentacji przedstawiono sposoby urologicznego badania mężczyzny zgłaszającego się z powodu niepłodności. Zwrócono uwagę na stany nie będące przedmiotem

zainteresowania innych specjalności jak zwężenie cewki, niedrożności dróg nasiennych, torbiele w obrębie gruczołu krokowego, czy zaburzenia ejakulacji. Oczywiście głównym tematem jest związek żyłaków powrózka nasiennego z niepłodnością oceniany według Zaleceń Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2024. Szczególnie istotne wydają się wśród nich wskazania do leczenia operacyjnego zwłaszcza w świetle nowych doniesień o zmianach w DNA plemników spowodowanych żyłakami.

Drugim wiodącym tematem są możliwości leczenia azoospermii obturacyjnej, która jest co prawda dosyć rzadką przyczyną niepłodności, ale skutecznie leczona, może dać szansę na przywrócenie pacjentowi naturalnej zdolności do poczęcia. Innym zagadnieniem jest niejasny do końca związek zaburzeń płodności ze stanami zapalnym gruczołu krokowego i najądrza. W prezentacji poruszono także ciekawy i niedoceniany związek wieku mężczyzn z płodnością, a także problemy jakie niesie nadużywanie przez nich używek i substancji anabolicznych.

*Marek Mędras*

### **O PROBLEMIE APLIKACJI TESTOSTERONU ZDROWYM, EUGONADALNYM MĘŻCZYZNOM**

Emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu im. Polskich Olimpijczyków  
e-mail: m.medras@gmail.com

Autor przedstawia wybrane problemy wynikające z nadużywania substancji androgenno-anabolicznych a także zmieniający się obraz społeczno-kulturowy tego zjawiska. Eksponuje także aspekt prawno-medyczny ordynowania przez lekarzy testosteronu osobom eugonadalnym bez udokumentowania istnienia hipogonadyzmu, który to stan jest podstawowym wskazaniem do tego postępowania.

*Marta Olszewska, Agnieszka Malcher,  
Marzena Kamieniczna, Maciej Kurpisz*

### **POSZUKIWANIE PRZYCZYŃ MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI – WYSOKOPRZEPUSTOWE BADANIA GENOMOWE POPULACJI POLSKIEJ. NOWY PROGRAM BADAWCZY: NAUKA DLA SPOŁECZEŃSTWA II**

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

Szacuje się, że około 1/5 par w wieku rozrodczym (głównie z regionów/państw wysoko cywilizowanych) jest zagrożona trwałą niepłodnością. Oprócz zmiany stylu życia (późny wiek zajęcia w ciążę), czy występowania czynników ograniczających płodność (zanieczyszczenie powietrza, wody i gleby, narażenie na czynniki chemiczne wpływające na gospodarkę hormonalną)

rozpoznanie przyczyn niepłodności nadal pozostaje na niskim poziomie – ok. 50% przyczyn pozostaje niewyjaśniona. Przy braku możliwości identyfikacji podłoża, stosuje się – jako ostatni wybór – techniki wspomaganego rozrodu. Stąd istnieje silna potrzeba opracowania nowego algorytmu diagnostycznego i terapeutycznego opartego na genetyce. Spermatogeneza jest szczególnie wrażliwym procesem, albowiem męskie komórki rozrodcze kształtują się *de novo*, a za ten skomplikowany proces odpowiada ponad 2000 genów. Przyjmuje się, że ponad 50% przypadków zaburzeń spermatogenezy ma tło genetyczne, które prowadzi m.in. do obniżonych parametrów nasienia (liczba plemników – oligo- lub kryptozoospermia, ruchliwość – astenozoospermia oraz morfologia – teratozoospermia), podnosząc ryzyko niepowodzeń rozrodu.

Celem Projektu jest utworzenie bazy danych wariantów genomowych istotnych dla mężczyzn niepłodnych z populacji polskiej. Zostanie on osiągnięty za pomocą kompilacji metod biologii molekularnej, obejmującej najnowsze metody wysokoprzepustowych badań genomu: sekwencjonowanie całego genomu (WGS, ang. *whole genome sequences*), sekwencjonowanie całego genomu metylomu (WGMS, ang. *whole genome methylome sequencing*), a także weryfikację wyników na poziomie białka. Badania zostaną przeprowadzone na grupie 100 niepłodnych mężczyzn o obniżonych parametrach nasienia i o prawidłowym kariotypie.

Zaproponowane badania postulują nowatorski, perspektywiczny sposób diagnozowania pacjentów z niepowodzeniami rozrodu, który w ujęciu „dla pacjenta” umożliwi otrzymanie spersonalizowanej diagnozy z oszacowaniem ryzyka niepowodzeń rozrodu, a od strony „naukowej” przyczyni się do identyfikacji nowych genów odpowiedzialnych za tzw. czynnik męski. Tym samym chcielibyśmy zaprosić do współpracy lekarzy i kliniki związane z leczeniem niepłodności.

<http://www.nieplodnosc-meska.pl>

Finansowanie: Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Nauka dla Społeczeństwa II: NdS-II/SP/0288/2024/01; „Poszukiwanie przyczyn męskiej niepłodności – wysokoprzepustowe badania genomowe populacji polskiej”

*Michał Rabijewski*

### **SERM I ANTYESTROGENY W LECZENIU HIPOGONADYZMU I NIEPŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN**

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

U części pacjentów z zaburzeniami płodności jej przyczyny są nieznane. Najczęściej obserwuje się tzw. Oligoasthenoteratozoospermie (OAT, ang. *oligoasthenoteratozoospermia*). Leczenie przyczynowe jest zwykle niemożliwe a farmakoterapia jest odbiciem hormonalnych

uwarunkować spermatogenezę. Jej podstawą może być zwiększenie stężenia folikulotropiny (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (leki: selektywne modulatory receptorów estrogenowych [SERM, ang. *selective estrogen receptor modulators*], inhibitory aromatazy). U części chorych zaburzenia genetyczne prowadzące do mutacji dezaktywującej receptory dla FSH (FSHR, *follicle-stimulating hormone receptor*) powodują nieskuteczność tej metody leczenia.

Leki zaliczane do SERM, jak cytrynian klomifenu (CC, ang. *clomiphene citrate*) i inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) są często stosowane u pacjentów z OAT i niepłodnością idiopatyczną. To postępowanie wzbudza kontrowersję i nazywane jest tzw. empirycznym postępowaniem u pacjentów z zaburzeniami spermatogenezy. Cytrynian klomifenu wpływając na receptor estrogenu w obrębie podwzgórza i przysadki zwiększa syntezę lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*) i FSH, co powoduje wzrost syntezy testosteronu i ma poprawiać spermatogenezę. Natomiast inhibitory aromatazy zmniejszają obwodową aromatyzację testosteronu do estradiolu (tkanka tłuszczowa), znoszą hamujący wpływ estradiolu na oś podwzgórze–przysadka i zwiększają stężenie LH i FSH. Stosuje się je u pacjentów z obniżonym współczynnikiem testosteron/estradiol (nadwaga i otyłość) i czynnościowym hipogonadyzmem hipogonadotropowym współwystępującym często z zaburzeniami spermatogenezy.

W metaanalizie Huijben i wsp. ([Andrology. 2023, 11, 987–996](#)) oceniono skuteczność CC w leczeniu zaburzeń płodności u mężczyzn. Analiza łącznie 18 badań (731 chorych) wykazała korzystny wpływ CC na całkowitą liczbę plemników w ejakulacji (średnio 8,4 mln), poprawę ruchliwości plemników (średnio wzrost o 8,1%) ale nie obserwowano wpływu na morfologię. Analiza danych z 10 badań wykazała 17% odsetek ciąż. Zatem skuteczność CC jest niższa niż technik wspomaganego rozrodu w odniesieniu do odsetka ciąż ale grupy chorych były heterogenne i nieliczne. Należy indywidualnie dobrać dawkę CC aby stężenia testosteronu całkowitego nie przekraczały 550–600 mg/dL, bowiem wyższe stężenia wtórnie hamują spermatogenezę

Skuteczność inhibitorów aromatazy u chorych z zaburzeniami płodności została oceniona w metaanalizie Guo i wsp. ([Andrology. 2022, 10, 894–909](#)). Analizie poddano tylko 10 badań klinicznych (666 chorych) i oceniano wpływ anastrozolu lub letrozolu na parametry nasienia. Wykazano niewielką (nieistotną statystycznie) poprawę parametrów nasienia (ruchliwość, gęstość i morfologia) a wpływ ten był istotnie mniejszy niż CC lub ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*). Wyniki te podważają wcześniejsze obserwacje skuteczności inhibitorów aromatazy u mężczyzn z niepłodnością idiopatyczną i OAT.

W chwili obecnej Europejska Akademia Andrologii (EAA, *European Academy of Andrology*) oraz Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU, *European Association of Urology*) nie rekomendują stosowania SERM i inhibitorów

aromatazy rutynowo u chorych z OAT i niepłodnością idiopatyczną. W Polsce leki te nie są zarejestrowane do terapii u mężczyzn jednak, podobnie jak w USA, są powszechnie zalecane pacjentom z zaburzeniami spermatogenezy.

Skuteczność SERM u mężczyzn z hipogonadyzmem i otyłością była oceniona w metaanalizie Tienforti i wsp. ([Andrology. 2023, 11, 1067–1076](#)). Analizowano 7 badań i łącznie 292 otyłych mężczyzn leczonych CC lub enclomifenem do 4 miesięcy. Wykazano istotny wzrost stężenia testosteronu w obu grupach, szczególnie istotny u mężczyzn z największą otyłością. EAA nie zaleca rutynowego stosowania SERM u chorych z czynnościowym hipogonadyzmem a leczenie musi być poprzedzone modyfikacją stylu życia i redukcją masy ciała.

Ewa Rajpert-De Meyts

### ZESPÓŁ DYSGENEZJI JADER: PONOWNA OCENA HIPOTEZY PO DWOCH DEKADACH

Department of Growth and Reproduction, Narodowy Szpital Uniwersytecki w Kopenhadze (Rigshospitalet), Kopenhaga, Dania  
e-mail: ewa.rajpert-de.meyts@regionh.dk

Koncepcja zespołu dysgenезji jąder (TDS, ang. *testicular dysgenesis syndrome*) jest oparta na dowodach biologicznych i epidemiologicznych sugerujących, że patogeneza różnych zaburzeń męskiego układu rozrodczego jest związana z niedostatecznym wczesnym rozwojem jąder ([Skakkebaek i wsp.: Hum Reprod. 2001, 6, 972–978](#)). Pierwotna koncepcja zakładała, że TDS obejmuje cztery główne fenotypy: dwa ujawniające się przy urodzeniu lub w niemowlęctwie – wnetrostwo i hipospadię, oraz dwa zaburzenia diagnozowane u młodych mężczyzn – nowotwory zarodkowe jąder pochodzące z neoplazji *in situ* (GCNIS, ang. *germ cell neoplasia in situ*) oraz niektóre rodzaje męskiej niepłodności, zwykle związane ze zmniejszoną jakością nasienia i małą objętością jąder. Koncepcja TDS spotkała się z pewnym oporem. Niektórzy krytycy mylili TDS z szerszym zespołem zaburzeń rozwoju płciowego (DSD, ang. *disorders of sexual development*), z którym TDS częściowo się zająbia. Główna różnica pomiędzy tymi zespołami polega na tym, że większość zaburzeń DSD jest spowodowana wrodzonymi defektami genetycznymi, podczas gdy etiologia TDS jest głównie powiązana z niekorzystnymi czynnikami środowiskowymi i stylem życia ([Jørgensen i wsp.: Sem Cell Dev Biol. 2015, 45, 124–137](#)). Inni krytycy mieli trudności ze zrozumieniem, że rak jąder występujący u dorosłych może być zaburzeniem rozwojowym, pomimo dobrze udokumentowanej obecności zmian dysgenetycznych i niedojrzałych komórek w tkance jąder u dorosłych pacjentów oraz gonocytopodobnych cech komórek GCNIS ([Rajpert-De Meyts i wsp.: Lancet. 2016, 387, 1762–1774](#)).

Na przestrzeni lat koncepcja TDS ewoluowała nieco i została rozszerzona o łagodniejsze objawy o znaczeniu diagnostycznym, takie jak zmniejszona odległość anogenitalna i obniżona funkcja komórek Leydiga przy niskim



stężeniu testosteronu u dorosłych. Badania epidemiologiczne wykazały, że zaburzenia TDS są dla siebie wzajemnymi czynnikami ryzyka, a ich występowanie było często – ale nie zawsze – czasowo i geograficznie powiązane z szybko zmieniającymi się trendami (Skakkebaek i wsp.: *Physiol Rev.* 2016, 96, 55–97). Późniejsze badania wykazały, że etiologia TDS jest wieloczynnikowa i przeważająco środowiskowa lub związana ze stylem życia, jednak istotna jest również predyspozycja genetyczna o charakterze wielogenowym oraz modulacja epigenetyczna (Rajpert-De Meyts E. *Post Androl Online.* 2021; 8(1), 11–24).

Weronika Ratajczak<sup>1</sup>, Karolina Skonieczna-Żydecka<sup>2</sup>,  
Olimpia Sipak<sup>3</sup>, Anna Lubkowska<sup>1</sup>, Maria Laszczyńska<sup>4</sup>

### ENTEROTYPY MIKROBIOMU JELITOWEGO U PACJENTÓW Z ŁAGODNYM ROZROSTEM PROSTATY

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Fizykalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>2</sup>Zakład Badań Biochemicznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>3</sup>Zakład Położnictwa i Patologii Ciąży, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>4</sup>Zakład Pielęgniarstwa, Instytut Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego, Państwowa Akademia Nauk Stosowanych, Koszalin  
e-mail: weronika.ratajczak@pum.edu.pl

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) jest częstym, przewlekłym i postępującym schorzeniem urologicznym u starzejących się mężczyzn. Histologicznie BPH charakteryzuje się proliferacją komórek podścieliska gruczołu krokowego prowadzącą do jego powiększenia w jego strefie przejściowej, co klinicznie manifestuje się objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*) (Chughtai i wsp.: *Nat Rev Dis Prim.* 2016, 2, 16031).

Częstość występowania BPH rośnie bardzo szybko na całym świecie. Jak podano w międzyośrodkowej analizie opartej na danych zebranych w latach 2000–2019 w 204 krajach, w 2019 r. na całym świecie odnotowano 94 miliony potwierdzonych przypadków BPH (u mężczyzn w wieku  $\geq 40$  lat) w porównaniu z 51,1 milionami przypadków w 2000 r. Dane statystyczne sugerują, że częstość występowania BPH będzie nadal wzrastać w najbliższej przyszłości ze względu na wydłużającą się oczekiwaną długość życia mężczyzn (Awedew i wsp.: *Lancet Heal Longev.* 2022, 3:e, 754–776). Mechanizm rozwoju BPH nie został jednoznacznie opisany, wiadomo jednak, że proces ten ma charakter wieloczynnikowy. Głównym czynnikiem ryzyka BPH jest wiek mężczyzny. Inne czynniki ryzyka obejmują predyspozycje genetyczne i czynniki modyfikowalne, takie jak: zespół metaboliczny i jego składniki, otyłość, dyslipidemia, cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Ponadto przewlekły stan zapalny – wywołany czynnikami mikrobiologicznymi, bakteryjnymi lub wirusowymi, zmianami hormonalnymi,

zespołem metabolicznym, chorobą jelit i odpowiedzią autoimmunologiczną, przyczynia się do inicjacji zmian patologicznych w prostatie, a tym samym do łagodnego przerostu. Ostatnio coraz więcej badań dotyczy składu i funkcjonowania mikrobioty jelitowej oraz jej wpływu na rozwój chorób prostaty: BPH (Russo i wsp.: *Int J Impot Res* 2023, 4, 350–355) i raka prostaty (PCa, ang. *prostate cancer*) (Golombos i wsp.: *Urology.* 2018, 111, 122–128). Ponadto zaproponowano termin „oś jelito–prostate” (ang. *„gut–prostate axis”*). Dokładny mechanizm, za pomocą którego mikrobiom jelitowy wpływa na prostatę, nie jest w pełni poznany. Jest jednak bardzo prawdopodobne, że dysbioza jelitowa wpływa na prostatę pośrednio, powodując ogólnoustrojowy przewlekły stan zapalny.

Mikrobiota jelitowa to dynamiczny system, który zmienia się w zależności od np. stanu zdrowia, nawyków żywieniowych lub przyjmowanych leków. Zmiany w składzie i funkcji mikrobioty („dysbioza”) mogą mieć wtórne skutki dla zdrowia, w tym tworzenie środowiska zapalnego. Co ważne, skład mikrobioty jelitowej różni się u poszczególnych osób i jest specyficzny dla każdej osoby. Dlatego też przydatne jest usystematyzowanie bakterii w stabilne grupy o podobnych cechach – enterotypy. Głównym celem naszego badania była ocena profilu i różnic w składzie mikrobioty jelitowej. Badanie to jest pierwszą próbą identyfikacji enterotypów u mężczyzn z BPH i bez BPH

Oceniśmy podobieństwa cech mikrobiologicznych i różnorodności mikrobiomu kałowego u zdrowych pacjentów (grupa kontrolna) i pacjentów z BPH (grupa badana). Nie znaleźliśmy istotnych różnic w różnorodności alfa między mężczyznami w obu grupach badawczych. Jednak w przypadku analizy różnorodności beta, potwierdzono, że różnica między grupami była istotna (test Permanova: wartość  $F = 2,656$ , wartość  $p = 0,001$ ). Na podstawie analizy 16S rRNA z mikrobioty jelitowej zdrowych mężczyzn i pacjentów z BPH zdefiniowaliśmy 4 enterotypy bakterii w badanej populacji mężczyzn. Dwa z określonych enterotypów wydają się być związane z BPH. Spośród wszystkich badanych mężczyzn enterotyp 1 był najczęstszy. Drugim najczęściej występującym typem u pacjentów z BPH był enterotyp 3. Nasze badanie sugeruje możliwość wykorzystania badań mikrobioty jako narzędzia do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia BPH.

Aleksandra Robacha

### CO NOWEGO W ZABURZENIACH TOŻSAMOŚCI

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Poradnia Zdrowia Psychicznego i Patologii Współżycia, Łódź  
e-mail: am\_robacha@poczta.onet.pl

Niezgodność płciowa od lat wywołuje dyskusje dotyczące kwestii jej traktowania i definiowania a co za tym idzie postępowania w procesie ewentualnej tranzycji. Przeciwnicy stricte medycznego podejścia do zjawiska

uważają, że jest to cecha a nie stan danej osoby i dlatego nie powinien być postrzegany jako nieprawidłowość = zaburzenie, a inna norma. Mimo to znajduje się ono w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, i u wielu pacjentów w trakcie procesu tranzycji medycznej, jak i przez resztę życia, wymaga stosowania farmakoterapii.

Aktualnie ścierają się poglądy specjalistów zalecających terapię afirmacyjną, de facto proponując „hormonoterapię na żądanie” i osób, z bardziej konserwatywnym podejściem do kwestii terapii, utrzymujących potrzebę potwierdzenia rozpoznania przed podjęciem decyzji o włączeniu farmakoterapii. Najwięcej kontrowersji budzi postępowanie w narastającym lawinowo zjawisku niezgodności płciowej u dzieci. Przedstawiony materiał jest komentarzem lekarza, specjalisty seksuologa, z ponad 35 letnim stażem klinicznym w tej kwestii.

Iwona Rotter

### **MĘŻCZYŻNA I STARZENIE – JAK ZAPOBIEGAĆ SARKOPENII?**

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

Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Grupy Roboczej ds. Sarkopenii (EWGSOP2, ang. *European Working Group on Sarcopenia in Older People*) sarkopenia jest postępującą, uogólnioną chorobą mięśni szkieletowych (niewydolnością mięśniową), związaną z utratą masy i funkcji mięśni szkieletowych, co wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych, w tym upadków, złamań, niepełnosprawności fizycznej i śmiertelności (Cruz-Jentoft i wsp.: *Age Ageing*. 2010, 39(4), 412–423). Podkreśla się, że nie wiek, a utrata siły mięśniowej jest głównym kryterium rozpoznania sarkopenii. Po 50 r.ż. przyspiesza urata masy mięśniowej, proces ten jest intensywniejszy u mężczyzn. Na rozwój sarkopenii wpływają czynniki związane ze starzeniem się organizmu, w tym stres oksydacyjny, zaburzenia hormonalne, wielochorobowość. Choroba ta często współistnieje z przewlekłymi chorobami, takimi jak nadciśnienie tętnicze, otyłość czy cukrzyca typu 2. U mężczyzn w przeciwieństwie do kobiet już stan przedcukrzycowy stanowi czynnik ryzyka rozwoju sarkopenii (Kaga i wsp.: *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022, 13(6), 2835–2842). W profilaktyce konieczna jest regularna aktywność fizyczna z uwzględnieniem treningu oporowego, który przyczynia się do wzrostu syntezy białek mięśniowych, jak również dieta bogata w leucynę. W postępowaniu terapeutycznym poza kinezoterapią i stosowną dietą należy rozważyć podawanie witaminy D, E, magnezu, wapnia, selenu, kwasów omega-3, jak również leczenia testosteronem lub modulatorami receptora androgenowego o działaniu anabolicznym.

Aleksandra Ryl<sup>1</sup>, Alina Jurewicz<sup>2</sup>, Andrzej Bohatyrewicz<sup>3</sup>, Iwona Rotter<sup>1</sup>

### **STĘŻENIE BIOPIERWIĄSTKÓW W SUROWICY I TKANCE KOSTNEJ MĘŻCZYŻN: IMPLIKACJE DLA ZABURZEŃ EREKCJI**

<sup>1</sup>Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa Specjalistycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>3</sup>Klinika Ortopedii, Traumatologii i Onkologii Narządu Ruchu, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
e-mail: aleksandra.ryl@pum.edu.pl

Zaburzenia erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*) są złożonym problemem zdrowotnym, który może mieć wiele przyczyn. Jednym z potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju zaburzeń erekcji są zaburzenia równowagi mikroelementów w organizmie. Mikroelementy, takie jak cynk (Zn), miedź (Cu), żelazo (Fe), chrom (Cr), magnez (Mg) i mangan (Mn), odgrywają kluczową rolę w wielu procesach zachodzących w organizmie człowieka. Badania wskazują, że zarówno niedobór, jak i nadmiar tych pierwiastków może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych, w tym tętnic prącia, co z kolei może przyczyniać się do zaburzeń erekcji. Celem badania było zbadanie związku między stężeniem mikroelementów w surowicy krwi i tkance kostnej, a występowaniem zaburzeń erekcji u mężczyzn.

W badaniu wzięło udział 152 mężczyzn. Uczestnicy wypełnili kwestionariusz dotyczący ich danych demograficznych oraz kwestionariusz IIEF (ang. *International Index of Erectile Function*). Ponadto, pobrano próbki krwi żyłnej. W próbkach krwi oznaczono stężenie testosteronu całkowitego (TT, ang. *total testosterone*), estradiolu (E2, ang. *estradiol*), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone-binding globulin*), dehydroepiandrosteronu siarczanu (DHEAS, ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*) oraz insuliny (I, ang. *insulin*) za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Stężenie biopierwiastków w surowicy krwi określono za pomocą spektrometrii emisyjnej z plazmą indukcyjnie sprzężoną.

Wyniki badania wykazały, że istnieje zależność między stężeniem bioaktywnego testosteronu (bioT, ang. *bioactive testosterone*) a stężeniem Cu zarówno u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, jak i u tych bez zaburzeń. W obu grupach zaobserwowano zależność między stężeniem bioaktywnego testosteronu a stężeniem Cr. U mężczyzn z zaburzeniami erekcji stwierdzono dodatkowo zależność między stężeniem bioT a stężeniem Zn, między stężeniem TT a stężeniem Mn, między stężeniem FT a stężeniem Zn oraz między stężeniem E2 a stężeniem Cr. W grupie mężczyzn bez zaburzeń erekcji zaobserwowano zależność między stężeniem wolnego testosteronu (FT, ang. *free testosterone*) a stężeniem Cr oraz między stężeniem E2 a stężeniem Mg. Analiza stężenia pierwiastków w tkance kostnej wykazała, że

u mężczyzn z zaburzeniami erekcji istnieje zależność między stężeniem FT a stężeniem Mg i Mn oraz między stężeniem bioT a stężeniem Mg, Mn i Zn. U mężczyzn bez zaburzeń erekcji zaobserwowano zależność między stężeniem FT a stężeniem Cu.

Wyniki badania sugerują, że zarówno niedobór, jak i nadmiar mikroelementów może mieć istotny wpływ na występowanie zaburzeń erekcji. Konieczne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw tych zależności. Wyniki badania otwierają nowe perspektywy dla opracowania nowych metod leczenia zaburzeń erekcji, opartych na optymalizacji poziomu mikroelementów w organizmie.

Ireneusz M. Salata

### **POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM ANDROLOGICZNYM PRZY WSPÓLISTNIEJĄCYCH ZABURZENIACH ENDOKRYNOLOGICZNYCH**

Prywatne Centrum Medyczne Multi-Med. Plus w Łodzi; Klinika Leczenia Niepłodności, Ginekologii i Położnictwa Bocian  
e-mail: ireneusz.salata@onet.pl

Niezaburzona równowaga hormonalna ma istotny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu. Zależy ona od prawidłowej równowagi hormonalnej osi podwzgórze–przysadka–jądro oraz i innych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Dysfunkcja hormonalna jest jedną z częstszych przyczyn wizyty u androloga – według definicji specjalisty w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Pacjent andrologiczny to mężczyzna zgłaszający problem zaburzeń płodności, obniżenia libido, zaburzeń erekcji i wytrysku, osłabienia siły mięśniowej, objawów andropauzy i ginekomastii, oraz zmian dotyczących penisa, moszny, jąder i owłosienia typu męskiego. Zgłaszane przez pacjentów zaburzenia: libido, erekcji, wytrysku; niepłodności mogą być zwiastunem wczesnych jak i rozwiniętych zmian hormonalnych różnych gruczołów wydzielania wewnętrznego (podwzgórze, przysadki, tarczycy, nadnerczy i trzustki). Na postępowanie w zaburzeniach endokrynologicznych składa się wywiad chorobowy pacjenta, wywiad rodzinny oraz ocena stylu życia, odżywiania, leki, używki i badanie przedmiotowe pacjenta wraz z konsultacją urologiczną. Niskie libido, zaburzenia erekcji lub wytrysku często są wspólne dla wielu chorób endokrynologicznych. Diagnostyka zaburzeń powinna obejmować wykonanie podstawowych badań hormonalnych obejmujących ocenę stężeń lutropiny, folikulotropiny, prolaktyny, tyreotropiny, testosteronu, estradiolu, oraz glukozy i insuliny, jak również badanie ultrasonograficzne jąder, prostaty, sutków. W przypadku rozpoznania istotnych zmian w badaniach hormonalnych konieczna jest konsultacja i współpraca androloga z endokrynologiem.

Monika Skrzypiec-Spring<sup>1</sup>, Julia Rozmus<sup>1</sup>,  
Gina Abu Faraj<sup>1</sup>, Kinga Brawańska-Maśluch<sup>1</sup>,  
Krzysztof Kujawa<sup>2</sup>, Adam Szela<sup>1</sup>

### **CHARAKTERYSTYKA STOSOWANIA STERYDÓW ANABOLICZNO-ANDROGENNYCH NA PODSTAWIE ANALIZY PRZYPADKU Z OKRESU 50 LAT**

<sup>1</sup>Katedra Farmakologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu;

<sup>2</sup>Centrum Analiz Statystycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

e-mail: monika.skrzypiec-spring@umw.edu.pl;

Nielegalne stosowanie sterydów anaboliczno-androgennych (AAS, ang. *anabolic-androgenic steroids*) jest istotnym czynnikiem wpływającym na niepłodność męską. Celem badania była analiza przypadków klinicznych wynikających ze stosowania AAS pod kątem ich częstotliwości, lokalizacji geograficznej, dynamiki, stosowanych substancji, wieku i płci osób stosujących AAS oraz rodzaju powikłań klinicznych. Publikacje uzyskano wyszukując publikacje z bazy PubMed z użyciem słów kluczowych: sterydy anaboliczno-androgenne oraz przypadek kliniczny. Do analizy zakwalifikowano publikacje z lat 1973–2022.

Do analizy zakwalifikowano 397 przypadków. Zaobserwowano rosnącą tendencję w liczbie przypadków klinicznych wynikających ze stosowania AAS oraz w liczbie jednocześnie stosowanych substancji. W Azji wzrost zaobserwowano szczególnie w ostatniej dekadzie, a w Europie i Stanach Zjednoczonych w poprzednich dekadach. Wśród wszystkich osób stosujących sterydy anaboliczno-androgenne uwzględnionych w opisach przypadków, a także przy podziale na kontynenty i dekady, dominowali mężczyźni, a mediana wieku osób zażywających AAS wyniosła 30 lat. Udział kobiet w Azji był znacznie wyższy niż w Europie i Ameryce Północnej. Dodatkowo zaobserwowano spadek udziału kobiet z 34% do 4%. We wszystkich przedziałach czasowych dominowały przypadki kliniczne związane ze stosowaniem testosteronu. Zaobserwowano stopniowe zmniejszenie udziału procentowego metandienonu, oksymetolonu i fluoksymesteronu oraz zwiększenie udziału procentowego nandrolonu. Przez ostatnie 20 lat najczęściej stosowanymi AAS były: testosteron, nandrolon, stanozolol, metandienon, trenbolon i metenolon. W każdym okresie dominowały kardiologiczne skutki uboczne, a ich liczba wykazywała tendencję wzrostową, przy czym najczęstsze były zawały mięśnia sercowego i kardiomiopatia przerostowa. Kolejne najliczniejsze zdarzenia niepożądane dotyczyły problemów psychiatrycznych, endokrynologicznych, hepatologicznych i onkologicznych. Wykazaliśmy możliwość związku stosowania testosteronu z powikłaniami endokrynologicznymi oraz metylostenbolonem z powikłaniami hepatologicznymi. Inne możliwe zależności obejmowały: androstendion i powikłania andrologiczne, nandrolon i powikłania kardiologiczne, testosteron i powikłania dermatologiczne, danazol i powikłania hematologiczne, metandienon i powikłania krwotoczne,



oksymetolon i testosteron a powikłania hepatologiczne, metylostenbolon i stanazol i powikłania nefrologiczne, dehydroepinadrosteron i powikłania neurologiczne, metylosteron i powikłania onkologiczne, stanazol i powikłania ortopedyczne, dehydroepiandrosteron i metandienon oraz powikłania psychiatryczne, fluoksymeterson i testosteron oraz powikłania zakrzepowozatorowe. Zaobserwowane przez nas zjawiska dotyczące stosowania sterydów anaboliczno-androgennych stanowią poważny problem, który może ograniczać funkcjonowanie społeczne i zawodowe osób zażywających AAS, może znacząco wpływać na ich zdrowie reprodukcyjne i stanowi wyzwanie dla medycyny rozrodu.

Jolanta Słowikowska-Hilczer

### **HISTORIA NATURALNA, CZYNNIKI RYZYKA I CECHY KLINICZNE HIPOGONADYZMU U MĘŻCZYZN PO 40. ROKU ŻYCIA – WYNIKI EUROPEAN MALE AGEING STUDY**

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

Europejskie Badania nad Starzeniem się Mężczyzn (EMAS, ang. European Male Ageing Study) prowadzone były w latach 2002–2009 na największej jak dotychczas grupie mężczyzn w wieku 40–79 lat (3369 badanych) z 8 krajów europejskich, wśród nich z Polski. Wykazano m.in., że stężenie testosteronu (T, ang. testosterone) całkowitego we krwi zmniejsza się od 40. r.ż. 0,4%/rok, podczas gdy T wolnego 1,3%/rok (Wu i wsp.: *N Engl J Med.* 2010, 363, 123–135). Tajar i wsp. (*J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 954, 1810–1818) podzielili umownie badanych mężczyzn na eugonadalnych (T  $\geq$  10,5 nmol/L i lutropiną [LH, ang. luteinizing hormone]  $<$  9,4 IU/L), z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, wtórnym (T  $<$  10,5 nmol/L i LH  $<$  9,4 IU/L), hipogonadyzmem hipergonadotropowym, pierwotnym (T  $<$  10,5 nmol/L i LH  $\geq$  9,4 IU/L) oraz hipogonadyzmem skompensowanym wykazującym trend do kompensacji niedoboru T przez wzmożone wydzielanie LH (T  $\geq$  10,5 nmol/L i LH  $\geq$  9,4 IU/L), który może być stanem przejściowym w rozwoju hipogonadyzmu pierwotnego. Wśród mężczyzn badanych w programie EMAS hipogonadyzm wtórny, pierwotny i skompensowany występowały odpowiednio z częstością 11,8%, 2% i 9,5%. Spośród wielu objawów związanych ze starzeniem się tylko 3 związane z funkcjami seksualnymi (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji i mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) wykazywały statystycznie znamienne związki ze stężeniem T we krwi. Przy wzięciu pod uwagę stężenia T całkowitego we krwi  $<$  11 nmol/L i co najmniej 3 objawów z kategorii zaburzeń seksualnych częstość występowania hipogonadyzmu u mężczyzn między 40. a 79. r.ż. wynosiła średnio 2,1%, przy czym obserwowano jej wzrost wraz z wiekiem: 40–49 – 0,1%, 50–59 – 0,6%, 60–69 – 3,2%, 70–79 – 5,1%.

Stwierdzono także, że hipogonadyzmu wtórny aż u 43% mężczyzn ustąpił w czasie 4-letniej obserwacji po zmniejszeniu ciężaru ciała i obwodu talii. Zjawisko to występowało częściej u mężczyzn młodszych ( $<$  60. r.ż.) (Rastrelli i wsp.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100, 3172–3182). Ten rodzaj hipogonadyzmu uznano więc za potencjalnie odwracalny (czynnościowy). Z kolei czynnikami ryzyka hipogonadyzmu hipergonadotropowego są głównie wiek  $>$ 70 lat i przewlekłe choroby (Ahern i wsp.: *Clin Endocrinol.* 2016, 85, 891–901).

W badaniach EMAS stwierdzono również, że mężczyźni z hipogonadyzmem mają 5-krotnie wyższą ogólną śmiertelność w porównaniu z mężczyznami eugonadnymi. Natomiast sam poziom T  $<$  8 nmol/L, nie uwzględniając objawów, jest związany z 2-krotnie, a obecność 3 objawów seksualnych, bez uwzględnienia poziomu T, z 3-krotnie wyższą ogólną śmiertelnością i śmiertelnością zależną od chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów (Pye i wsp.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99, 1357–1366; Antonio i wsp.: *Age Ageing* 2022, 51, 1–9).

Przemysław Soczomski<sup>1</sup>, Joanna Jurewicz<sup>2</sup>,  
Wojciech Hanke<sup>3</sup>, Bartosz Wielgomas<sup>4</sup>,  
Katarzyna Marchlewska<sup>1</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczer<sup>1</sup>,  
Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>1</sup>

### **CZY ŚRODOWISKOWE NARAŻENIE NA PYRETRUIDY WPŁYWA NA PARAMETRY NASIENIA MŁODYCH MĘŻCZYZN?**

<sup>1</sup>Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Zakład Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; <sup>2</sup>Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź; <sup>3</sup>Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź; <sup>4</sup>Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny  
e-mail: p.soczomski@gmail.com

Istnieją liczne doniesienia naukowe sugerujące negatywny wpływ pyretroidów na męski układ płciowy, jednak dane dotyczące populacji ogólnej, nienarażonej zawodowo na insektycydy, są ograniczone. W niniejszym badaniu oceniono wpływ środowiskowego narażenia na pyretroidy na jakość nasienia młodych mężczyzn rekrutowanych z populacji ogólnej.

Badanie przeprowadzono w latach 2016–2018. Wzięło w nim udział 288 mężczyzn w wieku 19–33 lata. W dniu wizyty uczestnik dostarczał próbkę porannego moczu, oddawał próbkę nasienia, poddany był badaniu lekarskiemu i pomiarom antropometrycznym oraz wypełniał kwestionariusze dotyczące danych demograficznych, medycznych oraz stosowanych używek. Z wykorzystaniem chromatografii gazowej ze spektrometrią mas, w próbce moczu oceniono stężenia następujących metabolitów pyretroidów: kwas 3-fenoksybenzoowy (3-PBA), kwas cis-(2,2-dichlorowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksylowy (cis-DCCA), kwas trans-(2,2-dichlorowinylo)-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksylowy (trans-DCCA) oraz kwas cis-3-(2,2-dibromowinylo)-

-2,2-dimetylocyklopropano-1-karboksylowy (DBCA) z granicą wykrywalności (LOD, ang. *limit of detection*) na poziomie 0.1 ng/mL. Badanie nasienia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2010 roku. Dodatkowo oceniono fragmentację DNA plemników testem dyspersji chromatyny (SCD, ang. *sperm chromatin dispersion*) oraz zdolność plemnika do wiązania się z kwasem hialuronowym, przy wykorzystaniu testu HBA (ang. *hyaluronian binding assay*). Po wstępnej analizie danych uzyskanych z kwestionariuszy, badania lekarskiego oraz badania nasienia z grupy badanej wykluczono 36 mężczyzn, u których występowały czynniki o udokumentowanym wpływie na jakość nasienia (zapalenie jądra, aktualna infekcja układu moczowego, przebyte wnetrostwo, hipogonadyzm hipogonadotropowy, gonadotoksyczne leczenie onkologiczne, żylaki powrózka nasiennego III-stopnia, leukocytospermia). Ostatecznie analizie poddano wyniki uzyskane od 252 uczestników. Analizy statystyczne wykonano przy użyciu programu statystycznego R. W celu oszacowania wpływu narażenia na pyretroidy na jakość nasienia zastosowano model wielorakiej regresji liniowej z odpornym estymatorem (ang. *robust multivariate linear regression*), po uwzględnieniu następujących czynników zakłócających: wiek, BMI, palenie papierosów (tak/nie), spożywanie alkoholu (tak/nie). Dodatkowo, jako czynnik zakłócający uwzględniono okres wstrzemięźliwości płciowej przy analizie objętości nasienia, koncentracji i liczby plemników oraz czas od uzyskania próbki nasienia do jej analizy przy ocenie ruchu i żywotności plemników oraz wyników testu HBA. Zmienne opisujące narażenie wykorzystano w modelach w dwóch postaciach: skategoryzowanej lub jako zmienne ciągłe.

Mediana wieku uczestników wynosiła 23 lata, 70% z nich miało prawidłowe BMI, 80% nie paliło papierosów, a 93% było aktywnych fizycznie. Prawie 90% uczestników zgłaszało picie alkoholu częściej niż raz w miesiącu, a stosowanie leków w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie, dotyczyło 56% z nich. Częstość detekcji poszczególnych metabolitów wynosiła od 33% (DBCA) do 75% (trans-DCCA). Skorygowane o ciężar właściwy moczu, średnie geometryczne metabolitów pyretroidów wahały się od 0.13 ng/mL (cis-DCCA i DBCA) do 0.29 ng/mL (trans-DCCA). Z powodu istotnego odsetka próbek ze stężeniami metabolitów poniżej LOD dla cis-DCCA i DBCA, zastosowano podział grupy badanej na dwie kategorie:  $\geq$  LOD na  $<$  LOD. W przypadku 3-PBA i trans-DCCA grupa badana została podzielona na kwartyle. W zakresie podstawowych parametrów nasienia stwierdzono jedynie istotną negatywną zależność między 2., 3. i 4. kwartylem stężenia trans-DCCA oraz stężeń cis-DCCA  $\geq$  LOD, a objętością nasienia. Tych zależności nie stwierdzono gdy zmienną narażenia analizowano jako zmienną ciągłą. Nie stwierdzono również żadnych istotnych zależności pomiędzy stężeniami analizowanych metabolitów pyretroidów a wynikami zaawansowanych

testów seminologicznych. Uzyskane wyniki sugerują, że młodzi mężczyźni uczestniczący w badaniu byli środowiskowo ekspozycyjni na syntetyczne pyretroidy. Jednakże, nie wykazano istotnego związku między występującym narażeniem a jakością nasienia badanych mężczyzn.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki grant nr 2014/13/B/NZ7/02223, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, grant nr 503/1-089-03/503-11-001.

Piotr Paweł Świniarski

## ZABURZENIE EREKCJI – MULTIDYSCYPLINARNE PODEJŚCIE

Klinika Andrologii i Zdrowia Seksualnego MENVITA, Warszawa; Katedra Urologii i Andrologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
e-mail: piotr.swiniarski@hotmail.com

Zdrowie seksualne jest bardzo istotną składową zdrowia każdego człowieka. Jakość zdrowia seksualnego w dużej mierze zależy od sprawności funkcji erekcyjnej i stopnia nasilenia ew. zaburzeń erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*). Mechanizm erekcji jest fenomenem naczyniowym zależnym od bardzo wielu czynników: naczyń krwionośnych (tętnic zapewniających wzmożony napływ krwi i żył odpowiadających za mechanizm wenookluzyjny), nerwów odpowiadających za przewodzenie sygnałów zawiadujących pracą mięśniówki gładkiej tętnic i ciał jamistych, hormonów regulujących libido i mechanizm erekcji. Na te trzy podstawowe elementy ma wpływ bardzo szeroki wachlarz czynników: stan psychiczny i schorzenia psychiczne, stres, zmęczenie, relacja z partnerką/-em, schorzenia współistniejące, przyjmowane leki, używki, przebyte operacje i urazy, wady anatomiczne wrodzone i nabyte, masa ciała, itp. Najczęściej przyczyną zaburzeń erekcji nie jest pojedyncza, a składa się na nią co najmniej kilka czynników, w skład których wchodzi przyczyn organiczne i psychogenne. W związku z tak szerokimi potencjalnymi przyczynami zaburzeń erekcji niezbędna jest współpraca multidyscyplinarnej grupy specjalistów poszczególnych dziedzin medycyny, m.in.:

- Androloga – mającego najszerszą wiedzę o funkcjonowaniu i schorzeniach męskiego układu płciowego, w tym zaburzeniach seksualnych i zaburzeniach erekcji;
- Urologa – mającego wiedzę i doświadczenie w schorzeniach układu moczowo-płciowego, a także w chirurgii urogenitalnej;
- Seksuologa – dziedziną tą zajmują się zarówno psychiatrzy jak i psycholodzy/psychoterapeuci, którzy są w stanie zdiagnozować i prowadzić terapię m.in. zaburzeń depresyjnych, pierwotnych i wtórnych psychogennych przyczyn ED;
- Kardiologa – przyczyny ED i schorzeń sercowo-naczyniowych jak np. zawał mięśnia sercowego, udar czy ostry zespół wieńcowy to dwie strony tego samego medalu bo dzielają praktycznie te same czynniki ryzyka;

- Endokrynologa – przyczyny hormonalne, hypogonadyzm i zaburzenia androgenowe, w szczególności związane z poziomem testosteronu to możliwe źródła zaburzeń erekcji;
- Diabetolog – nieleczone lub nieprawidłowo leczone choroby jak cukrzyca i stany przedcukrzycowe w znaczący i często nieodwracalny sposób niszczą mechanizmy erekcji;
- Neurolog – neurogenne przyczyny ED na tle schorzeń neurologicznych i urazów, szczególnie narządów płciowych, miednicy i rdzenia mogą stanowić niemały procent wśród pacjentów z zaburzeniami funkcji seksualnych;
- Dietetyk – zdrowie i prawidłowa masa ciała w znaczący sposób zależy od rodzaju, jakości i ilości spożywanych posiłków, a medycyna żywieniowa jest chyba najbardziej niedocenianym wśród lekarzy sposobem realnego leczenia pacjentów;
- Fizjoterapeuta – opanowanie i kontrola mięśni dna miednicy, mięśnia opuszkowo-gąbczastego i kulszowo-jamistego może u wielu pacjentów wspierać pozytywnie sprawność funkcji erekcyjnej;
- Trener personalny/rehabilitant – aktywność fizyczna jest lekiem, wiedział to już Hipokrates. Profesjonalne podejście do odzyskania lub rozwoju sprawności fizycznej i jej pozytywnego wpływu na ogólne zdrowie jest nie do przecenienia.

Renata Walczak-Jędrzejowska

### „OPTYMALNA” JAKOŚĆ NASIENIA – CZY TO COŚ ZNACZY?

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

Podstawowe badanie nasienia jest pierwszym etapem diagnostyki mężczyzny z niepłodnej pary. Wykonywane w referencyjnych laboratoriach wg wystandardyzowanych procedur może dostarczyć istotnych informacji dotyczących jakości nasienia i nasilenia męskiego czynnika niepłodności co ukierunkowuje dalsze działania diagnostyczne w celu wykrycia przyczyny zaburzeń płodności. Interpretacja wyników badania nasienia opiera się o wartości referencyjne przedstawiane w kolejnych podręcznikach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). W obecnym 6. już wydaniu tego podręcznika wartości te oparte są na 5. percentylu wyników badania nasienia uzyskanych od ponad 3500 płodnych mężczyzn (WHO: *Genewa*, 2021). Warto zauważyć, że wartości referencyjne WHO nie reprezentują wysokich/optimalnych poziomów, które zwiększają szansę na ciążę w określonym czasie a raczej oparte są na minimalnych wartościach (5. percentyl), które nadal pozwalają na naturalne poczęcie.

Klasyczne już obecnie badania na grupie mężczyzn płodnych (Bonde i wsp.: *The Lancet*. 1998, 352, 1172–1177; Slama i wsp.: *Hum Reprod*. 2002, 2, 503–515) lub

na populacji mężczyzn płodnych i niepłodnych (Guzick i wsp.: *NEJM*. 2001, 345, 1388–1393), czy też badania z ostatnich lat prowadzone na populacji mężczyzn z niepłodnych par (Keihani i wsp.: *Hum Reprod*. 2021, 8, 2121–2133) jasno wskazują, że biologiczne progi dla poszczególnych parametrów nasienia, powyżej których szansa na uzyskanie ciąży nie wzrasta, są wyższe niż te wskazane przez WHO. Jednakże, wyższe wartości poszczególnych parametrów nasienia (nawet powyżej tych optymalnych) nie gwarantują płodności, a niższe (nawet poniżej wartości referencyjnych WHO) nie wykluczają szansy na uzyskanie ciąży u partnerki, co wskazuje jednak na ograniczoną wartość prognostyczną badania. Tak więc, chociaż optymalne wartości nasienia zwiększają szanse na szybkie uzyskanie ciąży, to nie pozwalają precyzyjnie przewidzieć czasu do jej uzyskania i urodzenia żywego dziecka. Płodność mężczyzny jest wynikiem wielu czynników, które wpływają na jakość i czynność plemników. Pojedynczy parametr badania nasienia, taki jak koncentracja lub ruchliwość, nie uwzględnia pełnego obrazu zdolności plemnika do zapłodnienia. Z kolei płodność pary zależy również od zdrowia kobiety, stylu życia, czy wieku obojga partnerów.

Wydaje się, że wykorzystanie modeli wieloczynnikowych (Jędrzejczak i wsp.: *Int J Androl*. 2007, 31, 499–507; Santi i wsp.: *Andrology*. 2022, 11, 143–154; Lotti i wsp.: *Andrology*. 2024, 12(2), OC01, 34) czy też zaawansowanych metod statystycznych, opartych na eksploracji danych (ang. *association mining*) i uczeniu maszynowym (ang. *machine learning*), analizujących równocześnie różne parametry nasienia oraz inne predykatory, takie jak wiek partnerki czy dodatkowe testy seminologiczne (Romero Herrera i wsp.: *Andrology*. 2020, 9, 577–587; Peng i wsp.: *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21 (1), 26) mogą znacząco pomóc w diagnostyce zaburzeń męskiej płodności i podejmowaniu decyzji klinicznych dotyczących ewentualnego leczenia oraz zwiększyć zdolność do bardziej precyzyjnego przewidzenia szansy na uzyskanie ciąży zarówno w sposób naturalny jak i z wykorzystaniem metod wspomaganego rozrodu.

Artur Wdowiak

### WPŁYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH NA MĘSKĄ PŁODNOŚĆ

Zakład Położnictwa i Ginekologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
e-mail: artur.wdowiak@umlub.pl

Liczne doniesienia naukowe dowodzą systematycznego spadku się parametrów nasienia męskiego w ciągu ostatnich dziesięcioleci. Zjawisko to obserwowane jest we wszystkich częściach świata, a jego występowanie wiąże się między innymi ze szkodliwym wpływem niektórych czynników środowiskowych. Do czynników środowiskowych, których niekorzystny wpływ na męską płodność został udowodniony, należą: zanieczyszczenia



wody, powietrza, gleby a także pola elektromagnetyczne i promieniowanie jonizujące. Szkodliwe czynniki mogą wywierać wpływ na organizm męski na każdym etapie życia, począwszy już od stadium płodowego.

Każdy organizm posiada indywidualną zdolność adaptacji do różnych czynników środowiskowych, określaną mianem tolerancji ekologicznej. Zasadę działania czynników środowiskowych opisuje prawo minimum Liebiga i zasada tolerancji ekologicznej Shelforda. Szkodliwe czynniki środowiskowe związane z przyrodą nieożywioną wywierają wpływ na organizm żywy, którego efekt zależy od czasu działania, dawki i indywidualnych zdolności obronnych organizmu uwarunkowanych genetycznie.

Pomimo trudności związanych z metodologią prowadzonych badań, dotychczas opublikowane wyniki powinny budzić ogromny niepokój dotyczący jakości środowiska, w którym żyjemy a także obawę o wpływ czynników środowiskowych nie tylko na męską płodność, ale na wszystkie aspekty zdrowia człowieka. Większość zanieczyszczeń środowiska działa na ludzki organizm poprzez wywoływanie szoku tlenowego oraz poprzez wpływ na układ hormonalny. Zaburza to funkcjonowanie tkanek i wywiera wpływ na materiał genetyczny oraz procesy epigenetyczne. Rodzi to potrzebę prowadzenia dalszych badań nad tą tematyką w przyszłości, a dostępna dziś wiedza powinna budować świadomość unikania zagrożeń wynikających z ekspozycji na czynniki środowiskowe.

Jan Karol Wolski

### **ALMA-DUO – NOWA JAKOŚĆ W LECZENIU DYSFUNKCJI EREKCYJNEJ**

Vila Med, Warszawa  
e-mail: jkwolski@op.pl

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU Guidelines, 2024) zaburzenie erekcji (ED, *erectile dysfunction*) zdefiniowane jest jako utrzymująca się niezdolność do osiągnięcia i utrzymania wzwodu, wystarczającego do uzyskania zadowalającej sprawności seksualnej. ED dotyczy 50% populacji. Dane epidemiologiczne wykazują stały wzrost liczby pacjentów. Prognozuje się, że do 2025 r. zachoruje 322 mln mężczyzn. Zaburzenia erekcji są związane z wieloma czynnikami ryzyka, w tym wiekiem, cukrzycą, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym, chorobami układu krążenia, otyłością, zespołem metabolicznym (MetS, ang. *metabolic syndrome*), hiperhomocysteinemią, brakiem ruchu, paleniem tytoniu i zażywaniem narkotyków. W patofizjologii ED pierwsze miejsce zajmuje uszkodzenie tętnic, ponieważ sprawność funkcji śródbłonna naczyniowego odgrywa kluczową rolę w mechanizmie erekcji. Terapia ED obejmuje zmiany stylu życia, zaprzestanie stosowania używek, redukcja masy ciała, leczenie chorób towarzyszących oraz farmakoterapię, w planowaniu której

wykorzystuje się znany od lat 1990-tych mechanizm powstawania erekcji i kluczową rolę tlenku azotu (NO, ang. *nitric oxide*). Dlatego, w pierwszej linii leczenia są to inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5, ang. *phosphodiesterase-5*), enzymu który odpowiada za rozkład cGMP w ciałach jamistych i powoduje fazę zwiotczenia prącia. Inhibitory PDE-5 wzmacniają lub umożliwiają wzwód, ale warunkiem niezbędnym jest stymulacja. Erekcję wywołuje NO, który produkowany jest w zakończeniach nerwowych NANC (ang. *non-noradrenergic, non-cholinergic*) oraz w śródbłonku naczyń tętniczych. Przy uszkodzeniu tętniczek prącia przez schorzenia typu cukrzyca czy miażdżyca, leki tego typu nie wykazują oczekiwanej skuteczności. Terapia falą uderzeniową o niskiej intensywności (Li-SWT, ang. *low-intensity shock wave therapy*) jest obiecującą opcją w leczeniu ED. Od lat jest obecna w standardach postępowania (EAU Guidelines, 2024). Wykorzystuje znany mechanizm neoangiogenezy w tkankach poddanych działaniu fali uderzeniowej, co skutkuje pojawieniem się nowego śródbłonna naczyń i znaczącym zwiększeniem syntezy NO. System Alma Duo jest skuteczną propozycją dla pacjentów niereagujących na inhibitory PDE-5. Protokół leczenia obejmuje 6 sesji po 300 impulsów na zabieg, w 5 miejsc prącia (3 × na trzon + odnogi ciał jamistych). Optymalny schemat to 2 sesje × tydzień, zatem terapia zamyka się w 3 tygodniach i nie jest czasowo kłopotliwa dla pacjenta. Sam zabieg jest niebolesny. Według badań klinicznych i ponad 3-letnich obserwacji przedstawianych w piśmiennictwie, skuteczność zabiegu jest obserwowana do 24 miesięcy po zakończeniu terapii. Po tym czasie można go powtarzać z dobrym skutkiem. Mniejsza skuteczność jest notowana w zaawansowanej miażdżycy naczyń krwionośnych. Przeciwwskazaniami są zaburzenia krzepnięcia, stany zapalne skóry i tkanek oraz choroby nowotworowe prącia, jąder i prostaty. Leczenie ED z zastosowaniem systemu Alma Duo rozpoczęto w ośrodku Vila Med (Warszawa) w 2024 r. Pierwsze wyniki są obiecujące. Pacjenci relacjonują poprawę jakości erekcji oraz pojawienie się erekcji porannych. Urządzenie jest używane wspólnie z ginekologiem, ponieważ rejestracja Alma Duo obejmuje zastosowanie u kobiet z rozpoznaniem: wulwodynia, dyspareunia i zespołem przewlekłego bólu w obrębie miednicy (CPPS, ang. *chronic pelvic pain syndrome*).

Jan Karol Wolski

### **SKUTECZNOŚĆ BIOPSJI M-TESE W POZYSKANIU PLEMNIKÓW U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM KLINEFELTERA**

Przychodnia Lekarska nOvum, Warszawa  
e-mail: jkwolski@op.pl

W 1942 r. Klinefelter, Reifenstein i Albright opublikowali raport z opisem niepłodnych mężczyzn z cechami morfologicznymi (eunuchoidyzm, mikroorchidyzm, ginekomastia) oraz z azoospermia, podwyższonym poziomem

gonadotropin i szklwienie tkanki jąder. Genetyczne wyjaśnienie tej choroby opisali Jacobs i Strong w 1959 r., wykazując dodatkowy chromosom X w kariotypie. Zespół Klinefeltera (ZK, ang. *Klinefelter Syndrome*) jest najczęstszą genetyczną przyczyną niepłodności męskiej. Dodatkową cechą ZK jest hipogonadyzm. Terapia testosteronowa koryguje objawy niedoboru androgenów, ale nie ma pozytywnego wpływu na płodność. Od czasu pierwszego udanego pozyskania plemników z jąder od pacjenta z ZK i niemozaikowym kariotypem (Tournaye i wsp.: *Hum Reprod.* 1996, 11(1), 127–132) oraz odnotowania pierwszej ciąży uzyskanej dzięki metodzie zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ang. *in vitro fertilization*) po biopsji jąder TESE (ang. *testicular sperm extraction*), w przypadku mężczyzn z ZK (Palermo i wsp.: *N Engl J Med.* 1998, 338(9), 588–590) nie są oni wykluczani z prokreacji. Istnienie ogniskowej spermatogenezy u pacjentów z ZK umożliwia pozyskiwanie plemników dzięki biopsji tkanki gonadalnej, a efektywność może sięgać nawet od 40% do 60% (Corona i wsp.: *Hum Reprod Update.* 2019, 25, 733–757; Sá i wsp.: *Genes (Basel).* 2023, 14(3), 647). Preferowana jest grupa młodych pacjentów – od 15 lat do wczesnej dorosłości, kiedy funkcja komórek Leydiga jest najlepsza, a zmiany degeneracyjne niezaawansowane (Rohayem i wsp.: *Andrology.* 2015, 3(5), 868–875; Van Saen i wsp.: *Hum Reprod.* 2018, 33(6), 1009–1022).

W latach 2018–2024 w Przychodni Lekarskiej nOvum, w ramach diagnostyki pacjentów z azoospermią, wykonano 397 biopsji z użyciem mikroskopu operacyjnego m-TESE (ang. *microsurgical/microdissection testicular sperm extraction*). Procedura m-TESE ma najwyższą skuteczność w pozyskaniu plemników (SSR, ang. *sperm retrieval rate*) w azoospermii nieobstrukcyjnej (NOA, ang. *nonobstructive azoospermia*) i jest rekomendowana jako procedura pierwszego wyboru w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) (EAU Guidelines, 2024). W niehomogennej grupie pacjentów z ZK przeprowadzono w tym czasie 46/397 (11,6%) biopsji mikroskopowych jąder: 43 jako pierwsza biopsja, 3 jako druga biopsja. Kariotypy: 37 – 47,XXY; 4 warianty – 47,XY,del(X)(p22.1); 47,XXY,9qh-,21ps+; 47,XX,idel(Y)(q11.23); 47,XXY,inv(10)(p14q11.2) oraz 2 – mozaicyzm 47,XXY [4 – liczba komórek]/46,XY [46]; 47,XXY [23]/46, XX [9]. Mutacje w genie *CFTR* (ang. *cystic fibrosis*) – 6: (2) p.Phe508/-; (2) IVS8-5T/-; (1) IVS8-5T+(TG)11; (1) IVS8-(TG)13(T)5/-. Wiek pacjentów ZK w chwili m-TESE: 10 – grupa młodocianych do protekcji płodności (15–19 r.ż.); 3 – grupa młodych dorosłych bez starań o ciążę (22, 22, 27 r.ż.); 30 – grupa dorosłych w trakcie starań prokreacyjnych: 31 biopsji u 28 pacjentów 47,XXY + warianty

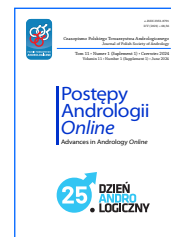
(25–41 r.ż.) + 2 – mozaicyzm (27, 31 r.ż.). Do tej pory nie zidentyfikowano ostatecznych predyktorów dodatniego wyniku pobrania plemników przed TESE/m-TESE. Brak jest także jednoznacznych danych i dowodów dotyczących korzyści ze stosowania terapii farmakologicznej przed m-TESE (EAU Guidelines, 2024). Z drugiej strony wykazano, że prawidłowy poziom testosteronu faworyzuje SSR (Caroppo i wsp.: *J Clin Med.* 2021, 10(23), 5538). U wszystkich pacjentów przed m-TESE włączano terapie mające na celu korekcję nieprawidłowych poziomów hormonów (podwyższone stężenie folikulotropiny [FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*], podwyższone stężenie lutropiny [LH, ang. *luteinizing hormone*], obniżone stężenie testosteronu). Procedurę biopsji m-TESE przeprowadzano w systemie chirurgii jednego dnia, w znieczuleniu ogólnym, z wentylacją maską krtaniową, podając jednorazową dawkę antybiotyku. Dostęp do gonad z cięcia w linii szwu moszny. Pobierano po 3 wycinki z każdej gonady do krioprezewacji i do badania histopatologicznego z oceną zaawansowania spermatogenezy Johnsen (Johnsen: *Hormones.* 1970, 1(1), 2–25).

Przebieg procedur (część anestezyjologiczna, chirurgiczna) niepowikłany. Powikłania pooperacyjne – I stopień wg Clavien-Dindo u < 10 pacjentów. Plemniki znaleziono w 6/46 biopsji (13%). Pozyskanie plemników z uwzględnieniem grup pacjentów: I. młodociani: 1/10 (10%); dodatkowo w jądrze lewym ogniska nowotworowe z komórek rozrodzyczych *in situ* (GCNIS, ang. *germ cell neoplasia in situ*), chorego poddano natychmiastowej orchidectomii – histopatologiczny rozlany GCNIS, R0, chory w aktywnej obserwacji onkologicznej; drugi młodociany pacjent ze stwierdzonymi plemnikami we wcześniejszej biopsji igłowej, tkanka poddana krioprezewacji, na podstawie m-TESE stwierdzono zatrzymanie spermatogenezy na etapie pojedynczych spermatyd; II. młodzi dorośli bez starań o ciążę: 1/3 (33,3%); III. dorośli 47,XXY + warianty – 4/28 (14,3%) w pierwszej biopsji; 0/3 w drugiej biopsji; IV. mozaicyzm – 0/2. W grupie III do procedury docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) zakwalifikowano 3 pacjentów z korzystną biopsją. Przeprowadzono 2 procedury ICSI z wykorzystaniem plemników z biopsji, nie uzyskano ciąży. W materiale tkanki jąder jednego pacjenta po rozmrożeniu nie znaleziono plemników, do procedury użyto plemniki z banku nasienia z dobrym efektem.

Pacjenci z zespołem Klinefeltera i azoospermią, dzięki zastosowaniu biopsji jąder m-TESE, mają szansę na włączenie ich do procedury ICSI. Skuteczność biopsji jest niezadawalająca i wymaga dalszych analiz pod kątem przygotowania pacjentów z ZK do procedury.



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



## SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 25<sup>th</sup> DAY OF ANDROLOGY

Szczecin, 25–26.10.2024; [www.pta2024.pl](http://www.pta2024.pl)

DOI: 10.26404/PAO\_2353-8791.2024.02



### Abstracts of lectures

*Daria Adamczewska<sup>1</sup>, Joanna Jurewicz<sup>2</sup>, Wojciech Hanke<sup>3</sup>,  
 Bartosz Wielgomas<sup>4</sup>, Katarzyna Marchlewska<sup>1</sup>, Jolanta  
 Słowikowska-Hilczar<sup>1</sup>, Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>1</sup>*

#### **EXPOSURE TO PARABENS AND SEMEN QUALITY AND SEX HORMONES CONCENTRATIONS IN YOUNG MEN FROM THE GENERAL POPULATION**

<sup>1</sup>Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland; <sup>2</sup>Department of Chemical Safety, Prof. J. Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland; <sup>3</sup>Department of Environmental Epidemiology, Prof. J. Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland; <sup>4</sup>Department and Toxicology Department, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Poland  
 e-mail: [daria.adamczewska@umed.lodz.pl](mailto:daria.adamczewska@umed.lodz.pl)

Parabens, commonly used as preservatives in cosmetics, medicines and food products, are known for their potential endocrine-disrupting effects (Boberg et al.: *Reprod. Toxicol.* 2010, 30, 301–312). Although animal studies suggest that parabens may negatively affect male reproductive function (Zhang et al.: *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014, 37, 2, 705–717), epidemiological data in humans remain inconclusive. This study aims to evaluate the association between urinary paraben concentrations and semen quality parameters, as well as sex hormone levels, in a cohort of young men from the general population.

A total of 277 men aged 19–33 years from the general population were included in the study. On the day of the visit, participants provided morning urine samples,

blood, and semen samples. In addition, they underwent medical examinations, anthropometric measurements, and completed questionnaires on demographics, health status, and lifestyle factors. The concentrations of four parabens (methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben) in urine were measured using gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) with a limit of detection (LOD) of 1 ng/mL. Semen quality was assessed according to WHO guidelines from 2010. The concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone, and estradiol were assessed using enhanced chemiluminescence in the VITROS ECi immunodiagnostic system with MicroWell technology, while inhibin B was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and sex hormone-binding globulin (SHBG) was measured using a chemiluminescent microparticle immunoassay in the ARCHITECTi system. Additionally, the testosterone to LH ratio (T/LH) was calculated. Statistical analyses were performed using Statistica software. To estimate the impact of paraben exposure on semen quality and sex hormone concentrations, univariate and multivariate linear regression models were used, considering significant confounding factors. Due to the high frequency (>60%) of samples below LOD for ethylparaben, propylparaben, and butylparaben, the study group was divided into two categories:  $\geq$  LOD and  $<$  LOD. Only in the case of methylparaben was the study group divided into quartiles.

The median age of participants was 24 years (interquartile range [IQR]: 22–26 y.o.), and the median BMI



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>



was 23.8 kg/m<sup>2</sup> (IQR: 21.8–25.6 kg/m<sup>2</sup>). Regarding lifestyle factors, 19.5% of participants were smokers. 53.4% reported frequent alcohol consumption, 37.9% consumed alcohol occasionally, and 8.7% abstained from alcohol. Additionally, 55.9% of the men had used medications during the three months prior to the study.

Methylparaben was detected in 73.6% of urine samples, while ethylparaben, propylparaben, and butylparaben were detected in 37.2%, 22%, and 24.5% of samples, respectively. The geometric mean concentrations of individual parabens were: methylparaben 9.86 ng/mL, ethylparaben 1.57 ng/mL, propylparaben 1.12 ng/mL, and butylparaben 0.88 ng/mL. In both univariate and multivariate analyses, with adjustments for significant confounding factors, no significant associations were found between paraben concentrations and semen parameters. However, for hormone concentrations, higher levels of propylparaben were associated with elevated levels of FSH and LH, suggesting potential disruption of hormonal regulation. Although the overall results suggest no significant impact of parabens on semen quality, some parabens (such as propylparaben) may affect gonadotropin levels and, consequently, influence the balance of endogenous sex hormones.

Funding: National Science Centre, (no 2014/13/B/NZ7/02223), Medical University of Lodz (Statute no. 503/1-089-03/503-11-001)

*Bartosz Brzoszczyk*

### **THE IMPACT OF TESTOSTERONE DEFICIENCY ON COGNITIVE FUNCTION IN MEN**

Department of Urology, University Hospital No. 2, Dr. J. Biziel in Bydgoszcz, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń  
e-mail: bartosz.brzoszczyk@gmail.com

Testosterone, as the primary androgen, plays a crucial role in brain function by protecting neurons and enhancing synaptic plasticity. As men age, testosterone levels decrease, which may lead to a decline in cognitive functions such as memory, attention, spatial, and verbal abilities (Cai et al.: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020, 11, 586909). Clinical studies have shown that reduced testosterone levels are associated with an increased risk of developing dementia and Alzheimer's disease. This mechanism is primarily linked to the accumulation of beta-amyloid in the brain, a key factor in Alzheimer's pathology. Testosterone helps reduce beta-amyloid accumulation by increasing the expression of enzymes responsible for its breakdown, such as neprilysin, and lowering the level of heat shock protein HSP70, which aids in clearing neurons of this harmful protein (Cai et al.: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020, 11, 586909; Bianchi et al.: *J Endocr Soc*. 2020, 4(11), bvaa120).

Another mechanism explaining the impact of testosterone deficiency on cognitive function is the increase in

oxidative stress in the brain. Oxidative stress damages neurons, and testosterone deficiency exacerbates this process, leading to neuronal apoptosis (cell death). Studies on animal models have shown that surgical castration increases oxidative stress levels, while testosterone supplementation mitigates these negative effects by reducing the production of reactive oxygen species (ROS) (Chunchai et al.: *Aging (Albany NY)*. 2019, 11(11), 3445–3462; Snyder et al.: *Horm Behav*. 2018, 106, 62–73).

A significant factor in cognitive decline is the reduction in synaptic plasticity in the hippocampus, a brain region critical for memory and learning. Testosterone and its metabolite, dihydrotestosterone (DHT), improve synaptic plasticity by activating signaling pathways such as MAPK/ERK and synaptic proteins, leading to enhanced synapse structure and cognitive functions (Resnick et al.: *JAMA*. 2017, 317(7), 717–727). Testosterone deficiency reduces the number of synapses and weakens their function. The use of 5-alpha reductase inhibitors, which lower DHT levels, increases the risk of dementia. Patients undergoing anti-androgen therapy are more susceptible to developing cognitive impairments, such as memory decline, executive dysfunction, and spatial orientation problems, particularly with long-term therapy (Resnick et al.: *JAMA*. 2017, 317(7), 717–727; Mendell et al.: *Neuroscience*. 2020, 429, 185–202).

A few studies show improvements in verbal memory, executive functions, and mood in men with low testosterone and mild cognitive impairment after testosterone therapy (Barone et al.: *Int J Mol Sci*. 2022, 23(7), 3535). However, larger clinical trials do not conclusively confirm the effectiveness of this therapy in improving cognitive function in older men without significant cognitive deficits, which may be due to differences in methodology and cognitive assessments (Espeland et al.: *J Diabetes Complications*. 2022, 36(9), 108268; Popiołek et al.: *J Clin Med*. 2021, 10(22), 5307). Low testosterone levels are a significant risk factor for cognitive impairment in older men. Although molecular mechanisms confirm the beneficial effects of testosterone on brain function, current research results on testosterone replacement therapy are inconclusive. This highlights the need for further studies to more precisely assess the effectiveness of this therapy in improving cognitive functions.

*Monika Frączek*

### **GENITAL HEAT STRESS – IN SEARCH OF THE PATHOPHYSIOLOGY OF MALE FERTILITY DISORDERS**

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

Long-term exposure of male gonads to overheating may be a sufficient factor leading to a decrease in semen quality due to impaired spermatogenesis. The thermogenic factor

induces the oxidative stress cascade in spermatozoa affecting their membrane fluidity, mitochondrial homeostasis and DNA/chromatin integrity. The lecture will present the results of the latest experimental and clinical studies on molecular disorders responsible for the development of male infertility associated or complicated by genital heat stress, as well as the current state of knowledge on possible therapeutic approaches.

Funding: National Science Centre of Poland; grant No. 2015/19/B/NZ5/02241

Kamil Gill, Małgorzata Piasecka

### MALE AGING, OBESITY AND SEMEN QUALITY

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

Over the last years, it has been observed a worrying trend regarding the rising age at which men become fathers for the first time. Numerous studies support the hypothesis that male aging harms sperm quality and overall fertility. This effect is visible both in the results of basic semen analysis and in the results of advanced molecular studies that showed associated with male aging increased susceptibility of sperm DNA to fragmentation, *de novo* mutations, aneuploidy, Y chromosome micro-deletions, alterations in epigenetic modifications and increased incidents of oxidative stress (Aitken: *Reprod Biomed Online*. 2022, 45(1), 109–124; Muncey et al.: *Andrology*. 2024, 10.1111/andr.13603; Jimbo et al.: *Fertil Steril*. 2022, 118(6), 1022–1034; Mazur and Lipshultz: *Curr Urol Rep*. 2018, 19(7), 54).

Another emerging problem of reproductive health seems to be ‘the obesity epidemic’, particularly observed in highly developed countries. Being overweight and obese are associated with metabolic disorders and numerous comorbidities (e.g. insulin resistance, diabetes, circulatory system diseases, temperature stress), as well as the hypothalamic–pituitary–gonadal axis-related endocrine abnormalities, that consequently lead to gonadal dysfunction at the steroidogenesis and spermatogenesis level. In addition, obesity is associated with the extensive generation of proinflammatory cytokines and pathological amounts of reactive oxygen species. Therefore, decreased fertility can be expected in men with abnormal body weight as a result of reduced sperm quality, including molecular abnormalities of male gametes (Cannarella et al.: *Mol Aspects Med*. 2024, 97, 101273; Service et al.: *Fertil Steril*. 2023, 120(6), 1098–1111; Leisegang et al.: *Andrologia*. 2021, 53(1), e13617). However, it should be emphasized that the results of not all studies confirm the associations between obesity and male reproductive health (Ameratunga et al.: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023, 90, 102393).

The study was designed to verify differences in basic semen parameters, sperm DNA fragmentation (SDF), sperm-hyaluronic binding assay (HBA), and oxidation–reduction potential (ORP) in semen in groups clustered based on age, body mass index (BMI) and waist-hip ratio (WHR). The project consisted of adult men (unselected general population) who report to the Andrological Laboratory of the Department of Histology and Developmental Biology (Pomeranian Medical University in Szczecin) to performed routine semen analysis (n = 1230; WHO [World Health Organization] 2021). Sperm chromatin dispersion test (SCDt) (n = 1230) was carried out for assessment of sperm nuclear DNA fragmentation. Static oxidation–reduction potential (sORP, expressed as mV/10<sup>6</sup> sperm cells/mL) in semen (n = 340) was verified using the Male Infertility Oxidative System (MiOXSYS®). The sperm cells ability to recognize and bind hyaluronic acid (n = 160) was verified using an *in vitro* HBA<sup>TM</sup> diagnostic test. BMI was calculated for 534 participants while WHR for 532 participants. According to the WHO, the normal BMI range is 18.50–24.99 kg/m<sup>2</sup> and the normal WHR value for men is < 1. The nonparametric Mann–Whitney U test was used in the statistical analysis.

Analysis of obtained variables in age-dependent groups (< 30 y.o. vs ≥ 30 y.o., < 35 y.o. vs ≥ 35 y.o. and < 40 y.o. vs ≥ 40 y.o.) showed that younger men had significantly lower BMI and WHR values than older participants. Additionally, these younger subjects had significantly higher sperm morphology, progressive motility, and vitality as well as significantly lower SDF (men < 30 y.o. vs ≥ 30 y.o., SDF median: 16.00% vs 19.00%; < 35 y.o. vs ≥ 35 y.o., SDF median: 17.00% vs 21.00%; and < 40 y.o. vs ≥ 40 y.o., SDF median: 18.00% vs 22.00%). However, there were no significant differences between age-dependent groups in HBA and sORP values.

Analysis of differences between BMI-dependent groups (< 25 kg/m<sup>2</sup> vs ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) showed that men with normal BMI were significantly younger, but there were no any significant differences in basic semen parameters, SDF, and HBA values. However, men with normal BMI had significantly higher sORP (median: 1.26 vs 0.96). On the other hand, men with WHR < 1 (vs. WHR ≥ 1) were significantly younger and had higher sperm morphology, progressive motility, and vitality as well as significantly lower SDF value (median: 16.00% vs. 19.00%). In the case of HBA and sORP values, there were no significant differences.

It can be suspected increase in BMI and WHR values in aging men. Sperm morphology, motility, vitality and DNA integrity are sensitive biomarkers of male aging. Therefore it could be assumed that male aging maybe the risk factor of the reproductive failure. WHR ≥ 1 has greater impact on the semen quality than BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>.

Funding: This work was supported by the Pomeranian Medical University in Szczecin. Grant no. WNoZ-322/S/2024

Marta Grabowska, Małgorzata Piasecka

## THE ROLE OF AQUAPORIN 7 IN THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

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

The water transport across biological membranes is a key process for maintaining fluid homeostasis and intracellular processes in the male reproductive system. Appropriate regulation of water balance ensures the proper course of spermatogenesis in the male gonad and spermatozoa transport to the epididymis, where it allows maintaining appropriate conditions for sperm cells maturation and storage (Carrageta et al.: *Arch Biochem Biophys.* 2020, 679, 108222). Aquaporins (AQPs), a family of transmembrane channel proteins, are responsible for the transport of water and small uncharged molecules in this area. To date, 13 AQPs have been identified in mammals, among which AQP3, AQP7, and AQP9 belong to the aquaglyceroporin subgroup. AQP7 is responsible for the transport of water, glycerol, urea, ammonia, and arsenite (Carrageta et al.: *Arch Biochem Biophys.* 2020, 679, 108222; Moss et al.: *Front Physiol.* 2020, 11, 728). The available literature reveals evidence that different patterns of AQP7 expression or its complete absence in spermatozoa are related to their abnormal morphology and reduced motility, which may indicate a potential relationship with reduced fertility in men (Moretti et al.: *Syst Biol Reprod Med.* 2012, 58, 129-135; Laforenza et al.: *Int J Mol Sci.* 2017, 18, 66).

As the number of organ transplant procedures has increased in recent years, there is a need for research to determine the effect of immunosuppressive drugs on male fertility (Thongprayoon et al.: *J Clin Med.* 2022, 11, 2112). Moreover, scientific reports increasingly emphasize the role of AQPs as potential markers of male infertility (Oberska and Michałek: *Anim Reprod Sci.* 2021, 234, 106828). Previous author's research have revealed that changes in AQP7 expression may be caused by immunosuppressive drugs in three-drug regimens based on calcineurin inhibitors (Grabowska and Piasecka: *Post Androl Online.* 2023, 10, suppl. 1, 11). The current research is a continuation of our previous studies, and aimed to determine the effect of three-drug immunosuppressive regimens based on rapamycin on AQP7 expression in the male rat gonad.

The study was conducted on 24 male Wistar rats. The animals received immunosuppressive drugs such as cyclosporine A (CsA), tacrolimus (FK-506), mycophenolate mofetil (MMF), rapamycin (Rapa) and prednisone (Pre) in various combinations according to the triple-drug protocols used in clinical practice for 6 months. The rats were divided into 4 groups: control, RCP (Rapa, CsA, Pre), RTP (Rapa, FK-506, Pre), RMP (Rapa, MMF, Pre). Immunohistochemical reactions were performed on testicular sections to assess of immunolocalization

and immunoexpression of AQP7. In the RTP and RMP experimental groups, a significantly higher percentage of cells showing AQP7 immunoexpression was observed in elongated spermatids and testicular spermatozoa compared to the control group. In the RCP group, no statistical significance was found.

The long-term immunosuppressive therapy using multidrug protocols based on rapamycin in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil causes an increase in AQP7 immunoexpression. The obtained results of the studies and available literature suggest that the increase in AQP7 expression may be potentially related to the disruption of the process of cytoplasmic volume reduction during the differentiation of elongated spermatids.

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

Anna Hejmej, Alicja Kamińska, Barbara Bilińska

## ESTROGEN SIGNALING AND THE FUNCTION OF THE SEMINIFEROUS EPITHELIUM

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

Although the negative effects of exogenous estrogens and estrogen-like compounds on the male reproductive system and fertility have been documented since the middle of the past century, the importance of endogenous estrogens in the physiology of the male gonad remains largely unexplained. Research over the past three decades has provided extensive evidence for the effects of estrogen signaling in the male reproductive system of mammals. Both the interstitial tissue and the seminiferous epithelium of human and rodent testis express aromatase and are able to convert androgens into estrogens. It has also been shown that 17 $\beta$ -estradiol binds to its own estrogen receptors  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ) and G Protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1) in somatic testicular cells and germ cells, as well as in areas of the brain related to the control of reproductive functions (Carreau et al.: *Reprod Biol Endocrinol.* 2003, 1, 35; Chimento et al.: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014, 5, 1; Bilińska et al.: [in] *Andrologia: zdrowie mężczyzny od fizjologii do patologii.* Słowikowska-Hilczer J (ed.), PZWL, 2021, 209-223).

Using mouse models with knockout of genes encoding aromatase or estrogen receptors, it was revealed that estrogen signaling determines the fertility of male rodents, and ER $\alpha$  in the efferent ductules is crucial for maintaining the structure and function of the seminiferous tubules. Molecular mechanisms of this regulation, involving nuclear and membrane-linked ER $\alpha$  pools, have recently been identified. A number of studies conducted on *in vitro* cellular models indicate the ability of 17 $\beta$ -estradiol, acting through all three estrogen receptors (ER $\alpha$ , ER $\beta$  and GPER1), to regulate postnatal testicular



development, as well as its spermatogenic and steroidogenic functions. The effect of estrogen signaling on the development of the adult Sertoli cell population has been showed. Estrogens affect the ability of Sertoli cell to support spermatogenesis by regulating cellular metabolism, secretory activity, as well as the course of spermiogenesis and spermiation. It has been found that estrogens can also directly influence the fate of germ cells during spermatogenesis. Estrogen signaling is also involved in the regulation of the steroidogenic function of Leydig cells, both directly and indirectly, by influencing the activity of the hypothalamic-pituitary axis. Estrogen signaling activity in sperm and its impact on the semen microbiome were also demonstrated. Patients with aromatase deficiency or excess and men with estrogen insensitivity have been described, however, due to the diverse histological picture of the testes and the results of semen analysis, the role of estrogens in human spermatogenesis and fertility remains an open issue (Cooke et al.: *Physiol Rev.* 2017, 97, 995-1043; Guercio et al.: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020, 11, 72; Bilińska et al.: [in] *Leydig cells - formation, regulation and function in health and disease.* Zirkin B, Papadopoulos V, Huhtaniemi I, Lamb D (eds.), Springer Nature, 2024, in press).

To sum up, despite significant progress in research on the estrogens in the control of the male gonad, further work is necessary to understand how the interactions of complex molecular mechanisms of estrogen signaling affect the functioning of individual testicular cell populations, and thus ensure the homeostasis of the seminiferous epithelium and its proper activity.

Piotr Jarzemski

### SEXUAL DYSFUNCTION FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY

Department of Urology, Jan Bizieli University Hospital, in Bydgoszcz. Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń  
piotr.jarzemski@cm.umk.pl

Prostate cancer (PCa) in Europe, it is the most frequently diagnosed cancer in men and the third cancer-related cause of death in men (Culp et al.: *Eur Urol.* 2020. 77, 38; Union: *Prostate cancer burden in EU-27.* 2021). The treatment of choice for patients in good physical condition, with a life expectancy of over 10 years, in the intermediate-risk group and in selected patients in the low- and high-risk group is radical removal of the prostate, radical prostatectomy (RP) (EAU *Oncology Guidelines. Prostate Cancer,* 2018). The goal of RP by any approach is the eradication of cancer while, whenever possible, preserving pelvic organ function. The procedure involves removing the entire prostate with its capsule intact and seminal vesicles (SV), followed by vesico-urethral anastomosis (EAU *Guidelines on Prostate Cancer,* 2024).

Oncological outcomes measured by survival time for patients undergoing radical prostatectomy in low and intermediate risk are very good. Cancer specific survival after RP in the ProtecT Study Group was at least 98.8% (Hamdy et al.: *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415-1424). Despite such good results, the success of therapy may be unsatisfactory for the patient due to reduced overall health-related quality of life (HRQoL), caused by low assessment of sexual function (SF) related to postoperative erectile dysfunction (ED) (Kimura et al.: *Andrology.* 2013, 1(2), 256-261). Based on anatomical studies conducted to date, we know that the nerves localized in the neurovascular bundle, adjacent to the prostatic capsule, are responsible for maintaining penile erection (Walsh and Donker: *J Urol* 1982, 128, 492). A proposed modification of the radical prostatectomy method with sparing of the neurovascular bundles enabled the return of penile erection in patients after RP. However, a meta-analysis published in 2015 showed that 12 months after RP, erectile dysfunction was reported by up to 70% of patients (Haglund et al.: *Eur Urol.* 2015, 68(2), 216-225). In the literature, there are very divergent methods of assessing the return of sexual function. Some authors use validated International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaires (Rosen et al.: *Urology.* 1997, 49(6), 822-830). Some authors use the Erection Hardness Score (EHS) questionnaire, making a quantitative and qualitative assessment of sexual function (Mulhall et al.: *J Sex Med.* 2007, 4(6), 1626-1234). For others, it is sufficient to obtain patient's opinion on the return of sexual function. Information about the erection that allows sexual intercourse (ESI – Erectile Function Sufficient for Intercourse) without it's qualitative assessment. Hopes for improving the results were gained by introducing new surgical techniques using laparoscopic or robot assisted approach.

Among patients operated on at the Bydgoszcz University Hospital, neurovascular bundles were preserved in 73.08% of RP. Among these patients, penile erection after the operation IIEF  $\geq 5$  was achieved by 73.68%. On the other hand, the value IIEF  $\geq 12$  was achieved by 58.57% and IIEF  $\geq 22$  was achieved by 31.11% of patients. It seems that the return of sexual function is multifactorial, and the assessment differs depending on the selection of the group of operated patients, access to modern technology, technique used and the experience of the surgeon. Appropriate qualification is important: the stage of clinical advancement, comorbidities and assessment of sexual activity before the procedure. In Poland, 12 thousand RPs are performed annually. The number of RPs increases year by year. Achieving high QoL and enabling patients to return to preoperative life activity is a serious challenge. The key is the surgical technique and the experience of the surgeon, but also the appropriate qualification of patients and interdisciplinary team cooperation, postoperative support and early rehabilitation.

Dariusz Kałka, Małgorzata Biernikiewicz

## CARDIOVASCULAR SAFETY OF TESTOSTERONE THERAPY IN LIGHT OF THE TRAVERSE STUDY

Center of Men's Health in Wrocław  
e-mail: dariusz.kalka@gmail.com

The effects of testosterone replacement therapy (TRT) on the cardiovascular system in men with hypogonadism have been the subject of numerous studies. The results of studies indicating a potential increase in the risk of cardiovascular events, such as heart attacks and strokes, in patients with cardiovascular diseases undergoing TRT have caused controversy (Finkle et al.: *PLoS One*. 2014, 9, e85805). In light of concerns about the risk of adverse cardiovascular events, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recommended cautious use of testosterone in patients with elevated cardiovascular risk, as well as the conduct of well-designed clinical trials. In response to the FDA's recommendations, the TRAVERSE study was conducted. It involved 5,246 men aged 45–80 with pre-existing cardiovascular disease or elevated cardiovascular risk, symptoms of hypogonadism, and two separate fasting total testosterone levels below 300 ng/dL (< 10.4 nmol/L) (Lincoff et al.: *N Engl J Med*. 2023, 389, 107–117). The primary cardiovascular safety endpoint, i.e., the number of major adverse cardiac events (MACE), occurred in 182 patients (7.0%) in the testosterone group and in 190 patients (7.3%) in the placebo group hazard ratio (HR): 0.96; 95% confidential interval: 0.78–1.17;  $p < 0.001$ . The results of the TRAVERSE study provide reliable evidence regarding the cardiovascular safety of testosterone for treating hypogonadism in middle-aged and older men. This evidence enables an informed, evidence-based evaluation of the potential benefits and risks of using 16.2 mg/g testosterone gel in this population.

Alicja Kamińska<sup>1</sup>, Anna Hejmej<sup>1</sup>, Karolina Gielata<sup>1</sup>,  
Laura Pardyak<sup>2</sup>, Zbigniew Arent<sup>2</sup>

## THE ROLE OF SERTOLI CELLS IN MAINTAINING AN IMMUNE PRIVILEGED ENVIRONMENT IN THE TESTIS. THE IMPORTANCE OF 9-CIS-RETINOIC ACID SIGNALING

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University in Krakow; <sup>2</sup>Center for Experimental and Innovative Medicine, University of Agriculture in Krakow  
e-mail: ala.kaminska@uj.edu.pl

Testis is an immune privileged organ, which prevents the immune response against germ cell autoantigens. Despite many years of research, knowledge regarding the mechanism of cooperation between the immune system and testicular cells in developing and maintaining the immune privilege of the testes is still incomplete.

Notably, local infections and inflammation, by activating the immune system, have a negative impact on both the process of steroidogenesis and the differentiation of germ cells, which may lead to reduced fertility (Punab et al.: *Hum Reprod*. 2017, 32, 18–31). In testis, immune privilege is conferred mainly by somatic Sertoli cells which form the blood-testis barrier and produce immunosuppressive factors and cytokines that inhibit lymphocyte proliferation and induce their apoptosis (Pérez et al.: *Spermatogenesis*. 2013, 3, e23870). Lymphocyte apoptosis is triggered by the interaction of Fas ligand (FasL) expressed in Sertoli cells with lymphocyte Fas receptor as well as by the induction of the Bax/Bcl-2 pathway. In addition to Sertoli cells, a key role in maintaining immune tolerance in the testis to both self and foreign antigens is attributed to a specialized subpopulation of T lymphocytes - Tregs (CD4+CD25+FOXP3+) (Campese et al.: *Biol Reprod*. 2014, 53, 1–10). It has been shown that 9-cis-retinoic acid (9cRA), vitamin A derivative, blocks the *ex vivo* apoptosis of peripheral blood lymphocytes and thymocytes and promotes Treg differentiation in gut (Sun et al.: *J Exp Med*. 2009, 204, 1775–1785). The role of retinoid signaling in the regulation of the testis immune privilege remains unknown.

Thus, the aim of this study was to determine whether 9cRA controls the immunomodulatory function of Sertoli cells, acting *via* RAR (retinoic acid receptors) or RXR (retinoid X receptors) and regulating the secretion of anti-inflammatory and pro-inflammatory factors as well as differentiation and physiology of T lymphocytes.

The experiments were performed using cocultures of murine Sertoli cells and T lymphocytes /Treg cells treated with agonists and antagonists of RAR and RXR receptors. The expression of immunosuppressive and proinflammatory genes was analyzed using RT-qPCR. Proliferation and apoptosis of T cells cocultured with 9cRA-stimulated Sertoli cells were examined using MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay) and TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labeling assay) assays, respectively. Analysis of the expression of apoptosis-related genes (Fas, Bax, Bcl2, caspase 9 and caspase 8 in lymphocytes and FasL in Sertoli cells) and the Foxp3 in lymphocytes was performed using RT-qPCR and western blot.

The obtained results indicate that 9cRA inhibits the expression of immunosuppressive genes: *Tnfb* (transforming growth factor  $\beta$ ), *Il10* (interleukin-10), *Gal1* (galectin-1) and *Ido* (indoleamine 2,3-dioxygenase), and enhances the expression of proinflammatory genes: *Il1* (interleukin-1), *Il6* (interleukin-6), *Ifng* (interferon  $\gamma$ ) and *Tnfa* (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) in Sertoli cells. After incubation with 9cRA, there was a significant increase in lymphocyte viability and inhibition of apoptosis compared to the control group. 9-cis-retinoic acid inhibited lymphocyte apoptosis acting *via* both RAR and RXR. Based on western blot and RT-qPCR analyses, it was found that 9cRA, acting through the RXR receptor, inhibits

the FasL/Fas/caspase 8 pathway, and acting via RAR, inhibits the Bax/Bcl-2/caspase 9 pathway. It was also shown that 9cRA signaling in Sertoli cells downregulates *Foxp3* expression, thereby inhibiting Treg differentiation.

Collectively, the obtained results demonstrated for the first time that activation of retinoid signaling in Sertoli cells by 9cRA inhibits their activity associated with maintaining immune privilege in the male gonad. 9-cis-retinoic acid may be therefore proposed as one of the factors limiting the immunosuppressive properties of Sertoli cells in case of infection, when the activation of inflammatory response is required.

This research was funded by the Priority Research Area BioS under the program Excellence Initiative – Research University at the Jagiellonian University in Krakow (grant no. U1U/P03/NO/03.15 to AK) and N18/DBS/000006.

*Agnieszka Kolasa, Marika Freus, Barbara Wiszniewska, Aleksandra Wilk*

### **FINASTERIDE – DISADVANTAGES RATHER THAN ADVANTAGES**

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

It is known that intrauterine development of the embryo/fetus, under extensive hormonal control, has permanent implications for postnatal life. In the environment in which we live, there are many factors that threaten proper prenatal development; some of them, e.g. disrupt the hormonal balance. Recently, the topic has been raised concerns the adverse, transgenerational/epigenetic effects of finasteride, the active substance of drugs as Proscar® and Propecia®, used in the treatment of prostate hyperplasia/cancer or androgenic alopecia. This compound as a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, by the lowering the DHT level, leading to disruption of spermatogenesis, impairment of libido, erection and ejaculation (Baas et al.: *Urology*. 2018, 120, 143–149). The above disorders gained a name ‘the post-finasteride syndrome’ (PFS), which in 2015 has been included on the list of Rare and Genetic Diseases of the National Institute of Health (NIH) (Pereira et al.: *An Bras Dermatol*. 2020, 95, 271–277). Additionally, already in 2011 finasteride has been recognized by the US Food and Drug Administration (FDA) as a category X compound, for which negative effects on the fetus have been confirmed in human and/or animal studies, and the risks associated with its use outweigh any possible benefits (FDA.: *Finasteride*. <http://www.fda.gov>, 2011; Zakhem et al.: *J Am Acad Dermatol*. 2019, 80, 957–969).

Usually, the clinical history of newborns does not contain information about the medicament taken by their fathers before and during conception. Without this knowledge, it is impossible to determine what could disturbed the processes of fertilization/implantation/

organogenesis and further fetal development (Sancho et al.: *An Pediatr*. 2004, 61, 451–453). Therefore, it seems reasonable to introduce the screening of drugs (not only finasteride, but also other considered to be teratogens) taken by fathers of newly born newborns.

*Małgorzata Kotwicka*

### **NON-CODING RNA – WILL IT BE USED IN MALE INFERTILITY DIAGNOSTICS? CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

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

Spermogram remains the gold standard in andrological diagnostics. However, this test does not represent a direct predictor of reproductive success. Due to the multitude of potential causes, despite continuous progress in diagnostics, in 30–50% of infertile men, the reason is still uncertain, and idiopathic infertility is diagnosed (Agarwal et al.: *Lancet*, 2021, 397, 319–333). The search of biomarkers suitable for diagnosis, prognosis, and treatment of infertility, which additionally would help in the selection of high-quality donor samples for assisted reproduction, is needed.

Over 90% of the total RNA of cells is non-protein-coding RNA (ncRNA). Due to their length, ncRNAs are divided into long non-coding RNAs (lncRNAs) and small non-coding RNAs (sncRNAs). The most frequently studied sncRNAs in spermatogenesis are miRNAs, piRNAs, siRNAs, and ts-RNAs. Many miRNAs exhibit a tissue-specific expression pattern. It is coordinated in time and space with the developmental processes of the organism. It is postulated that changes in miRNA profiles may be so characteristic that they can become biomarkers in the diagnosis and prognosis of various pathological conditions.

In 1962, it was discovered that sperm carry significant amounts of RNA (Abraham and Bhargava: *Biochem J*. 1963, 86, 298). The question was raised about the importance of these molecules in such a highly specialized cell. Regardless of the role of sperm RNA, its presence in spermatozoa created the opportunity to use them as fertility biomarkers. To identify the sperm RNA having a biomarker potential, it is necessary to determine the normal transcriptome of human spermatozoa. Although research on this subject has been ongoing since 2000, the normal transcriptome of human spermatozoa has not yet been defined.

Indeed, the heterogeneous nature of spermatogenesis, which is additionally modified by environmental factors, poses a considerable challenge in dealing with the variability between samples. When characterizing the normal transcriptome of spermatozoa, it should be remembered that it does not only reflect the universal gene expression



core for spermatogenesis. Many sncRNAs, especially miRNAs and tsRNAs, are loaded into spermatozoa during their maturation in the epididymis. Passage through the epididymis seems to be crucial for acquiring an RNA profile that ensures proper sperm competence, avoiding a lethal embryo phenotype. Much evidence points to sperm ncRNA as an essential factor in the context of seemingly inexplicable male infertility. However, due to the meager amount of RNA transported by sperm, current protocols for their assessment need to be optimized. Although modern research techniques such as RNA-seq generate vast amounts of genomic data at an increasingly lower cost, they require more accurate algorithms to identify putative biomarker sncRNAs.

At the current stage of knowledge, many more basic studies using high-quality, sufficiently large (in terms of sample size), and well-controlled (with appropriate control groups and conditions) studies are necessary. These studies will help to validate the potential markers of male infertility and predictors of poor outcomes of assisted reproductive technologies.

*Adam Kurpik, Marcin Stojewski*

### **HPV INFECTION AMONG THE MEN AND ITS ROLE IN ETIOLOGY OF PROSTATE CANCER**

Department of Urology and Urological Oncology, Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin  
e-mail: kurpikadam@gmail.com

Prostate cancer is the most common genital cancer among men and its etiology is still not fully understood. There are significant differences in the incidence of this cancer that are dependent on geographical and ethnic factors. Currently, there is no conclusive data on the relationship between prostate cancer and human papillomavirus (HPV) infection among men. HPV infection is a common infection in both women and men, transmitted mainly through sexual contact. A problem occurs with the association of HPV with prostate cancer and the lack of squamous epithelium in the prostate, with which HPV has an affinity. Perhaps the prostatic utricle, also called the male vagina, which is a small diverticulum of the prostatic urethra, belongs to embryonic remains, which is the developmental equivalent of the female uterovaginal canal covered with a flat epithelium resembles the vaginal and the cervix epithelium is an excellent environment for the HPV to find a home.

Study was designed to assess the correlation between HPV infection in men and prostate cancer by examining the presence of human papillomavirus in the prostatic utricle, in random places of the prostate with particular emphasis on the tumor site, under the foreskin and in the external opening of the urethra of men with prostate cancer. This is a single-center, prospective, clinical trial carried out from 2019 to 2022. Immediately after

the procedure is carried out, the prostate utricle is identified in the prostate specimen, a smear is taken, and then sent to the laboratory to be tested for the presence of HPV DNA by real-time PCR. Additionally, in one subgroup a smear is taken from under the foreskin and the external opening of the urethra, and in the other the aspiration biopsy is performed at the same time on the specimen from random locations of both prostate lobes, including the tumor site.

Out of 50 HPV DNA tests performed in prostatic utricle material, no positive result was obtained in any case, 0/50 (0%). The lack of a positive result for the presence of HPV DNA was also found in the subgroup where the test material was aspirated from random prostate sites, where the macroscopic location of the tumor was also taken into account, 0/24 (0%). Positive results were only obtained in 2 cases (7.69%) from the first study subgroup, which consisted of 26 patients, in whom the presence of HPV was confirmed by a swab from under the foreskin and the external opening of the urethra. Surprisingly, HPV infection in both of these patients was not correlated with their sexual activity ( $p = 0.054$ ), as both declared no current sexual activity, confirming the long-term persistence of HPV infection in the body after infection.

The lack of human papillomavirus DNA material in the prostatic utricle and in the random material in aspiration sample, while taking into account the location of the neoplastic tumor in the prostate, indicates the absence of HPV infection within the cancerous prostate gland. An analysis of the existing literature and the results of this study do not allow HPV infection to be considered as a direct risk factor affecting the development of prostate cancer, but its impact may be complex and indirect, through the induction of chronic inflammation of the prostate, coincidence with other pathogens and the inactivation of proteins and enzymes physiologically inhibiting the neoplastic process. This evidence is sufficient to encourage universal HPV vaccination, including among males.

*Maciej Kurpisz, Marta Olszewska, Agnieszka Malcher*

### **INFERTILITY GENES OR UNIVERSAL GENES: MYTHS AND FACTS**

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

Infertility became one of the major problems existing in developing societies at the turn of centuries. Approximately, 1/5 of the couples globally may have problem with conception. For that phenomenon females and males seem to be equally responsible. Azoospermia (lack of spermatozoa in ejaculate) reached epidemiological value of about 1% among male population while almost half of the cases has proved genetical background and the

other half has been idiopathic. Azoospermia has been one of the most difficult syndromes in males to be successfully treated. In fact, the only solution seems to be micro-exploration of gonad for residual sperm with subsequent *in vitro* fertilization. This is not very sophisticated treatment which will remain until we learn composition of critical genes that are responsible for spermatogenic failure and new methods to recuperate functioning of seminiferous epithelium. New generation of medicines must be next found including genomic edition/intervention. We have been involved in systematic search for novel genes responsible for cell growth and differentiation (in spermatogenesis) over 25 years. We have mostly studied azoospermic patients either in familial cases including consanguineous families, sporadic infertile population, male carriers of translocations resulting in azoospermia. In a family (mother + 2 brothers) with a proband with azoospermia we have found translocation t(1;7) which was subsequently characterized with array comparative genome hybridization (aCGH) and then with whole exome sequencing (WES) and then filtered and prioritized using American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines for 3 genes. Among them *GCNA* was found as interesting one (germ cell nuclear acidic peptidase) previously characterized in dystonia Parkinsonism, also participating in some neoplasmas. Without any doubt identified in fruit flies as responsible for sterility. Out of 4 genes indicated in transcriptomics (azoospermic patients testicular biopsy), 4 were directed to mouse knock-outs, *TCTE1*, *TEX13B*, *EFCAB6*, *FAM71F1*. Out of those *TCTE1* was found to be responsible for asthenozoospermia, the other 3 did not reflect azoospermic syndrome in humans. Systemic studies of unrelated individuals mostly with WES sequencing (validated by Sanger sequencing) discovered further 2 novel genes – *TEX11* was found essential for meiosis but more universally seems to be involved in cell proliferation and *DDX* family gene which is one of the helicases linked to progeria. Out of the functional studies it seems to be clearly expiring that these genes are not solely responsible for infertility but for crucial cell proliferation/differentiation/DNA repair universal role. It was subsequently found that out of infertile, azoospermic individuals later in ontogeny 15% of them developed prediabetes, some of them occult Fanconi anaemia (correspondingly to our transcriptomic gene screening) and/or degeneration of cerebellar neurons in knock out mice. It is therefore apparent that infertility may mask severe diseases occurring later in life and significantly shortening the lifespan of individuals. Negative gene basket cumulated in azoospermic patients may argue for clear screening of infertile patients arriving to assisted reproductive technologies due to 'male factor'. This argues that infertility genes may be called equally called as universal genes responsible for survival and lifespan.

Funding: National Science Centre, grant no. 2020/37/B/NZ5/00549

Mariola Marchlewicz<sup>1</sup>, Ewa Duchnik<sup>2</sup>

## THE EFFECT OF CERTAIN DERMATOLOGICAL DRUGS ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>2</sup>Department of Aesthetic Dermatology, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University in Szczecin  
e-mail: mariola.marchlewicz@pum.edu.pl,  
ewa.duchnik@pum.edu.pl

Nowadays numerous patients require long-term systemic dermatological therapy. Currently a rising awareness among patients of the potential negative effects of exogenous agents on the functioning of the male reproductive system, concerned men planning offspring about the effects of their medications on fertility (De Saints et al.: *Reprod Toxicol.* 2008, 26, 42–46; Lee et al.: *Reprod Toxicol.* 2010, 29, 353–360; Milsop et al.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346) and on the developing fetus. Unfortunately, there are still a few studies in this area. However, it is known that many drugs used in dermatology may affect testicular function (impairing spermatogenesis and/or steroidogenesis), sperm, and sperm composition, leading to temporary or permanent infertility (Grunewald et al.: *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007, 5, 15–21). Drugs used in dermatological treatment that can affect male fertility include, for example: finasteride, methotrexate (MTX, at doses >30mg/week), cyclosporine (at doses >4mg/kg/d), cyclophosphamide, sulfasalazine, chloroquine, ketoconazole, spironolactone, dapsone, brentuximab vedotin, mycophenolate mofetil (Hui et al.: *Andrology.* 2022, 10(7), 1272–1285; Millsop et al.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346; Sands et al.: *Aliment Pharmacol Ther.* 2015, 41, 821–834). It is important to emphasize that active metabolites of drugs, e.g. MTX, may remain in cells or tissues for several months after treatment (Milsop et al.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346). Therefore, it is recommended that MTX be discontinued at least 3 months prior to conception, or men are advised to take the opportunity to store semen collected prior to therapy (Janssen et al.: *Arch Intern Med.* 2000, 160, 610–619). Cyclophosphamide treatment should be discontinued at least 6 months before conception. Before initiating cyclophosphamide treatment, men should be informed about the possibility of sperm preservation. Sexually active women and men are advised to use effective methods of contraception during that period. (Hui et al.: *Andrology.* 2022, 10(7), 1272–1285; Millsop et al.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346; Sands et al.: *Aliment Pharmacol Ther.* 2015, 41, 821–834). It is recommended that men treated with brentuximab vedotin abstain from reproduction during treatment and for 6 months after the last dose, or freeze semen samples before starting treatment (Hui et al.: *Andrology.* 2022, 10(7), 1272–1285).

No negative impact of long-term therapy with cyclosporine at doses up to 2.5mg/kg body weight/day,

azathioprine, prednisone on male fertility has been reported (Milsop et al.: *Dermatol Ther.* 2013, 26, 337–346; Xu et al.: *Transpl Immunol.* 2009, 22, 28–31). Moreover: isotretinoin, antihistamines, hydroxychloroquine, glucocorticosteroids, tetracycline, erythromycin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), ustekinumab (IL-12/IL-23 antagonist), IL-17A and IL-23 inhibitors, and Janus activated kinases (JAK) inhibitors, do not affect male fertility (Paschou et al.: *J Rheumatol.* 2009, 36, 351–345, Villiger et al.: *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, 1842–1844).

*Katarzyna Marchlewska*

### **THE SIGNIFICANCE OF SPERM DNA FRAGMENTATION IN MEDICALLY ASSISTED REPRODUCTION**

Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Division of Reproductive Endocrinology, Medical University of Łódź  
e-mail:katarzyna.marchlewska@umed.lodz.edu.pl

Fertilization is a multi-stage process, specifically regulated at every stage. Haploid gametes arise from intense proliferation and become haploid cells through meiosis. However, this process carries a high risk of DNA damage. Sperm cells, in particular, are highly specialized. The structure of their chromatin significantly differs from that of somatic cells. The sperm cell undergoes “miniaturization” while gaining motility and the ability to locate the egg, despite having limited transcription, translation, and protein production capabilities. However, for natural fertilization to occur, sperm must overcome many obstacles and undergo capacitation in the female reproductive system, allowing the selection of the most optimal forms with the greatest fertilization potential and ability to ensure proper embryo development.

Diagnostic methods for identifying causes of infertility are limited. Neither general semen analysis nor specialized tests on gamete quality and function can explain all infertility cases. Assisted reproductive techniques offer a solution to increase the chances of achieving pregnancy, but they do not guarantee success.

One test that has gained attention in recent years is the assessment of sperm DNA fragmentation. The etiology of this phenomenon varies. It is assumed that DNA damage may occur either during gametogenesis or after the sperm leave the gonads. Given that sperm lack the repair mechanisms typical of somatic cells, any damage will be passed on to the egg. While the egg’s repair mechanisms can correct some sperm DNA damage, if the damage is significant enough to trigger apoptosis, it becomes irreversible according to current knowledge.

Though the routine analysis of sperm DNA fragmentation is increasingly advocated, the choice of method remains a topic of discussion. Methods for assessing sperm DNA fragmentation differ in principle, evaluating

the damage either indirectly or directly using commercially available kits or lab-prepared reagents and specified analysis conditions. Each method has its strengths and limitations, but many studies suggest that results from different methods correlate with one another, indicating comparability. Therefore, the main issue may lie in establishing a unified cutoff value across all methods.

The sperm DNA fragmentation index is largely independent of general semen analysis results, significantly reducing cases of idiopathic infertility. In the context of assisted reproductive techniques, it allows for a better assessment of the risk of abnormal embryo development in vitro and miscarriage risk. It should be routinely evaluated in partners of women who have experienced miscarriage, regardless of whether the pregnancy was spontaneous or resulted from assisted reproduction. Recent studies have also explored the link between sperm DNA fragmentation and the overall health of men.

*Marcin Matuszewski*

### **MALE INFERTILITY PROBLEMS BY UROLOGIST**

Department of Urology Medical University in Gdańsk  
e-mail: matmar@gumed.edu.pl

Urologist may be a useful member of the team dealing with a treatment of infertile couple, although usually he is not its leader. However basing on his knowledge about diagnostic methods of male reproductive organs abnormalities he may be able to help to clarify the causes of the problem, and in some cases even may perform some procedures making the chances of conception higher.

In the presentation the methods of urological assessment of the patient coming with infertility are described. The attention is drawn to entities that are not the matter of interest of other specialties like urethral stricture, seminal tract obstruction, prostate cysts or ejaculation disorders. Obviously the main subject was the relations between varicocele and infertility evaluated according to European Urological Association Guideline from 2024. Especially important in them seems to be recommendations to the operative procedures particularly having in mind new findings about changes in sperm DNA provoked by varicocele.

The second leading subject are urological methods to manage obturative azoospermia, that is relatively rare but cause of infertility but effectively treated may give a man a chance to restore his natural ability for conception. Other issue is, the not very clear link between fertility disorders and inflammation of prostate and epididymis. Besides, other subject are mentioned in the presentation, like very interesting and often underestimated relation between male age and fertility, and also problems caused by the overuse of drugs alcohol and anabolics.



Marek Mędras

### **ABOUT THE PROBLEM OF TESTOSTERONE ADMINISTRATION TO HEALTHY, EUGONADAL MEN**

Emeritus professor of Wrocław Medical University and Wrocław University of Health and Sport Sciences  
e-mail: m.medras@gmail.com

The author presents selected problems resulting from the abuse of androgenic-anabolic substances as well as the changing socio-cultural image of this phenomenon. It also highlights the legal and medical aspect of doctors prescribing testosterone to eugonadal people without documenting the existence of hypogonadism, which is the basic indication for this procedure.

Liana Maree

### **HUMAN SPERM AS AN IN VITRO MODEL TO ELUCIDATE THE EFFECT OF ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS**

Comparative Spermatology Laboratory, Department of Medical Biosciences, University of the Western Cape Bellville, 7535, South Africa  
e-mail: lmaree@uwc.ac.za

With a global increase in environmental pollution and exposure risk, it has become paramount to assess the health of ecosystems and its potential detrimental effect on living organisms, including reproductive health. Toxicity screening using *in vivo* models is often employed to study the toxic potential of chemicals at cellular level, but the development and validation of new *in vitro* techniques for environmental risk assessment should be prioritized. Spermatozoa are highly specialized cells that have the capacity to be an *in vitro* toxicology model due to its inherent compartmentalized structure, various measurable characteristics and dose-response to toxicants. Furthermore, spermatozoa depend on and are influenced by the external environment, e.g. by reacting to signals in the female reproductive tract, but also renders it vulnerable to environmentally-induced damage. Contaminants of emerging concern (CECs) have received increased attention during the past three decades due to its potential detrimental effect on human and ecosystem health. Due to the difficulty in removing CECs from the environment and the fact that it bioaccumulates in higher trophic levels, screening of CECs for its potential toxicity has become a precedence. We investigated the use of human spermatozoa as a potential model for toxicity screening after exposure to selected CECs (pharmaceuticals and pesticides) to determine which sperm characteristics are most sensitive to be used as a screening tool and which exposure level has the most severe impact. Using a highly motile sperm subpopulation, selected

via double density gradient centrifugation from donor semen, standardized protocols were applied to assess various sperm functional parameters after 1–4 hours of exposure to either individual or a mixture of chemicals. It is evident from our results that commonly used semen and sperm parameters such as percentage total motility is insufficient to capture the often subtle effects induced by chemical exposure. We recommend using more advanced and sensitive measures, such as sperm kinematics, induced hyperactivation, viability, mitochondrial membrane potential (MMP) and presence of reactive oxygen species (ROS) to elucidate the effect of a toxic environment on sperm function. Most chemicals exerted a dose-response effect on sperm parameters, with the higher concentrations resulting in the most negative effects; however, for at least one of the chemicals, the most detrimental effects were found at the lowest concentration tested, suggesting a non-monotonic dose-response. Due to human spermatozoa being sensitive to oxidative stress, mitochondrial damage and energy metabolism, the effects of CECs found in other cell types are also discernable in these gametes. While previous literature has clearly indicated the negative impact of CECs on reproductive health, especially male fertility (sperm production and function), we propose using the other side of the double-edged sword, in that spermatozoa could be used as a bioindicator in eco- and repro-toxicology studies that due to its sensitivity to environmental conditions.

Marta Olszewska, Agnieszka Malcher, Marzena Kamieniczna, Maciej Kurpisz

### **SEARCHING FOR THE CAUSES OF MALE INFERTILITY – HIGH-THROUGHPUT GENOMIC STUDY OF THE POLISH POPULATION. NEW RESEARCH GRANT: SCIENCE FOR SOCIETY II**

Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznań  
e-mail: marta.olszewska@igcz.poznan.pl

It is estimated that approximately 1/5 of couples at reproductive age (mainly from well developed world regions) forces with the infertility issue. Besides of the lifestyle changes (later age at conception) or the presence of fertility-limiting factors (i.e.: air, water and soil pollution, exposure to chemical factors influencing natural hormonal homeostasis), the recognition of the causes of infertility remains at a low level – approximately 50% of the causes has still an unexplained etiology. Thus, when the background is idiopathic, assisted reproductive techniques are used as the rescue option. Hence, there is a strong need to develop a new diagnostic and therapeutic algorithm based on genetics. Spermatogenesis is a strictly sensitive process, because male reproductive cells are formed *de novo*, and over 2,000 genes are responsible for this complex process.

It is assumed that over 50% of spermatogenesis disorders have a genetic background, which also leads to reduced semen parameters (sperm count – oligo- or cryptozoospermia, motility – asthenozoospermia and morphology – teratozoospermia), increasing the risk of reproductive failure.

The purpose of the Project is to create a database of genomic variants important for infertile men from the Polish population. It will be achieved by compiling molecular biology methods, including the latest methods of high-throughput genome research: whole genome sequencing (WGS), whole genome methylome sequencing (WGMS), followed by the verification of results at the protein level. The research will be conducted on a group of 100 infertile men with reduced sperm parameters and normal karyotype.

The proposed studies postulate an innovative, prospective method of diagnosing patients with reproductive failures, which in the “patient” perspective will enable obtaining a personalized diagnosis with an estimate of the risk of reproductive failures, while from the “scientific” side will contribute to the identification of new genes responsible for the so-called male factor. We would therefore like to invite doctors and clinics related to the treatment of infertility to cooperate.

<http://www.nieplodnosc-meska.pl>

Financial support: Ministry of Science and Higher Education, Science for Society II: NdS-II/SP/0288/2024/01; ‘Searching for the causes of male infertility – high-throughput genomic study of the Polish population’

*Michał Rabijewski*

### **SERM AND ANTUESTROGENS IN TREATMENT OF HYPAGONADISM AND INFERTILITY IN MEN**

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

In some patients with fertility disorders, the causes are unknown. The most frequently observed is the so-called oligoasthenoteratozoospermia (OAT). Causal treatment is usually impossible and pharmacotherapy is a reflection of hormonal conditions of spermatogenesis. Its basis is an increase in follicle-stimulating hormone (FSH) concentration (e.g. selective estrogen receptor [SERM], aromatase inhibitors). In some patients, genetic disorders leading to a mutation that deactivates FSH receptors (FSHR) make this method of treatment ineffective.

SERMs such as clomiphene citrate (CC) and aromatase inhibitors (letrozole, anastrozole, exemestane) are often used in patients with OAT and idiopathic infertility. This procedure is controversial and is called “empirical treatment”. CC, by influencing the

estrogen receptor in the hypothalamus and pituitary gland, increases the synthesis of LH and FSH, which causes an increase in testosterone synthesis and is supposed to improve spermatogenesis. Aromatase inhibitors reduce the peripheral aromatization of testosterone to estradiol (adipose tissue), eliminate the inhibitory effect of estradiol on the hypothalamic-pituitary axis and increase luteinizing hormone (LH) and FSH levels. They are used in patients with a reduced testosterone/estradiol ratio (overweight and obesity) and functional hypogonadotropic hypogonadism, which often coexists with spermatogenesis disorders.

In the meta-analysis by Huijben et al. (*Andrology*. 2023, 11, 987–996), the efficacy of CC in the treatment of male fertility disorders was assessed. The analysis of a total of 18 studies (731 patients) showed a beneficial effect of CC on sperm concentrations (an average of 8.4 million), sperm motility (an average increase of 8.1%), but no effect on morphology was observed. Analysis of data from 10 studies showed a 17% pregnancy rate. Therefore, the effectiveness of CC is lower than that of assisted reproductive techniques in terms of pregnancy rate, but the patient groups were heterogeneous and relatively small. The dose of CC should be individually adjusted so that total testosterone concentrations do not exceed 550–600 mg/dl, because higher concentrations secondarily inhibit spermatogenesis. The effectiveness of aromatase inhibitors in patients with fertility disorders was assessed in the meta-analysis by Guo et al. (*Andrology*. 2022, 10, 894–909). Only 10 clinical studies (666 patients) were analyzed and the effect of anastrozole or letrozole on semen parameters was assessed. A small (statistically insignificant) improvement in semen parameters (motility, density and morphology) was demonstrated, and this effect was significantly smaller than CC or human chorionic gonadotropin (hCG). These results question previous observations of the effectiveness of aromatase inhibitors in men with idiopathic infertility and OAT. At present, the European Academy of Andrology (EAA) and the European Association of Urology (EAU) do not recommend the routine use of SERMs and aromatase inhibitors in patients with OAT and idiopathic infertility. In Poland, these drugs are not registered for therapy in men, but, similarly to the USA, they are commonly recommended for patients with spermatogenesis disorders.

The effectiveness of SERMs in men with hypogonadism and obesity was assessed in the meta-analysis by Tienforti et al. (*Andrology*. 2023, 11, 1067–1076). 7 studies and a total of 292 obese men treated with CC or enclomiphene for up to 4 months were analyzed. A significant increase in testosterone concentration was demonstrated in both groups, especially significant in men with the highest obesity. The EAA does not recommend the routine use of SERMs in patients with functional hypogonadism, and treatment must be preceded by lifestyle modification and weight loss.

Ewa Rajpert-De Meyts

## TESTICULAR DYSGENESIS SYNDROME: RE-EVALUATION TWO DECADES AFTER THE INITIAL CONCEPT

Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Copenhagen, Denmark  
e-mail: ewa.rajpert-de.meyts@regionh.dk

The concept of a testicular dysgenesis syndrome (TDS) was built on a combination of biological and epidemiological evidence suggesting that several disorders of the male reproductive system can be pathogenetically linked to an impairment of early development of the testis (Skakkebaek et al.: *Hum Reprod.* 2001, 6, 972–978). The original concept proposed that TDS comprised four main phenotypes: two manifested at birth or infancy – cryptorchidism and hypospadias, and two occurring in young adult men – testicular germ cell tumours (TGCT) derived from germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS), and some types of male infertility, usually associated with reduced semen quality and decreased testis size. The TDS concept met some resistance. Some critics confused TDS with broader and often more severe disorders of sexual development (DSD), with which TDS partly overlaps. The main difference is that the DSD phenotypes are caused by inherited genetic defects, while TDS is predominantly linked to adverse environmental and lifestyle factors (Jørgensen et al.: *Sem Cell Dev Biol.* 2015, 45, 124–137). Some critics had difficulty understanding that testicular cancer that occurs in adults can be a developmental disorder, despite the existing biological evidence of dysgenetic changes and immature cell types in the testis tissue of adult patients, and gonocyte-like characteristics of GCNIS cells (Rajpert-De Meyts et al.: *Lancet.* 2016, 387, 1762–1774).

Over the years TDS concept evolved somewhat and was extended to include also milder symptoms; reduced anogenital distance and decreased function of Leydig cells with low testosterone levels in adulthood. The epidemiological evidence showed that the TDS components were risk factors for each other, and their incidence was often – but not always – temporarily and geographically linked, with rapidly changing trends (Skakkebaek et al.: *Physiol Rev.* 2016, 96, 55–97). Later studies demonstrated that the aetiology of TDS is multifactorial and predominantly environmental, however, polygenic predisposition and epigenetic modulation are also important (Rajpert-De Meyts et al.: *In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2023; PMID: 25905224).*

Weronika Ratajczak<sup>1</sup>, Karolina Skonieczna-Żydecka<sup>2</sup>, Olimpia Sipak<sup>3</sup>, Anna Lubkowska<sup>1</sup>, Maria Laszczyńska<sup>4</sup>

## ENTEROTYPES OF THE GUT MICROBIOME IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

<sup>1</sup>Department of Functional Diagnostics and Physical Medicine, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University, Szczecin; <sup>2</sup>Department of Biochemical Science, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical

University, Szczecin; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University, Szczecin; <sup>4</sup>Department of Nursing, Institute of Nursing and Emergency Medicine, State Academy of Applied Sciences, Koszalin  
e-mail: weronika.ratajczak@pum.edu.pl

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common, chronic and progressive urological disorder of ageing men. Histologically, BPH is characterised by proliferation of prostate stromal cells leading to enlargement of the gland in its transitional zone, which is clinically manifested as lower urinary tract symptoms (LUTS) (Chughtai et al.: *Nat Rev Dis Prim.* 2016, 2:16031).

The prevalence of BPH is increasing very rapidly worldwide. As reported in an inter-centre systematic analysis based on data collected from 2000 to 2019 in 204 countries, there were 94 million confirmed cases of BPH (in men aged ≥ 40 years) worldwide in 2019, compared with 51.1 million cases in 2000. Statistical data suggests that the prevalence of BPH will continue to increase in the near future due to the increasing life expectancy of men (Awedew et al.: *Lancet Heal Longev.* 2022, 3:e, 754–776). The mechanism on which the development of BPH depends has not been clearly described, but it is known that the process is multifactorial. The main risk factor for BPH is a man's age. Other risk factors include genetic predisposition and modifiable factors such as: metabolic syndrome and its components, obesity, dyslipidaemia, type 2 diabetes and arterial hypertension. In addition, chronic inflammation – caused by microbial, bacterial or viral factors, hormonal changes, MetS, bowel disease and an autoimmune response, contributes to the initiation of pathological changes in the prostate and thus to benign hyperplasia. Recently, there has been increasing research into the composition and function of the gut microbiota and its impact on the development of prostate disease: BPH (Russo et al.: *Int J Impot Res* 2023, 4, 350–355) and prostate cancer (PCa) (Golombos et al.: *Urology.* 2018, 111, 122–128). Moreover the term 'gut-prostate axis' has been proposed. The exact mechanism by which the gut microbiome affects the prostate is not fully understood. However, it is very likely that the dysbiosis of the gut affects the prostate indirectly by causing systemic chronic inflammation. The gut microbiota is a dynamic system that changes according to e.g. health status, dietary habits or medications taken. Changes in the composition and function of the microbiota ('dysbiosis') can have secondary effects on health, including the creation of an inflammatory environment. Importantly, the composition of the gut microbiota varies between individuals and is individually specific. It is therefore useful for analysis to systematise bacteria into stable groups with similar characteristics – enterotypes.

The main aim of our study was to assess the profile and differences in the composition of the gut microbiota. This study is the first attempt to identify enterotypes in men with and without BPH. We assessed the similarities of microbiological features and diversity of



fecal microbiota in healthy subjects (control group) and patients with BPH (study group). We found no significant differences in alpha diversity between men in both study groups. However, in the case of beta diversity analysis, the difference between groups was confirmed to be significant (Permanov test: F value = 2.656, p value = 0.001). Based on the analysis of 16S sRNAs from the gut microbiota of healthy men and BPH patients, we defined 4 bacterial enterotypes in the studied male population. Two of the specific enterotypes seem to be associated with BPH. Among all the men studied, enterotype 1 was the most common. The second most common type in BPH patients was enterotype 3. Our study suggests the possibility of using microbiota screening as a tool to assess the likelihood of developing BPH.

*Aleksandra Robacha*

### **WHAT'S NEW IN IDENTITY DISORDERS**

Independent Public Health Care Center, Mental Health and Intercourse Pathology Clinic, Łódź  
e-mail: am\_robacha@poczta.onet.pl

Gender non-conformity has been generating debate for years regarding the question of how it should be treated and defined and thus how to deal with the process of possible transition. Opponents of a strictly medical approach to the phenomenon believe that it is a trait and not a condition of a person and therefore should not be seen as an abnormality = disorder, but another norm. Nevertheless, it is included in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, and in many patients during the medical transition process, as well as for the rest of their lives, it requires pharmacotherapy.

Currently, there are clashing views between specialists recommending affirmative therapy, de facto proposing 'hormone therapy on demand' and those, with a more conservative approach to therapy, maintaining the need to confirm the diagnosis before deciding on pharmacotherapy. The most controversial issue is the management of the growing phenomenon of gender non-conformity in children. The material presented here is a commentary by a doctor, a specialist sexologist, with more than 35 years of clinical experience in this issue.

*Iwona Rotter*

### **MEN AND AGING – HOW TO PREVENT SARCOPENIA?**

Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical in Szczecin  
e-mail: iwona.rotter@pum.edu.pl

According to the position of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), sarcopenia

is a progressive, generalized disease of skeletal muscles (muscle failure) associated with the loss of skeletal muscle mass and function, which is associated with an increased likelihood of adverse events, including falls, fractures, physical disability and mortality (Cruz-Jentoft et al.: *Age Ageing*. 2010, 39(4), 412–423). It is emphasized that it is not age, but the loss of muscle strength that is the main criterion for diagnosing sarcopenia. After the age of 50, the loss of muscle mass accelerates, this process is more intense in men. The development of sarcopenia is influenced by factors related to the aging of the body, including oxidative stress, hormonal disorders, and multiple diseases. This disease often coexists with chronic diseases such as hypertension, obesity or type 2 diabetes. In men, unlike women, prediabetes is already a risk factor for the development of sarcopenia (Kaga et al.: *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022, 13(6), 2835–2842). In prevention, regular physical activity is necessary, including resistance training, which contributes to the increase in muscle protein synthesis, as well as a diet rich in leucine. In therapeutic treatment, in addition to kinesiotherapy and an appropriate diet, the administration of vitamin D, E, magnesium, calcium, selenium, omega-3 acids, as well as treatment with testosterone or androgen receptor modulators with anabolic effects should be considered.

*Aleksandra Ryl<sup>1</sup>, Alina Jurewicz<sup>2</sup>, Andrzej Bohatyrewicz<sup>3</sup>, Iwona Rotter<sup>1</sup>*

### **CONCENTRATIONS OF TRACE ELEMENTS IN SERUM AND BONE TISSUE OF MEN: IMPLICATIONS FOR ERECTILE DYSFUNCTION**

<sup>1</sup>Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University in Szczecin; <sup>2</sup>Department of Specialized Nursing, Faculty of Health Sciences, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>3</sup>Department of Orthopaedics, Faculty of Health Sciences, Traumatology and Orthopaedic Oncology, Pomeranian Medical University in Szczecin  
e-mail: aleksandra.ryl@pum.edu.pl

Erectile dysfunction (ED) is a complex health problem that can have many causes. One of the potential factors contributing to the development of erectile dysfunction is a disturbance in the balance of trace elements in the body. Trace elements, such as zinc (Zn), copper (Cu), iron (Fe), chromium (Cr), magnesium (Mg), and manganese (Mn), play a key role in many processes occurring in the human body. Studies indicate that both deficiency and excess of these elements can lead to damage to blood vessels, including the arteries of the penis, which in turn can contribute to erectile dysfunction. The aim of this study was to examine the relationship between the concentration of trace elements in blood serum and bone tissue, and the occurrence of erectile dysfunction in men.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 152 men. Participants completed a questionnaire regarding their demographic data and the International

Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire. In addition, venous blood samples were collected. In blood samples, the concentration of total testosterone (TT), estradiol (E2), sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), and insulin (I) was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The concentration of trace elements in blood serum was determined using inductively coupled plasma emission spectrometry.

The results of the study showed that there is a relationship between the concentration of bioactive testosterone (bioT) and the concentration of Cu in both men with and without erectile dysfunction. In both groups, a relationship was observed between the concentration of bioactive testosterone and the concentration of Cr. In men with erectile dysfunction, an additional relationship was found between the concentration of bioT and the concentration of Zn, between the concentration of TT and the concentration of Mn, between the concentration of FT and the concentration of Zn, and between the concentration of E2 and the concentration of Cr. In the group of men without erectile dysfunction, a relationship was observed between the concentration of free testosterone (FT) and the concentration of Cr, and between the concentration of E2 and the concentration of Mg. Analysis of the concentration of elements in bone tissue showed that in men with erectile dysfunction, there is a relationship between the concentration of FT and the concentration of Mg and Mn, and between the concentration of bioT and the concentration of Mg, Mn, and Zn. In men without erectile dysfunction, a relationship was observed between the concentration of FT and the concentration of Cu.

The results of the study suggest that both deficiency and excess of trace elements can have a significant impact on the occurrence of erectile dysfunction. Further research is needed to fully understand the mechanisms underlying these relationships. The results of the study open up new perspectives for the development of new methods of treating erectile dysfunction, based on the optimization of trace element levels in the body.

*Ireneusz M. Salata*

### **MANAGEMENT OF ANDROLOGICAL PATIENTS WITH COEXISTING ENDOCRINE DISORDERS**

Medical Centre Multi-Med Plus in Lodz, Poland; Klinika Bocian Fertility Clinic, Gynecology and Obstetrics  
e-mail: ireneusz.salata@onet.pl

Undisturbed hormonal balance has a significant impact on the proper functioning of our entire body. It depends on the proper hormonal balance of the hypothalamus–pituitary–testis axis and other endocrine glands. Hormonal dysfunction is one of the most common reasons for a visit to an andrologist – as defined by a specialist in the diagnosis and treatment of male reproductive system

disorders. An andrological patient is a man reporting problems with fertility disorders, decreased libido, erectile and ejaculation disorders, decreased muscle strength, symptoms of andropause, gynecomastia, and changes in the penis, scrotum, testicles, and male-pattern hair. Reported by patients disorders: libido, erection, ejaculation and fertility may be a prodromal symptoms of early and advanced hormonal changes of various endocrine glands (hypothalamus, pituitary, thyroid, adrenal glands and pancreas). The treatment of endocrine disorders consists of the patient's medical history, family history and assessment of lifestyle, nutrition, medications, stimulants and physical examination of the patient along with urological consultation. Low libido, erectile dysfunction or ejaculation disorders are often common to many endocrine diseases. Diagnostics of disorders should include basic hormonal tests luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, thyroid-stimulating hormone; testosterone, estradiol, and glucose and insulin, as well as ultrasound of the testes, prostate, and breasts. In the case of significant changes in hormonal tests, consultation and cooperation between an andrologist and an endocrinologist is necessary.

*Monika Skrzypiec-Spring<sup>1</sup>, Julia Rozmus<sup>1</sup>,  
Gina Abu Faraj<sup>1</sup>, Kinga Brawańska-Maśluch<sup>1</sup>,  
Krzysztof Kujawa<sup>2</sup>, Adam Szela<sup>1</sup>*

### **CHARACTERISTICS OF ANABOLIC-ANDROGENIC STEROID ABUSE BASED ON CASE ANALYSIS FROM A 50-YEAR PERIOD**

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Wrocław Medical University;

<sup>2</sup>Statistical Analysis Centre, Wrocław Medical University  
e-mail: monika.skrzypiec-spring@umw.edu.pl

The illegal anabolic-androgenic steroids (AAS) is a significant life style factor in male infertility. The aim of our study was to analyze clinical cases resulting from their use for their frequency, geographical location, dynamics, substances used, the age and gender of their users and the type of clinical complications. Publications were obtained by searching PubMed for: anabolic-androgenic steroids and clinical case. Publications from 1973–2022 were qualified for the analysis.

The total number of 397 cases was analyzed. The increasing trend in the number of clinical cases resulting from the use of AAS and in the number of substances used simultaneously were observed. In Asia, growth was observed especially in the last decade, and in Europe and the United States in the previous decades. Among all people using anabolic-androgenic steroids included in the case reports, as well as when divided into continents and decades, men predominated and the median of the age of AAS users amounted to 30 years. The share of women in Asia was much higher than in Europe and North America. Additionally, a reduction in the share

of women was observed from 34% to 4%. In all time intervals, clinical cases related to the use of testosterone predominated. A gradual reduction in the percentage of methandienone, oxymetholone and fluoxymesterone and an increase in the percentage of nandrolone has been observed. For the last 20 years the most frequently used AAS were: testosterone, nandrolone, stanozolol, methandienone, trenbolone and methenolone. Cardiological side effects predominated in each period and there was an increasing trend in their number, with most common myocardial infarctions and hypertrophic cardiomyopathy. The next most numerous adverse events concerned psychiatric, endocrinological, hepatological and oncological problems. We demonstrated the possibility of a relationship between the use of testosterone and endocrine complications and methylstenbolone and hepatological complications. Other possible relationships included: androstenedione and andrological complications, nandrolone and cardiological complications, testosterone and dermatological complications, danazol and hematological complications, methandienone and hemorrhagic complications, oxymetholone and testosterone and hepatological complications, methylstenbolone and stanazol and nephrological complications, dehydroepiandrosterone and neurological complications, methyltestosterone and oncological complications, stanazol and orthopedic complications, dehydroepiandrosterone and methandienone and psychiatric complications, fluoxymesterone and testosterone and thromboembolic complications. The phenomena we have observed regarding the use of anabolic-androgenic steroids constitute as a serious problem which may limit social and professional functioning of AAS users, may significantly affect their reproductive health and serves as a challenge for reproductive medicine.

Jolanta Słowikowska-Hilczler

### **NATURAL HISTORY, RISK FACTORS AND CLINICAL FEATURES OF HYPOGONADISM IN MEN OVER 40 - EUROPEAN MALE AGEING STUDY RESULTS**

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

European Male Aging Study (EMAS) was conducted in the years 2002–2009 on the largest group of men aged 40–79 (3369 participants) from 8 European countries, among them Poland. It has been demonstrated, that total serum testosterone (T) concentration decreases from the age of 40 – 0.4%/ year, while free T – 1.3%/ year (Wu et al.: *N Engl J Med.* 2010, 363, 123–135). Tajar et al. (*J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 954, 1810–1818) divided the examined men into eugonadal (T ≥ 10.5 nmol/L and luteinizing hormone [LH] < 9.4 IU/L), with secondary, hypergonadotropic hypogonadism (T < 10.5

nmol/L and LH > 9.4 IU/L), primary, hypergonadotropic hypogonadism (T < 10.5 nmol/L and LH ≥ 9.4 IU/L) and with a compensated hypogonadism showing a trend of T decrease by increased LH secretion (T ≥ 10.5 nmol/L and LH ≥ 9.4 IU/L), which can be a transitional state in the development of primary hypogonadism. Among the men examined in the EMAS program, secondary, primary and compensated hypogonadism occurred with a frequency of 11.8%, 2% and 9.5%, respectively. Of the many symptoms associated with aging, only 3 associated with sexual functions (erectile dysfunction, lack of morning erections and a lower frequency of sexual fantasies) showed a statistically significant relationship with the serum T concentration. When taking into account the concentration of T < 11 nmol/L and at least 3 symptoms from the category of sexual disorders, the incidence of hypogonadism in men between 40 and 79 years of age was 2.1%, with the percentage growth during advanced age: 40–49 – 0.1%, 50–59 – 0.6%, 60–69 – 3.2%, 70–79 – 5.1%.

It was also found that secondary hypogonadism in 43% of men disappeared during 4 years of observation after reducing the weight of the body and the waist circumference. This phenomenon was more common in younger men (< 60 years). This type of hypogonadism was therefore considered potentially reversible (functional). In turn, the risk factors of hypergonadotropic hypogonadism are mainly age > 70 years and chronic diseases (Ahern et al.: *Clin Endocrinol.* 2016, 85, 891–901).

EMAS also revealed that men with hypogonadism have 5-times higher general mortality compared to eugonadal men. However, the level of T < 8 nmol/L, not taking into account symptoms, is associated with 2 times, and the presence of 3 sexual symptoms, without taking into account T level, with 3 times higher general mortality and mortality depending on cardiovascular disease and cancer (Pye et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99, 1357–1366; Antonio i wsp.: *Age Ageing.* 2022, 51, 1–9).

Przemysław Soczomski<sup>1</sup>, Joanna Jurewicz<sup>2</sup>,  
Wojciech Hanke<sup>3</sup>, Bartosz Wielgomas<sup>4</sup>,  
Katarzyna Marchlewska<sup>1</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczler<sup>1</sup>,  
Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>1</sup>

### **DOES THE ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO PYRETHROIDS HAVE IMPACT ON THE SEMEN PARAMETERS IN YOUNG MEN?**

<sup>1</sup>Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Łódź, <sup>2</sup>Department of Chemical Safety, Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź; <sup>3</sup>Department of Environmental Epidemiology, Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź; <sup>4</sup>Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk  
e-mail: p.soczomski@gmail.com

There are publications suggesting a negative impact of pyrethroid exposure on male genitourinary system, but the data regarding general population, with no



work-related exposure to insecticides, are scarce. The aim of this research was to assess the impact of environmental exposure to pyrethroids on semen quality in young men from the general population.

The research was conducted in the years 2016–2018. There were 288 participants, 18–33 y.o. On the visit day, each participant provided a morning urine sample and a semen sample. Moreover, the participant underwent a physical examination and answered questionnaires regarding demographic and medical data. The pyrethroid metabolites in urine (3-phenoxybenzoic acid – 3-PBA; cis (2,2-Dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanoic acid – cis-DCCA; trans(2,2-Dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanoic acid – trans-DCCA; 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid – DBCA) were analyzed using gas chromatography with mass spectrometry. The limit of detection (LOD) was 0.1 ng/mL for all the metabolites. Semen examination was performed using World Health Organization (WHO) 2010 guidelines. Additionally, sperm DNA fragmentation with sperm chromatin dispersion (SCD) test and hyaluronic acid binding with hyaluronan binding assay (HBA), were assessed. After analyzing data from questionnaires, physical examination and semen examination, we excluded 36 men from further analysis. These participants had factors with a known negative impact on semen (orchitis, genitourinary tract infection, cryptorchidism, hypogonadotropic hypogonadism, gonadotoxic treatment, 3<sup>rd</sup> degree varicocele, leucocytospermia). Final analysis was conducted on 252 patients. Statistical analysis was performed using R statistical software. To assess the impact of exposure to pyrethroids on semen quality, a robust multivariate linear regression model was used. The model was adjusted with the following confounding factors: age, BMI, smoking, alcohol intake. Additionally, the analysis regarding semen volume, sperm concentration and total sperm count was adjusted for sexual abstinence and the analysis of sperm motility, vitality and HBA were adjusted for time from ejaculation to semen analysis. The variables describing the exposure were analyzed as continuous and categorized.

Median age of the participants was 23 years, 70% of them had normal BMI, 80% did not smoke and 93% were physically active. Almost 90% of the participants admitted drinking alcohol more than once a month and 56% used various medications during 3 months before the exam. Detection rate of pyrethroid metabolites ranged from 33% (DBCA) to 75% (trans-DCCA). Adjusted for specific weight, geometric mean concentrations of metabolites ranged from 0.13 ng/mL (cis-DCCA, DBCA) to 0.29 ng/mL (trans-DCCA). Because of significant rate of concentrations below LOD for cis-DCCA and DBCA, categorization into  $\geq$  LOD and  $<$  LOD was performed. In case of 3-PBA and trans-DCCA, the data were categorized into quartiles.

Only semen volume was negatively associated with 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> quartiles of exposure to trans-DCCA and

concentrations of cis-DCCA  $\geq$  LOD. This relationship was not confirmed when exposure variables were treated as continuous. No associations were found between pyrethroid exposure and advanced semen tests. Results suggest that young men from the general population are environmentally exposed to pyrethroids. This exposure had no significant impact on semen quality.

Funding: National Science Centre, (no 2014/13/B/NZ7/02223), Medical University of Lodz (Statute no. 503/1-089-03/503-11-001)

Piotr Paweł Świniarski

### **ERECTILE DYSFUNCTION – MULTIDISCIPLINARY APPROACH**

MENVITA – Andrology and Sexual Health Centre, Warsaw, Department of Urology and Andrology, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń  
e-mail: piotr.swiniarski@hotmail.com

Sexual health is a very important component of every person's health. The quality of sexual health largely depends on the efficiency of erectile function and the degree of severity of erectile dysfunction (ED). The mechanism of erection is a vascular phenomenon dependent on many factors: blood vessels (arteries providing increased blood flow and veins responsible for the veno-occlusive mechanism), nerves responsible for conducting signals controlling the work of the smooth muscle of arteries and corpora cavernosa, hormones regulating libido and the mechanism of erection. These three basic elements are influenced by a very wide range of factors: mental state and mental illnesses, stress, fatigue, relationship with the partner, comorbidities, medications, stimulants, past surgeries and injuries, congenital and acquired anatomical defects, body weight, etc. Most often, the cause of erectile dysfunction is not a single one, but consists of at least several factors, which are a mix of organic and psychogenic causes. Due to such a wide range of potential causes of erectile dysfunction, cooperation of a multidisciplinary group of specialists in individual fields of medicine is necessary, including:

- Andrologist – with the broadest knowledge of the functioning and diseases of the male reproductive system, including sexual disorders and erectile dysfunction;
- Urologist – with knowledge and experience in diseases of the genitourinary system, as well as urogenital surgery;
- Sexologist – this field is dealt with by both psychiatrists and psychologists/psychotherapists who are able to diagnose and conduct therapy, among others: depressive disorders, primary and secondary psychogenic causes of ED;
- Cardiologist – causes of ED and cardiovascular diseases such as myocardial infarction, stroke or acute coronary syndrome are two sides of the same coin because they share practically the same risk factors;

- Endocrinologist – hormonal causes, hypogonadism and androgen disorders, especially those related to testosterone levels, are possible sources of erectile dysfunction;
- Diabetologist – untreated or improperly treated diseases such as diabetes and pre-diabetes significantly and often irreversibly destroy erectile mechanisms;
- Neurologist – neurogenic causes of ED in the context of neurological diseases and injuries, especially of the genitals, pelvis and spinal cord, may constitute a large percentage of patients with sexual dysfunctions;
- Dietician – health and body weight significantly depend on the type, quality and quantity of meals consumed, and nutritional medicine is probably the most underestimated method of real treatment of patients among doctors;
- Physiotherapist – mastering and controlling the pelvic floor muscles, the bulbospongiosus and ischiocavernosus muscles can positively support the efficiency of the erectile function in many patients;
- Personal trainer/rehabilitator – physical activity is a medicine, Hippocrates already knew that. A professional approach to regaining or developing physical fitness and its positive impact on overall health cannot be overestimated.

*Renata Walczak-Jędrzejowska*

### **“OPTIMAL” SEMEN QUALITY – DOES IT MEAN ANYTHING?**

Department of Reproductive Endocrinology and Andrology, and Fertility Endocrinology Clinic, Medical University of Lodz  
e-mail: renata.walczak-jedrzejowska@umed.lodz.pl

A basic semen analysis is the first step in diagnosis a man from an infertile couple. Performed in reference laboratories according to standardized procedures, it can provide significant information about semen quality and the severity of male infertility, guiding further diagnostic steps to identify the cause of impaired fertility. The interpretation of semen analysis results is based on reference values presented in successively published editions of the World Health Organization (WHO) manuals. In the current 6<sup>th</sup> edition of this manual, these values are based on the 5<sup>th</sup> percentile of semen analysis results obtained from over 3500 fertile men (WHO: Geneva, 2021). It should be noted that WHO reference values do not represent high/optimal levels that increase the chances of conception within a given time but are rather based on minimum values (5<sup>th</sup> percentile) that still allow for natural conception.

Classic studies on groups of fertile men (Bonde et al.: *The Lancet*. 1998, 352, 1172–1177; Slama et al.: *Hum Reprod*. 2002, 2, 503–515) or on populations of both fertile and infertile men (Guzick et al.: *NEJM*. 2001, 345, 1388–1393), and more recent study on populations of men from infertile couples (Keihani et al.: *Hum*

*Reprod*. 2021, 8, 2121–2133) clearly indicate that the biological thresholds for individual semen parameters, beyond which the chance of achieving pregnancy does not increase, are higher than those indicated by WHO. However, higher values of individual semen parameters (even above these optimal values) do not guarantee fertility, and lower values (even below WHO reference values) do not exclude the chance of pregnancy, which indicates the limited prognostic value of the test. Thus, although optimal semen values increase the chances of quickly achieving pregnancy, they do not allow for a precise prediction of the time to conception and live birth.

Male fertility is the result of many factors that influence sperm quality and function. A single semen parameter, such as concentration or motility, does not provide a full picture of the sperm's ability to fertilize. Furthermore, the fertility of the couple also depends on the woman's health, lifestyle, or the age of both partners. It seems that the use of multivariate models (Jędrzejczak et al.: *Int J Androl*. 2007, 31, 499–507; Santi et al.: *Andrology*. 2022, 11, 143–154; Lotti et al.: *Andrology*. 2024, 12(2), OC01, 34), or advanced statistical methods based on data mining and machine learning, simultaneously analyzing different semen parameters and other predictors, such as the partner's age or additional semi-nological tests (Romero Herrera et al.: *Andrology*. 2020, 9, 577–587; Peng et al.: *Reprod Biol Endocrinol*. 2023, 21 (1), 26) can significantly aid in the diagnosis of male fertility disorders, guide clinical decision-making regarding potential treatments, and increase the ability to more accurately predict the chances of achieving pregnancy both naturally and through assisted reproductive technologies.

*Jan Karol Wolski*

### **ALMA-DUO – A NEW QUALITY IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION**

Vila Med, Warsaw  
e-mail: jkwolski@op.pl

According to the guidelines of the European Association of Urology (EAU Guidelines, 2024), erectile dysfunction (ED) is defined as a persistent inability to achieve and maintain an erection sufficient to achieve satisfactory sexual performance. ED affects 50% of the population. Epidemiological data show a steady increase in the number of patients. It is predicted that by 2025, 322 million men will fall ill. Erectile dysfunction is associated with many risk factors, including age, diabetes, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease, obesity, metabolic syndrome (MetS), hyperhomocysteinemia, lack of exercise, smoking, and drug use. In the pathophysiology of ED, arterial damage is prioritized, as the efficiency of vascular endothelial function plays a key role

in the mechanism of erection. ED therapy includes lifestyle changes, cessation of stimulant use, weight reduction, treatment of concomitant diseases and pharmacotherapy, which uses the mechanism of erection known since the 1990s and the key role of nitric oxide (NO). Therefore, in the first line of treatment, these are phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors, an enzyme that is responsible for the breakdown of cGMP in the corpora cavernosa and causes the penile relaxation phase. PDE-5 inhibitors strengthen or enable an erection, but stimulation is a prerequisite. An erection is triggered by nitric oxide (NO), which is produced in the nerve endings of NANC (non-noradrenergic, non-cholinergic) and in the endothelium of arterial vessels. In the case of damage to penile arterioles caused by diseases such as diabetes or atherosclerosis, drugs of this type do not show the expected effectiveness. Low-intensity shock wave therapy (Li-SWT) is a promising option in the treatment of ED. It has been present in the Standards of Management (EAU Guidelines, 2024) for years. It uses the known mechanism of neoangiogenesis in tissues subjected to shock-wave, which results in the appearance of new vascular endothelium and a significant increase in NO synthesis. The treatment protocol includes 6 sessions of 300 pulses per procedure, in 5 penile sites (3 x per shaft + corpora cavernosa branches). The optimal scheme is 2 sessions x week, so the therapy is completed in 3 weeks and is not time-inconvenient for the patient. The procedure itself is painless. According to clinical trials and over 3 years of observations presented in the literature, the effectiveness of the procedure is observed up to 24 months after the end of therapy. After this time, it can be repeated with good results. Lower effectiveness is noted in advanced atherosclerosis of blood vessels. Contraindications include coagulation disorders, inflammation of the skin and tissues, and cancer of the penis, testicles and prostate. Treatment of ED using the Alma Duo system began at the Vila Med center in 2024. The first results are promising. Patients report an improvement in the quality of erections and the appearance of morning erections. The device is used together with the gynaecologist, because the Alma Duo registration includes use in women diagnosed with vulvodynia, dyspareunia and chronic pelvic pain syndrome (CPPS).

Jan Karol Wolski

### EFFECTIVENESS OF M-TESE BIOPSY IN SPERM COLLECTION IN PATIENTS WITH KLINEFELTER SYNDROME

Fertility Clinic nOvum, Warsaw  
e-mail: jkwolski@op.pl

In 1942, Klinefelter, Reifenstein and Albright published a report describing infertile men with morphological features (eunuchoidism, microorchidism, gynecomastia)

and with azoospermia, elevated gonadotropin levels, and hyalinized testicular tissue. The genetic explanation for this disease was described by Jacobs and Strong in 1959, showing an extra X chromosome in the karyotype. Klinefelter syndrome (KS) is the most common genetic cause of male infertility. An additional feature of KS is hypogonadism. Testosterone therapy corrects the symptoms of androgen deficiency, but does not have a positive effect on fertility. Since the first successful acquisition of testicular sperm from a patient with KS and non-mosaic karyotype (Tournaye et al.: *Hum Reprod.* 1996, 11(1), 127–132) and the recording of the first pregnancy using *in vitro* fertilization (IVF) after testicular biopsy TESE (testicular sperm extraction) in KS (Palermo et al.: *N Engl J Med.* 1998, 338(9), 588–590), this group of men is no longer excluded from procreation. The existence of focal spermatogenesis in patients with KS allow to obtain sperm cells from gonadal tissue biopsy. The efficiency of this process is between 40% and 60% (Corona et al.: *Hum Reprod Update.* 2019, 25, 733–757; Sá et al.: *Genes (Basel).* 2023, 14(3), 647). Preference is given to young patients – from 15 y.o. to early adulthood, when Leydig cell function is best and degenerative changes are not advanced (Rohayem et al.: *Andrology.* 2015, 3(5), 868–875; Van Saen et al.: *Hum Reprod.* 2018, 33(6), 1009–1022).

In the period 2018–2024, 397 biopsies were performed at the nOvum Medical Clinic using the m-TESE (microsurgical/microdissection testicular sperm extraction) operating microscope as part of the diagnostics of patients with azoospermia. The m-TESE procedure has the highest efficiency of obtaining sperm retrieval rate (SSR) in nonobstructive azoospermia (NOA) and is recommended as first choice method according to the guidelines of European Association of Urology (EAU Guidelines, 2024). In a non-homogeneous group of patients with KS, 46/397 (11.6%) microscopic testicular biopsies were performed at that time: 43 as the first biopsy, 3 as the second biopsy. Karyotypes: 37 – 47,XXY; 4 variants – 47,XY,del(X)(p22.1); 47,XXY,9qh,-21ps+; 47,XX, idic(Y)(q11.23); 47,XXY, inv(10)(p14q11.2) and 2 – mosaicism 47,XXY [number of cells: 4]/46,XY [46]; 47,XXY [23]/46,XX [9]. Six mutations in the *CFTR* (cystic fibrosis) gene: (2) p.Phe508/-; (2) IVS8-5T/-; (1) IVS8-5T+(TG)11; (1) IVS8-(TG)13(T)5/- . Age of KS patients at the time of m-TESE: 10 – group of adolescents for fertility protection (15–19 y.o.); 3 y.o. a group of young adults without reproductive activities at this time (22, 22, 27 y.o.); 30 y.o. group of adults in the process of procreation: 31 biopsies in 28 patients 47,XXY + variants (25–41 y.o.) + 2 – mosaicism (27, 31 y.o.). To date, no definitive predictors of a positive sperm retrieval result prior to TESE/m-TESE have been identified. There is also a lack of clear data and evidence on the benefits of pharmacological therapy before m-TESE (EAU Guidelines, 2024). On the other hand, normal testosterone levels have been shown to favor SSRs (Caroppo et al.: *J Clin Med.* 2021, 10(23),



5538). All patients before m-TESE were treated with therapies aimed at correcting abnormal hormone levels (elevated level of follicle-stimulating hormone [FSH], elevated level of luteinizing hormone [LH], reduced level of testosterone). The m-TESE biopsy procedure was performed in a one-day surgical system, under general anesthesia, with laryngeal mask ventilation, and antibiotic treatment. Access to the gonads with an incision in the line of the scrotal suture. 3 slices were taken from each gonad for cryopreservation and for histopathological testing with the assessment of spermatogenesis advancement (testicular biopsy score count according to Johnsen) (Johnsen: *Hormones*. 1970, 1(1), 2–25).

The course of procedures (anaesthesiological and surgical part) is uncomplicated. Postoperative complications – Clavien-Dindo grade I in < 10 patients. Sperm were found of 6 out of 46 biopsies (13%). Sperm collection by patient group: I. adolescents: 1/10 (10%); additionally, in the left testis germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS) was discovered, the patient underwent immediate orchidectomy – histopathologically diffuse GCNIS, R0, patient under active oncological observation; second adolescent patient with spermatozoa confirmed in previous needle biopsy, tissue subjected to cryopreservation, in m-TESE spermatogenesis was stopped at the stage of single spermatids; II. young adults without trying to get pregnant: 1/3 (33.3%); III. adults 47.XXY + variants – 4/28 (14.3%) in the first biopsy; 0/3 in the second biopsy; IV. mosaicism – 0/2. In group III: 3 patients with a favorable biopsy were enrolled in the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) procedure; 2 ICSI procedures were performed using sperm from biopsies, no pregnancy was obtained. No sperm were found in the testicular tissue in 1 patient after thawing, spermatozoa from a sperm bank was used for ICSI procedure with good effect. Due to use of m-TESE testicular biopsy, patients with Klinefelter syndrome and azoospermia have a chance to be included in ICSI procedure. The effectiveness of the biopsy is unsatisfactory and requires further analysis in terms of preparing patients with KS for the procedure.

*Gerhard van der Horst*

### **FORMULA ONE OF NATURE: SPERM BEHAVING LIKE RACE CAR DRIVERS**

Comparative Spermatology Laboratory, Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, Bellville, 7535, South Africa  
e-mail: gvdhorst7@gmail.com

Sperm motility is one of the most important criteria to measure the quality of a semen sample of any species (vertebrates and invertebrates) and great advances have been made in the quantitative assessment of sperm motility, particularly using CASA (computer aided sperm analysis). Moreover, CASA and other sperm motility assessment

break troughs such as sperm flagellar analysis have opened up new frontiers in the understanding of sperm swimming behaviour and how this relates to sperm functionality. In this context it is possible to accurately quantify sperm sub-populations for the percentages of rapid, medium slow moving sperm as well as different progressiveness categories including a host of kinematic parameters measuring aspects such as the velocity, linearity, straightness of individual sperm among others. Furthermore, sperm show different swimming behavioural patterns that typically refer to linear versus angular paths and sperm functional aspects such as hyperactivation which is related to fertilization outcome can accordingly be quantified. Surprisingly, little attention has been paid to the more detailed quantification of sperm motility patterns/tracks. Making use of the power of these new technologies, the aim of this investigation was to establish new insights in sperm behaviour, by deciphering detailed sperm track analysis, what it means and which applications it may have.

Sperm of several mammalian species (rams, bulls, goats, mice, monkeys, humans) were used after dilution in media that support motility but also in media that triggered hyperactivation. For sperm of each species motility was analyzed using negative phase contrast microscopy at frame rates from 50 to 169 fps in 10 µm deep Leja slides and sperm were tracked using cutting edge CASA and FAST (Flagellar and Sperm Tracking) analysis at low and high frame rates (50–169 fps) using the SCA 6.4 to 6.6 CASA software systems of MicropticSL. Several motility fields were captured and exported as avi files and then further analysed for detailed head centroid movement and for flagellar analysis. The software of these systems calculate amongst others sperm speeds of the entire track over one second. However, emphasis in this study was placed on the analysis of individual sperm track segments (either at 50 or 169 fps) in terms of their length and accordingly segmental sperm speeds. Of particular importance was the analysis of sperm speeds at the time of making a sharp angular change as during hyperactivation.

A surprising finding was that when sperm was about to change direction it tends to slow down, then at the point of maximum angular change they swim slowest and finally increase speed when moving linearly again (slow around corners and fast down the straights explaining the analogy with formula one drivers). Accordingly, it was almost as if sperm “perceived” before the time exactly the pattern and direction of their movement. This was particularly evident in starspin type hyperactivation where the sperm changes direction very rapidly. Firstly, it emphasizes that sperm hyperactivation is a highly coordinated process and certainly not a fast and erratic movement as earlier publications suggested. Secondly, it allows an explanation for how sperm “cope around corners”. If it was not for this, they would actually start to tumble possibly out of control or out of hyperactivation mode. The question is how do they do this? It first

needs to be explained that the track segmental analysis was based on head centroid movement but it is the sperm tail that provides the force and guidance. Yes, indeed flagellar analysis shows two important facets. When sperm swim along straight segments the flagellar wave is contained in a relatively narrow band but then during angular swimming it spreads out vastly and the tail beat then negotiates both movement around corners and along straights by a whiplash action of the very end of the tail. For our permutations it then appears valid

that we suggest the use of sperm head calculations since the tail is now “shaking” the head and that will translate in sperm tail-head synchrony. Some of these swimming behaviours may be further explained by application of the physics principles of curvature and torsion. Practical applications may be that sperm showing the best consistency in these swimming modes may be the best ones reaching the oocyte. This process must be immensely complex from a molecular perspective and truly reflects the secrets of the formula one of Nature.