



e-ISSN 2353-8791

ICV (2021) = 68,56

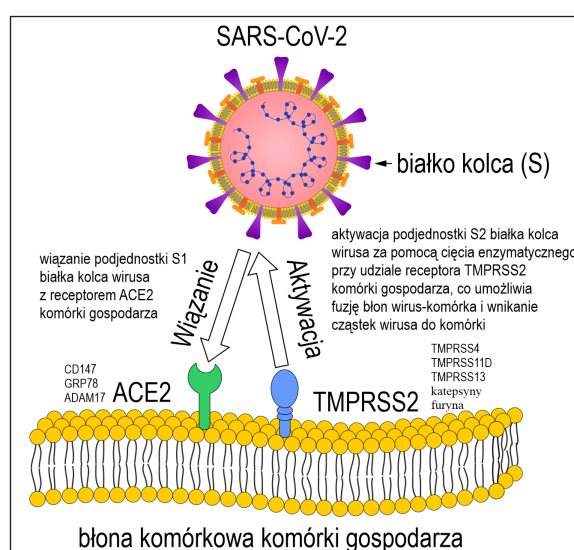
Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 10 • Numer 1 • Czerwiec 2023

Volumin 10 • Number 1 • June 2023

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Mechanizm molekularny zakażenia wirusem SARS-CoV-2

(Frączek i Kurpisz, *Postępy Andrologii Online*, 2023, doi: 10.26404/PAO_2353-8791.2023.01

Molecular mechanism of SARS-CoV-2 infection

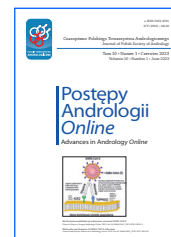
(Frączek and Kurpisz, *Advances in Andrology Online*, 2023, doi: 10.26404/PAO_2353-8791.2023.01



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

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

Zastępca redaktora naczelnego:

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

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

Sekretarz redakcji:

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

Skarbnik redakcji:

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

Członkowie komitetu redakcyjnego:

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

Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Korekta języka polskiego:

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Skład i łamanie:

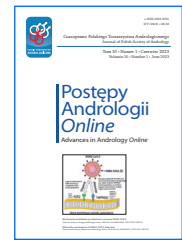
Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



SPIS TREŚCI

CONTENTS

Tom 10
Volumin 10
Strony 1–41
Pages 1–41
Czerwiec 2023
June 2023

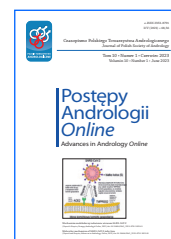
O czasopiśmie / About Journal	4
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Monika Frączek, Maciej Kurpisz</i> Infekcja i szczepionka przeciw SARS-CoV-2 – wpływ na zdrowie reprodukcyjne i układ płciowy męski SARS-CoV-2 infection and vaccination – influence on reproductive health and male genital tract	6
<i>Marika Freus, Agnieszka Kolasa</i> Finasteryd a płodność męska oraz jego międzypokoleniowe konsekwencje – przegląd literatury Finasteride and male fertility and its transgenerational consequences – a literature review	24
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	38



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



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

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

O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

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

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

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

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

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

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

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

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

Jolanta Słowikowska-Hilczer
wiceprzewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

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

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

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

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

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

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

Małgorzata Piasecka
Editor in chief

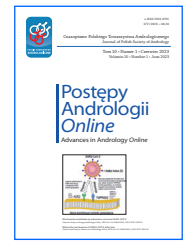
Jolanta Słowikowska-Hilczer
Vice-president
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



INFEKCJA I SZCZEPIONKA PRZECIWIW SARS-COV-2 – WPŁYW NA ZDROWIE REPRODUKCYJNE I UKŁAD PŁCIOWY MĘSKI

SARS-COV-2 INFECTION AND VACCINATION – INFLUENCE ON REPRODUCTIVE HEALTH AND MALE GENITAL TRACT

Monika Frączek ^{*}, Maciej Kurpisz ^{*}

Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk

*Autorzy do korespondencji: Monika Frączek, Maciej Kurpisz, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

tel. +48 61 65 79 231 (M.F.), +48 61 65 79 202 (M.K.)

e-mail: monika.fraczek@igcz.poznan.pl; maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl

Otrzymano/received: 27.04.2023 r. Zaakceptowano/accepted: 22.08.2023 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2023.01](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2023.01)



Monika Frączek – dr hab. n. med., absolwentka Oddziału Analityki Medycznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2018 r. profesor w Instytucie Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. Pierwszy autor i współautor 55 publikacji naukowych o zasięgu międzynarodowym (ponad 1180 cytowań). Kierownik i wykonawca w 11 projektach badawczych dotyczących biochemicznego, immunologicznego i molekularnego podłoża niepłodności męskiej, uwarunkowanej wpływem, zarówno czynników środowiskowych, jak i genetycznych. Laureatka nagród za oryginalne prace badawcze przyznane przez Amerykańskie Towarzystwo Andrologiczne

i Europejskie Towarzystwo Immunologii Rozrodu. Członek Zarządu Głównego Towarzystwa Biologii Rozrodu, członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Grupy F1000, Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Ekspert w Programie Międzylaboratoryjnej Kontroli Jakości Badania Nasienia SpermControl. Organizator wielu wydarzeń popularnonaukowych propagujących wiedzę z zakresu biologii plemnika.

Monika Frączek – PhD, DSc, graduated from Laboratory Medicine at the Poznan University of Medical Sciences. Since 2018, professor at the Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences in Poznan, Poland. The first author and co-author of 55 international scientific publications (over 1180 citations). Principal investigator or investigator in 11 research grant projects on the biochemical, immunological and molecular basis of various types of male infertility caused by both environmental and genetic factors. Awarded by the American Society of Andrology and European Society of Reproductive Immunology for original research. Member of the Main Board of the Society for Reproductive Biology, member of the Polish Society of Andrology, International Society of Andrology, Polish Society of Experimental and Clinical Immunology, F1000 Group, National Chamber of Laboratory Diagnosticians. Expert in the SpermControl Interlaboratory Semen Test Quality Control Program. Organizer of many creative events promoting popular science education in the field of sperm biology.



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

Streszczenie

Ponad trzy lata pandemii COVID-19 przyniosły dużą liczbę prac klinicznych, potwierdzających możliwy udział infekcji COVID-19 w etiologii zaburzeń płodności. Jakkolwiek badania wskazują na zwiększony tropizm wirusa SARS-CoV-2 do układu płciowego męskiego, w szczególności do gonady męskiej, nadal nie jest znana jednoznaczna odpowiedź na pytanie, czy obserwowane pogorszenie jakości nasienia u mężczyzn, zwłaszcza w pierwszych trzech miesiącach po przebyciu infekcji COVID-19, jest bezpośrednią konsekwencją aktywnego zakażenia komórek męskiego układu płciowego przez wirus SARS-CoV-2 czy pośrednim efektem uogólnionego i lokalnego, procesu zapalnego, będącego odpowiedzią organizmu na czynnik infekcyjny. Niniejszy artykuł jest pierwszym obszernym opracowaniem przekrojowym w piśmiennictwie polskim, który podsumowuje aktualną wiedzę naukową, popartą doświadczeniem klinicznym, na temat potencjalnych mechanizmów patogenetycznych samej infekcji, a także wpływu następstw szczepień przeciw COVID-19 na zdrowie reprodukcyjne mężczyzn. Autorzy są świadomi potrzeby dalszych wnikliwych badań naukowych i długofalowych obserwacji klinicznych na ostateczne wnioski dotyczące wpływu infekcji COVID-19 na rozrodczość.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, układ płciowy męski, szczepionka przeciw SARS-CoV-2

Abstract

Over three years of the COVID-19 pandemic have brought a large number of clinical studies confirming the possible involvement of SARS-CoV-2 infection in fertility disorders. Although research data indicated relatively high tropism of the SARS-CoV-2 virus to male reproductive system (especially to the male gonad), there is still no clear whether the observed semen quality deterioration in men, especially in the first three months after COVID-19 infection, is a direct consequence of active infection in the male reproductive tract by the SARS-CoV-2 virus or rather an indirect effect of systemic and local inflammatory reactions, which are a natural response to an infectious agent. This article is the first comprehensive cross-sectional description in the Polish literature that summarizes the current knowledge, supported by clinical experience, on the potential pathogenetic mechanisms of the SARS-CoV-2 infection as well as the impact of COVID-19 vaccination on male reproductive potential. The authors are aware that further in-depth scientific research and long-term clinical observations are needed for final summary and/or conclusions concerning COVID-19 impact on reproductive health.

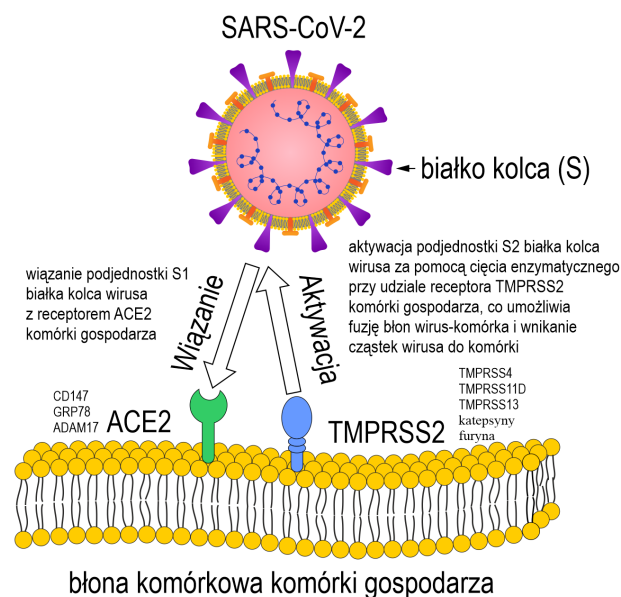
Key words: SARS-CoV-2, male reproductive system, SARS-CoV-2 vaccination

Skróty / Abbreviations

ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2 (ang. *angiotensin converting enzyme type 2*); ADAM17 – białko zawierające domenę dezintegriny i metaloproteinazy 17 (ang. *a disintegrin and metalloproteinase 17*); ANPEP – aminopeptydaza alanylowa typu N (ang. *alanyl aminopeptidase N*); ASA – przeciwciała przeciwplemnikowe (ang. *antisperm antibodies*); CD147 – basigina (ang. *basigin*); COVID-19 – choroba koronawirusowa 2019 (ang. *coronavirus disease 2019*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); DPP-4 – peptydaza dipeptydylowa 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4*); E – białko osłonki (ang. *envelope protein*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); GRP78 – białko regulowane glukozą 78 (ang. *glucose-regulated protein*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HPG – oś podwzgórze–przysadka–jądro (ang. *hypothalamic–pituitary–gonadal axis*); HR – powtórzenia heptadowe (ang. *heptad repeats*); IFN- γ – interferon gamma (ang. *interferon gamma*); IL – interleukina (ang. *interleukin*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); M – białko błonowe (ang. *membrane protein*); MAR – mieszany test antyglobulinowy (ang. *mixed antiglobulin reaction*); MCP-1 – chemotaktyczne białko monocytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein 1*); MERS-CoV – koronawirus bliskowschodniego zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Middle East severe acute respiratory syndrome – coronavirus*); N – białko nukleokapsydu (ang. *nucleocapsid*); PET/CT – pozytronowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową (ang. *positron emission tomography/computed tomography*); RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. *renin–angiotensin–aldosterone system*); RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real time polymerase chain reaction*); S – białko kolca (ang. *spike protein*); SARS-CoV – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus*); SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*); scRNA-seq – sekwencjonowanie pojedynczych komórek (ang. *single-cell RNA sequencing*); SHGB – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*); T – testosteron (ang. *testosterone*); TEM – transmisyjny mikroskop elektronowy (ang. *transmission electron microscopy*); TGF- β 1 – transformujący czynnik wzrostu beta 1 (ang. *transforming growth factor beta 1*); TMPRSS – podrodzina białek przezbłonowych proteazy serynowej (ang. *transmembrane protease serine subfamily*); TMPRSS2 – przezbłonowa proteaza serynowa 2 (ang. *transmembrane protease, serine 2*); TMPRSS4 – przezbłonowa proteaza serynowa 4 (ang. *transmembrane protease, serine 4*); TMPRSS11D – przezbłonowa proteaza serynowa 11D (ang. *transmembrane protease, serine 11D*); TMPRSS13 – przezbłonowa proteaza serynowa 13 (ang. *transmembrane protease, serine 13*); TNF- α – czynnik wzrostu nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha*)

Wirus SARS-CoV-2 – pochodzenie, budowa, mechanizm zakażenia

Niedawno odkryty koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-Cov-2, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*), wywołujący chorobę koronawirusową 2019 (COVID-19, ang. *coronavirus deasese 2019*), jest siódmym odzwierzęcym koronawirusem, który może infekować człowieka, jednocześnie trzecim, który może przenosić się bezpośrednio z człowieka na człowieka i wywoływać ciężkie objawy ze strony układu oddechowego (Helmy i wsp., 2020). Od momentu wykrycia pierwszego przypadku COVID-19 w grudniu 2019 roku, w Wuhan we wschodnich Chinach do chwili obecnej, liczba osób, u których potwierdzono infekcję wirusem SARS-CoV-2 przekroczyła na świecie 763 mln (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; data wejścia: 25.04.2023 r.). Wirus SARS-CoV-2 jest reowirusem i należy do rodzaju *Betacoronavirus* i podobnie jak inne koronawirusy z tej grupy jest wirusem otoczkowym, ma kształt kulisty lub owalny o średnicy od 80–120 nm. Nowy koronawirus jest zbliżony genetycznie do koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus*) oraz koronawirusa bliskowschodniego zespołu ostrej niewydolności oddechowej (MERS-CoV, ang. *Middle East severe acute respiratory syndrome – coronavirus*), koronawirusów, które były odpowiedzialne, odpowiednio za epidemię SARS w latach 2002–2003 i epidemię MERS w 2012 roku (Gralinski i Menachery, 2020). Genom wirusa SARS-CoV-2 stanowi jednociowy RNA o silnej dodatniej polarności i charakteryzuje się wysoką zmiennością sekwencji. Strukturę wirionu tworzą cztery główne białka tj. ufosforylowane białko nukleokapsydu (N, ang. *nucleocapsid*) oraz trzy glikoproteiny budujące otoczkę wirusa, które stanowią białko błonowe (M, ang. *membrane*), białko osłonki (E, ang. *envelope*) oraz białko powierzchniowe w kształcie kolców (S, ang. *spike*). Oprócz białek strukturalnych genom wirusa SARS-CoV-2 koduje również 16 białek niestrukturalnych, zaangażowanych w proces replikacji i 7 białek pomocniczych, które ułatwiają interakcje wirusa z komórką gospodarza (Kuczyńska i wsp., 2021). Kluczową rolę w mechanizmie zakażenia odgrywa białko kolca S otoczeki wirusa SARS-CoV-2, którego podjednostka S1 wykazuje powinowactwo do ludzkiego białka receptorowego, enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2, ang. *angiotensin converting enzyme type 2*). Większość badaczy uważa, że do wewnątrzkomórkowej fuzji osłonki wirusa SARS-CoV-2, niezbędna jest aktywacja podjednostki S2 białka kolca na drodze cięcia enzymatycznego przy udziale receptora przezbłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2, ang. *transmembrane protease, serine 2*) (Hoffmann i wsp., 2020); (Rycina 1). Badania eksperymentalne wykazały, że rolę receptorów dla wirusa SARS-CoV-2 mogą pełnić także białka tj. basigina (CD147; ang. *basigin*), białko regulowane glukozą 78



Ryc. 1. Mechanizm molekularny zakażenia wirusem SARS-CoV-2. ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2; ADAM17 – białko zawierające domeny dezintegryny i metaloproteinazy 17; CD147 – basigina; GRP78 – białko regulowane glukozą 78; TMPRSS2 – przezbłonowa proteaza serynowa 2; TMPRSS4 – przezbłonowa proteaza serynowa 4; TMPRSS11D – przezbłonowa proteaza serynowa 11D; TMPRSS13 – przezbłonowa proteaza serynowa 13

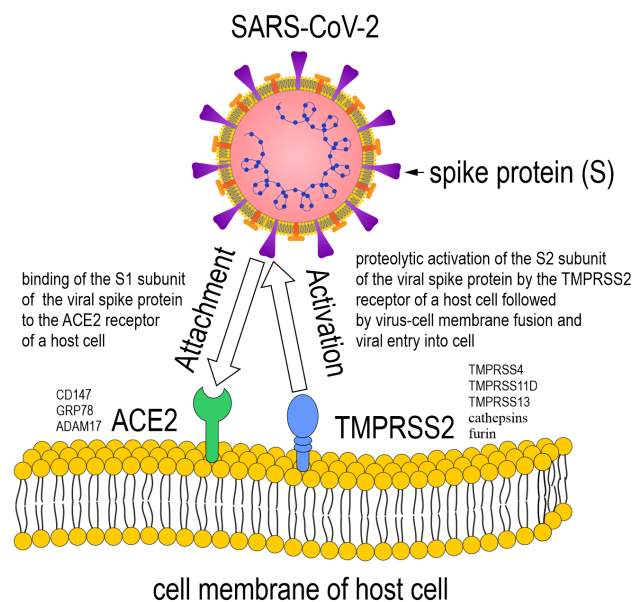


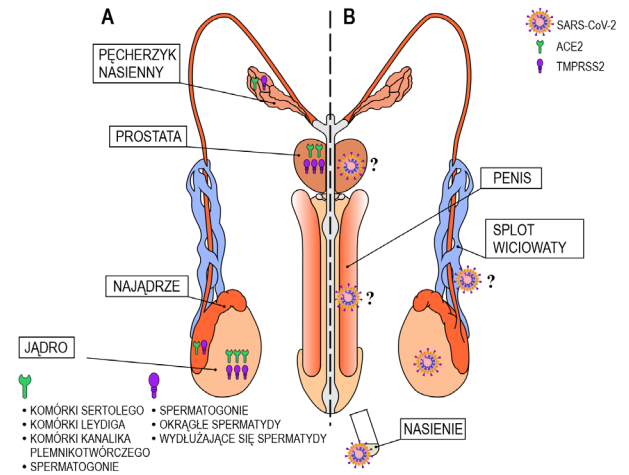
Fig. 1. Molecular mechanism of SARS-CoV-2 infection. ACE2 – angiotensin converting enzyme type 2; ADAM17 – a disintegrin and metalloproteinase 17; CD147 – basigin; GRP78 – glucose-regulated protein; TMPRSS2 – transmembrane protease, serine 2; TMPRSS4 – transmembrane protease, serine 4; TMPRSS11D – transmembrane protease, serine 11D; TMPRSS13 – transmembrane protease, serine 13

(GRP78; ang. *glucose-regulated protein*) i białko zawierające domenę dezintegryny i metaloproteinazy 17 (ADAM17; ang. *a disintegrin and metalloproteinase 17*) (Aguar i wsp., 2020). Natomiast do białek aktywujących białko kolca S i umożliwiających replikację wirusa należą również inne białka podrodziny TMPRSS tj. TMPRSS4, TMPRSS11D, TMPRSS13, a także katepsyny i furyna (Kishimoto i wsp., 2021) (Rycina 1). W organizmie ludzkim, receptory ACE2 i TMPRSS2 naturalnie występują w wielu

tkankach i narządach, choć poziom ich ekspresji wykazuje znaczne zróżnicowanie. Receptor ACE2 reprezentowany jest najliczniej w pneumocytach II rzędu płuc (83% komórek) i enterocytach jelita cienkiego (30% komórek). Jego wysoką ekspresję wykazano także w sercu (śródbłonek tętnic wieńcowych, kardiomiocyty, fibroblasty, adipocyty nasierdziowe) oraz w nerkach (rąbek szczołeczkowy kanalików bliższych, kłębuszek nerkowy, pętla Henlego, kanaliki dalsze i zbiorcze) (Wang i wsp., 2020). Z kolei receptor TMPRSS2 jest silnie reprezentowanym białkiem powierzchniowym komórek śródbłonka w drogach oddechowych, pokarmowych, moczowo-płciowych oraz w gruczole krokowym (Chen i wsp., 2010). Taka szeroka dystrybucja receptorów ACE2 i TMPRSS2 stwarza wysokie ryzyko wniknięcia wirusa SARS-CoV-2 do wielu tkanek i narządów, co wpływa na dynamikę przebiegu infekcji i może odpowiadać za różnorodność objawów i wielopostaciowość choroby COVID-19. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów, że płeć może wpływać na przebieg infekcji SARS-CoV-2, z obserwacji klinicznych wynika, że u mężczyzn infekcja częściej przybiera postać ciężką. Przyczyną tego zjawiska mogą być różnice na poziomie genetycznym, epigenetycznym, hormonalnym i metabolicznym. Wiadomo, że mężczyźni zazwyczaj wykazują wyższą ekspresję TMPRSS2 niż kobiety, co związane jest z faktem, że transkrypcja tego receptora jest regulowana przez receptor androgenowy (Hoffmann i wsp., 2020). Z kolei gen kodujący receptor ACE2 podlega regulacji hormonalnej (ochronna rola estrogenów). Dodatkowo, wzrost ekspresji ACE2 częściej występuje w chorobach współistniejących tj. nadciśnienie, nowotwory czy otyłość (Breidenbach i wsp., 2020).

Receptory ACE2 i TMPRSS2 w układzie płciowym męskim

Obecność obu receptorów odgrywających kluczową rolę w mechanizmie zakażenia SARS-CoV-2, ACE2 i TMPRSS2, potwierdzono w układzie płciowym męskim (Rycina 2). W przypadku gonady męskiej, dane molekularne dotyczące poziomu ekspresji poszczególnych receptorów w różnych typach komórek gonady i/lub ich ko-ekspresji w tych samych komórkach tego narządu są niejednoznaczne. Przeprowadzona przez Pan i wsp. (2020) oraz Stanley i wsp. (2000) analiza transkryptomu na poziomie pojedynczej komórki (scRNA-seq, ang. *single-cell RNA sequencing*) w jądrach zdrowych młodych mężczyzn wykazała względnie niską ekspresję receptora ACE2 i TMPRSS2 i słabą ko-ekspresję obu tych receptorów, w różnych komórkach gonady. Z kolei analiza bioinformatyczna baz danych *Gene Expression Omnibus* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) i *Sequence Read Archive* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/>), dotyczących scRNA-seq w komórkach gonad trzech mężczyzn w wieku reprodukcyjnym wykazała, że receptor ACE2 ulega silnej ekspresji przede wszystkim w komórkach



Ryc. 2. Dystrybucja receptorów ACE2 i TMPRSS2 w męskim układzie płciowym (A) oraz potencjalne miejsca obecności wirusa SARS-CoV-2 (B). ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2; TMPRSS2 – przez błonową proteaza serynowa 2; ? – potwierdzono u naczelnych poza człowiekiem

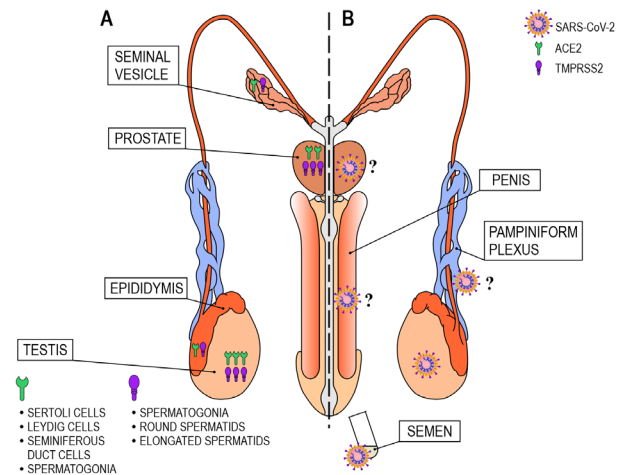


Fig. 2. ACE2 and TMPRSS2 receptor distribution in the male reproductive tract (A) and potential locations of the SARS-CoV-2 virus (B). ACE2 – angiotensin converting enzyme type 2; TMPRSS2 – transmembrane protease, serine 2; ? – confirmed in non-human primates

somatycznych Leydiga i Sertolego oraz w spermatogoniach, podczas gdy spermatocyty i spermatozydy charakteryzują się niską ekspresją tego receptora (Wang i Xu, 2020). Z kolei, najwyższą ekspresję receptora TMPRSS2 wykazano w komórkach germinalnych, w szczególności w okrągłych i wydłużonych spermatozydach oraz w spermatogoniach. Uwagę zwraca obserwowana przez autorów ko-ekspresja obu receptorów na powierzchni pierwotnych komórek płciowych oraz wydłużonych spermatozyd (Wang i Xu, 2020). Inna analiza danych scRNA-seq gonad mężczyzn zdrowych oraz z azoospermia obstrukcyjną przeprowadzona przez Liu i wsp. (2020) potwierdziła wysoką ekspresję ACE2 i niską ekspresję TMPRSS2 w komórkach Sertolego, ale wykazała wysoką ekspresję TMPRSS2 i niską ekspresję ACE2 w spermatogoniach. Co więcej, przeprowadzone analizy ekspresji ACE2 w komórkach gonady męskiej na poziomie mRNA wskazują na wyższą ekspresję tego receptora u mężczyzn nieplodnych w stosunku do mężczyzn płodnych, a także na zależność

poziomu ekspresji receptora ACE2 w komórkach jąder od wieku mężczyzn, wykazując stopniowy jego wzrost wraz z osiągnięciem dojrzałości płciowej, z apogeum około 30. r.ż., i dalszy spadek ekspresji tego receptora, z bardzo niskimi poziomami około 60. r.ż. (*Shen i wsp., 2020; Verma i wsp., 2020*). Odkrycia te z jednej strony potwierdzają, że receptor ACE2 odgrywa rolę w fizjologii płodności męskiej, z drugiej strony wskazują, że gonada męska jest narządem wysokiego ryzyka podatnym na infekcję SARS-CoV-2, zwłaszcza u mężczyzn w wieku reprodukcyjnym, jakkolwiek nadal nie mamy pełnej wiedzy na temat częstotliwości występowania ko-ekspresji receptorów ACE2 i TMPRSS2 w poszczególnych komórkach gonady męskiej, co determinuje wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórek gospodarza (*Patel i wsp., 2021*).

W układzie płciowym męskim ekspresję receptorów ACE2 i/lub TMPRSS2 potwierdzano również w najądrzu oraz gruczołach dodatkowych, pęcherzykach nasiennych i gruczole krokowym (*Massarotti i wsp., 2021*) (*Rycina 2*). Wyniki analizy bioinformatycznej bazy danych *Human Protein Atlas* (<https://proteatlas.org>) sugerują niski poziom ekspresji receptora ACE2 w komórkach gruczolowych pęcherzyków nasiennych oraz bardzo niski poziom ekspresji tego receptora w komórkach nabłonkowych przewodu najądrza i nabłonku komórek gruczolowych prostaty, w przeciwieństwie do ekspresji receptora TMPRSS2, którego najniższy poziom wykazano w najądrzu, wyższy w pęcherzykach nasiennych i najwyższy w gruczole krokowym (*Patel i wsp., 2021*). Co więcej, przeprowadzona przez *Song i wsp. (2020)* analiza scRNA-seq komórek gruczołu krokowego od zdrowych mężczyzn, wykazała obecność receptora ACE2 w 0,32%, receptora TMPRSS2 w 18,65% i ko-ekspresję obu receptorów w <1% komórek nabłonka gruczolowego tego narządu. Warto w tym miejscu nadmienić, że ekspresję receptora TMPRSS2 potwierdzono również w prostatomach, organellach komórkowych produkowanych przez komórki nabłonkowe gruczołu krokowego i wydzielanych do nasienia w trakcie ejakulacji, gdzie pełnią wiele ważnych funkcji w procesie zapłodnienia (m.in. warunkują prawidłową ruchliwość ejakulowanych plemników). Ponadto, udokumentowano silną ekspresję TMPRSS2 w komórkach raka prostaty (*Chen i wsp., 2010*). Biorąc pod uwagę powyższe dane nie możemy wykluczyć, że gruczoł krokowy może być potencjalnym miejscem zakażenia SARS-CoV-2 w męskim układzie płciowym. Kontrowersje dotyczące układu receptorowego dla wirusa SARS-CoV-2 zostaną omówione w dalszej części pracy, w rozdziale dotyczącym wpływu szczepionek skierowanych przeciw COVID-19.

Ostatnie badania po raz pierwszy potwierdziły ekspresję ACE2 na powierzchni ludzkich ejakulowanych plemników na poziomie białka (*Ramal-Sanchez i wsp., 2022*). Co więcej, przeprowadzone badania immunolokalizacji ACE2 w mikroskopie elektronowym ujawniły obecność białka ACE2 o pełnej długości (805 aminokwasów) oraz jego krótkiej izoformy (459 aminokwasów), które wykazują specyficzne powinowactwo do poszczególnych

regionów plemnika. Wykazano zwiększoną lokalizację białka ACE2 w rejonie równikowym główki plemnika i wzrost ekspresji krótkiej izoformy tej proteazy w rejonie wstawki (*Ramal-Sanchez i wsp., 2022*). Należy podkreślić, że oprócz ACE2 gamety męskie posiadają na powierzchni cały repertuar enzymów i receptorów kaskady sygnałowej angiotensyny oraz dodatkowo szeregu proteaz tj. TMPRSS2, TMPRSS11B, TMPRSS12 czy furyna, które pełnią ważną rolę w utrzymaniu żywotności ludzkich plemników i ich zdolności do zapłodnienia (*Aitken, 2021*). Obecność obu kluczowych receptorów dla SARS-CoV-2 na powierzchni ejakulowanych plemników nie jest wystarczającym dowodem, by uznać gametę męską za komórkę wektorową, zdolną do przenoszenia choroby COVID-19 drogą płciową, niemniej nie można takiej możliwości wykluczyć. Rola systemu renina-angiotensyna oraz białek z rodziny TMPRSS w biologii plemników z pewnością wymaga dalszych badań.

■ SARS-CoV-2 w układzie płciowym męskim

Powszechna dystrybucja na powierzchni wielu komórek gonady męskiej i gruczołów dodatkowych kluczowych receptorów wykorzystywanych przez wirusa SARS-CoV-2 do zakażenia, jest głównym czynnikiem warunkującym jego tropizm do układu płciowego męskiego, co może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia reprodukcyjnego. O możliwości uszkodzenia gonad męskich przez SARS-CoV donoszono w 2006 r. Badania *Xu i wsp. (2006)* potwierdziły występowanie patologicznych zmian w jądrach pobranych od sześciu pacjentów, którzy zmarli na SARS, a obrazy histologiczne jednoznacznie wskazywały na występowanie zmian zapalnych tj. pogrubienie błony podstawnej kanalików plemnikotwórczych, zwłóknienie okołokanalikowe, przekrwienie jąder, utrata komórek germinalnych i liczne nacieki leukocytarne.

Istnieją doniesienia, w których wskazywano, że niektórzy mężczyźni z infekcją SARS-CoV-2, zwłaszcza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, zgłaszali ból jądra lub skarżyli się na uczucie dyskomfortu w mosznie o różnym nasileniu (*Kim i wsp., 2020; La Marca i wsp., 2020; Bridwell i wsp., 2021*). W dużym retrospektywnym badaniu kohortowym *Chen i wsp. (2021a)* u 142 pacjentów, u których uzyskano pozytywny wynik testu łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, ang. *real time polymerase chain reaction*) na obecność COVID-19 w drogach oddechowych, wykonali badania ultrasonograficzne moszny w momencie postawienia diagnozy. U 22,5% badanych pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 potwierdzono zwiększoną przepuszczalność błony białawej i zwiększony przepływ naczyniowy, co wskazuje na objawy typowe dla zapalenia jąder i/lub najądrza. Nadal jest jednak nieznaną odpowiedzią na pytanie, czy prawdopodobieństwo pojawienia się lokalnych objawów klinicznych u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 zwiększa się wraz ze wzrostem miana wirusa w tęście

potwierdzającym zakażenie. Ponadto, nie można także wykluczyć rozwinięcia się stanu zapalnego jąder dopiero po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2 (zwłaszcza w infekcjach podostrych i/lub latentnych).

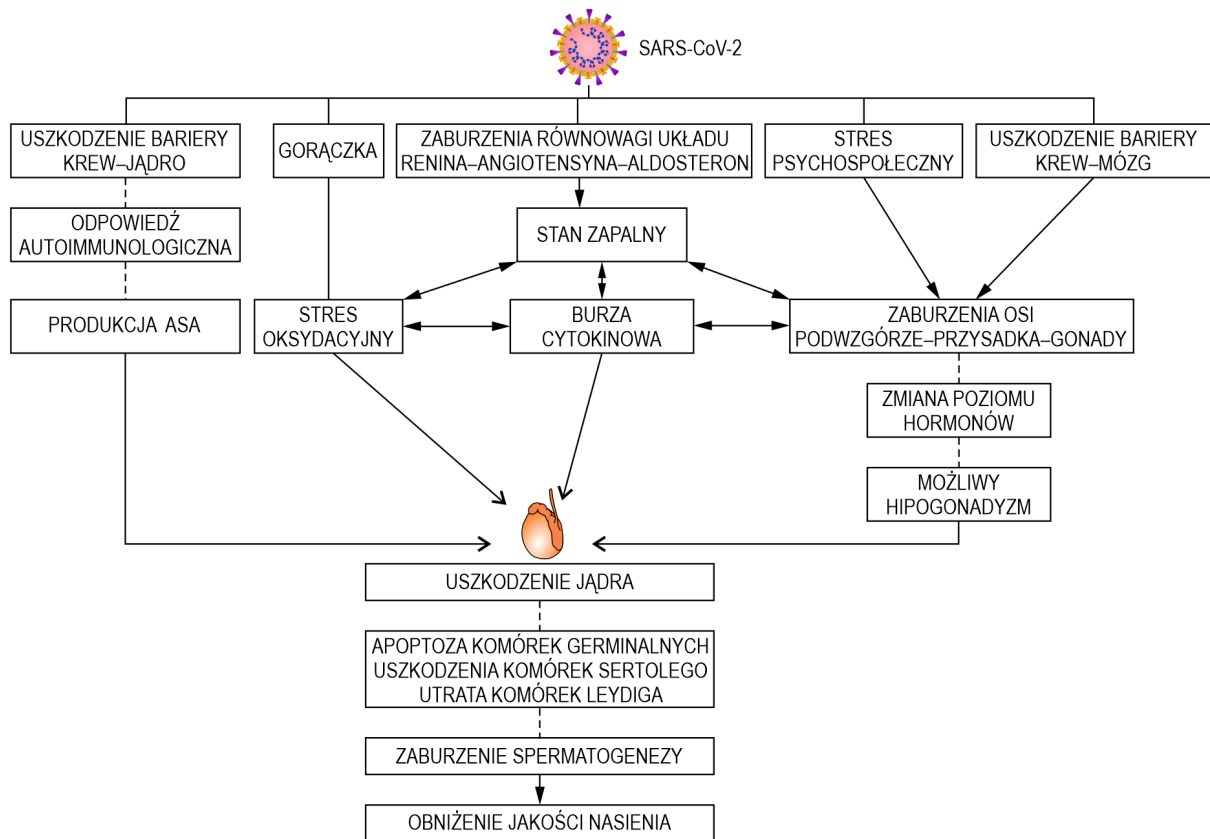
Pojedyncze doniesienia potwierdziły możliwą obecność nukleokapsydu SARS-CoV-2 w gonadzie męskiej. [Poma i wsp. \(2022\)](#) przeprowadzili analizę pośmiertną tkanek endokrynnych, w tym gonady męskiej, od 29 chorych mężczyzn z ciężkim przebiegiem COVID-19. Genom SARS-CoV-2 wykryto w 10/16 (62%) próbek tkanki tłuszczowej, w cytoplazmie lipocytów otaczającej krople lipidowe, 6/9 (67%) próbek jąder, w cytoplazmie komórek kanalików nasiennych i 9/25 (36%) próbek tarczycy, w cytoplazmie komórek nabłonkowych wyściełających pęcherzyki tarczycy. We wszystkich przypadkach obecność wirusa w badanych tkankach potwierdzono zarówno na poziomie molekularnym, jak i barwieniem immunohistochemicznym ([Poma i wsp., 2022](#)). W innym badaniu pośmiertnym, przeprowadzonym dla pięcioosobowej grupy pacjentów z infekcją SARS-CoV-2, u wszystkich mężczyzn wykazano obecność wirusa w badaniu immunohistochemicznym z zastosowaniem przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce S1 białka kolca, ale tylko w dwóch przypadkach potwierdzono obecność genomu wirusa SARS-CoV-2 metodą RT-PCR. Co więcej, badania ultrastrukturalne w transmisyjnym mikroskopie elektronowym (TEM, ang. *transmission electron microscopy*) ujawniły obecność cząsteczek podobnych do wirusa SARS-CoV-2 w przestrzeni śródmiąższowej gonad u wszystkich badanych mężczyzn ([Ma i wsp., 2021b](#)).

Badania histopatologiczne gonady męskiej przeprowadzone pośmiertnie u pacjentów ze średnio nasilonym i ciężkim przebiegiem COVID-19 często ujawniały obecność zmian związanych z uszkodzeniem procesu spermatogenezy i kanalików nasiennych, charakterystycznych dla ostrego zapalenia jądra, które obejmowały między innymi obrzęk, zwłóknienie okołokanalikowe, wakuolizację komórek Sertolego i utratę komórek germinalnych ([Rycina 3](#)). Co więcej, zmianom tym często towarzyszyła zwiększona akumulacja niedojrzałych spermatocytów (obok plemników) w świetle przewodu najądrza ([Li i wsp., 2020b](#); [Flaifel i wsp., 2021](#)). W niektórych przypadkach obserwowano także wielogniskowe mikrozakrzepy w układzie naczyniowym jądra, co może sugerować, że zmiany zapalne obserwowane w jądrach u mężczyzn z ciężką infekcją SARS-CoV-2 mogą być dodatkowo efektem niedotlenienia ([Flaifel i wsp., 2021](#)). [Yang i wsp. \(2020\)](#) w jądrach wszystkich 12 pacjentów, którzy zmarli z powodu powikłań po COVID-19, zaobserwowali obniżoną liczbę komórek Leydiga w porównaniu do grupy kontrolnej, z towarzyszącym obrzękiem komórek Sertolego. Należy jednak podkreślić, że w żadnym z powyższych badań nie potwierdzono obecności aktywnego wirusa SARS-CoV-2 w zmienionych zapalnie gonadach, co sugeruje, że mogą być one efektem zmian degeneracyjnych związanych z toczącym się ogólnoustrojowym bądź lokalnym procesem zapalnym ([Rycina 3](#)).

Powyższe badania jednoznacznie wskazują na wysoki tropizm wirusa SARS-CoV-2 do narządów męskiego układu płciowego. Na obecnym etapie badań nie można wykluczyć, że wirus SARS-CoV-2, podobnie jak inne wirusy RNA tj. wirus świnki, ludzki wirus niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) czy wirus Zika, może pokonać barierę krew–jądro, zachować swoje zdolności replikacyjne i bezpośrednio infekować komórki gonady męskiej, prowadząc w dłuższym okresie czasie nawet do zahamowania ich rozwoju ([Rycina 3](#)). Ostatnie wyniki badań obrazowych, przeprowadzonych na makakach rebus, z wykorzystaniem pozytronowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET/CT, ang. *positron emission tomography/computed tomography*), wskazują na cztery anatomiczne miejsca lokalizacji wirusa SARS-CoV-2 w męskim układzie płciowym, w jądrze, powrózku nasiennym, gruczole krokowej i prąciu ([Madden i wsp., 2022](#)) ([Rycina 2](#)).

■ SARS-CoV-2 w nasieniu

Od początku pandemii COVID-19 opublikowano wiele prac klinicznych dotyczących obecności wirusa SARS-CoV-2 w nasieniu u pacjentów ze zdiagnozowanym COVID-19. Większość badań przeprowadzonych przez niezależne zespoły autorów nie potwierdziła obecności wirusa SARS-CoV-2 w nasieniu, zarówno w próbkach pobranych w ostrej fazie infekcji ([Holtmann i wsp., 2020](#); [Kayaaslan i wsp., 2020](#); [Pan i wsp., 2020](#); [Burke i wsp., 2021](#); [Scroppo i wsp., 2021](#)) jak i w próbkach pobranych od ozdowieńców ([Guo i wsp., 2020](#); [Ma i wsp., 2021b](#); [Temiz i wsp., 2021](#); [Ruan i wsp., 2021](#); [Donders i wsp., 2022](#)). Tylko w dwóch pracach wykryto obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 w ejakulacie metodą RT-PCR. W badaniu opublikowanym na początku pandemii przez grupę naukowców z Chin, wirusa SARS-CoV-2 zidentyfikowano w 6/38 próbek nasienia od pacjentów z rozpoznaniem COVID-19, w tym 4/15 próbek od pacjentów w ostrej fazie infekcji i 2/23 próbki od pacjentów, którzy wyzdrowieli ([Li i wsp., 2020a](#)). Jakkolwiek, autorzy podali w pracy niepełne informacje w odniesieniu do metody pobierania nasienia do badań i czułości zastosowanego testu molekularnego. Z kolei grupa [Gacci i wsp. \(2021\)](#) potwierdziła obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 w nasieniu u 1/43 ozdowieńców, w próbce pobranej w 21. dniu po wykazaniu ujemnego wyniku testu RT-PCR w wymazie z nosogardzieli. Co ciekawe, autorzy wykazali również obecność genomu wirusa w innych płynach ustrojowych badanych pacjentów tj. ślina (1/43) oraz mocz (1/43) ([Gacci i wsp., 2021](#)). Badano również obecność SARS-CoV-2 w wydzielinie gruczołu krokowego oraz w moczu po masażu gruczołu krokowego, ale w żadnym z tych płynów nie potwierdzono obecności aktywnych cząstek wirusa ([Zhang i wsp., 2020](#); [Gacci i wsp., 2021](#)). Powyższe badania wskazują, że u mężczyzn wyleczonych z infekcji ryzyko przeniesienia SARS-CoV-2 drogą kontaktów seksualnych



Ryc. 3. Wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na męski układ płciowy – potencjalne mechanizmy patogenetyczne. ASA – przeciwciała przeciwplemnikowe

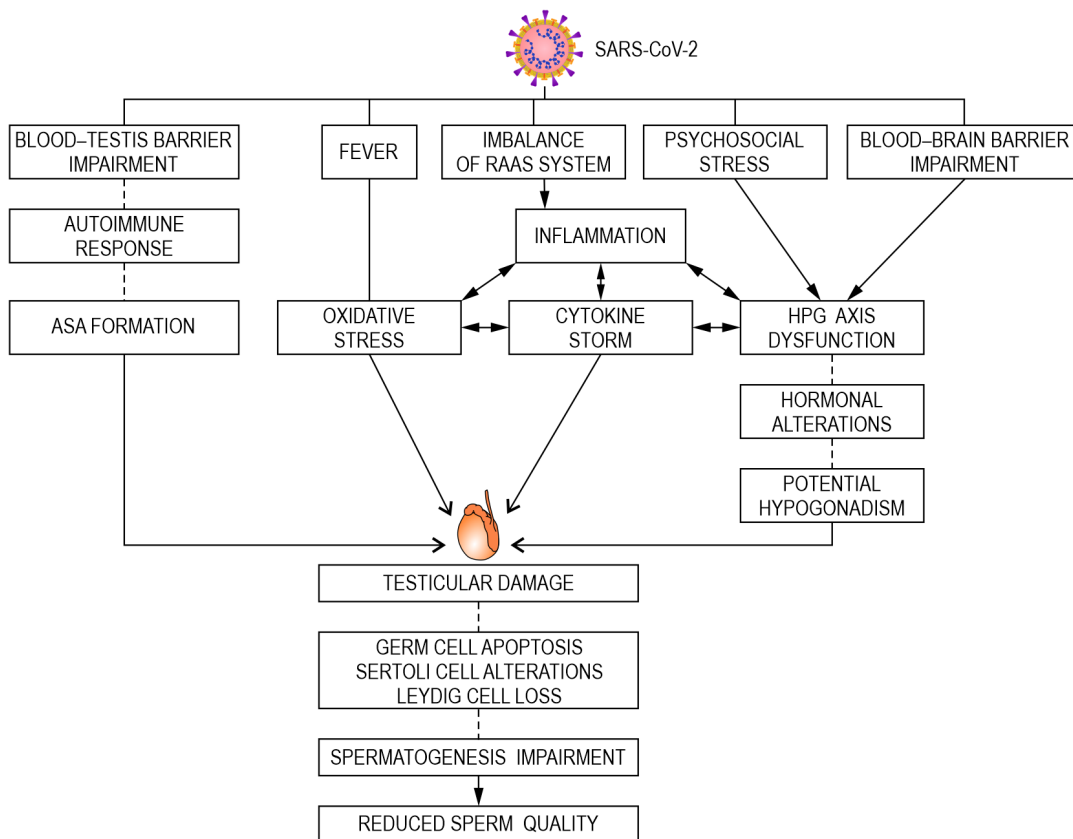


Fig. 3. Possible pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 infection in male reproductive system. ASA – antisperm antibodies; HPG – hypothalamic-pituitary-gonadal axis; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system

wyduje się nieistotne, a główną drogą transmisji wirusa pozostaje droga kropelkowa. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności przy obróbce nasienia do procedur rozrodu wspomaganego czy kriokonserwacji. Aby zminimalizować ryzyko kontaminacji, proponuje się badanie przesiewowe próbek na obecność materiału genetycznego SARS-CoV-2, przy udziale wystandaryzowanych protokołów RT-PCR dedykowanych do nasienia (*Chabrolles i wsp., 2022*).

Infekcja SARS-CoV-2 a hormony steroidowe

Inna istotna kwestia związana z negatywnym wpływem infekcji SARS-CoV-2 na zdrowie reprodukcyjne i układ płciowy męski dotyczy sekrecji i funkcji hormonów steroidowych. Wyniki wielu badań retrospektywnych wskazują, że mężczyźni z infekcją wirusową ujawniają obniżone obwodowe stężenie testosteronu (T, ang. *testosterone*) i wahania stężeń gonadotropin tj. hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (*Ma i wsp., 2021a; Schroeder i wsp., 2021; Cinislioglu i wsp., 2022*). W niektórych badaniach niski poziom testosteronu u mężczyzn wiązał się ze wzrostem stężenia estradiolu w surowicy krwi (*Schroeder i wsp., 2021; Salonia i wsp., 2022*). Taka zależność nie była obserwowana w grupie kobiet z infekcją SARS-CoV-2 (*Schroeder i wsp., 2021*). Wykazywano również podwyższone stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) u mężczyzn z COVID-19, co wiązało się ze zmniejszeniem aktywnej wolnej frakcji T (*Schroeder i wsp., 2021*). W innym dużym retrospektywnym badaniu kohortowym, *Ma i wsp. (2021a)* zbadali profil hormonalny u mężczyzn w wieku reprodukcyjnym, w tym u 119 mężczyzn z COVID-19 i 273 mężczyzn, którzy nie mieli infekcji SARS-CoV-2. Analiza porównawcza nie wykazała różnic statystycznie istotnych dla stężeń T, FSH i estradiolu pomiędzy badanymi grupami, natomiast zaobserwowano statystycznie znamienne podwyższenie obwodowego stężenia LH oraz obniżenie współczynników T/LH i FSH/LH u chorych z infekcją COVID-19 w porównaniu do grupy kontrolnej. W innym badaniu, przeprowadzonym u 41 mężczyzn po około 1–2 miesiącach po wyleczeniu COVID-19, stężenia T, LH, FSH u większości pacjentów mieściły się w zakresie referencyjnym, natomiast zanotowano statystycznie istotne podwyższenie poziomu prolaktyny w porównaniu z grupą kontrolną (*Guo i wsp., 2021*). W piśmiennictwie dostępne są również nieliczne badania retrospektywne, w których porównywano wyniki stężeń hormonów płciowych u tych samych mężczyzn sprzed i po infekcji SARS-CoV-2. *Koç i Keseroğlu (2021)* dla 8-osobowej grupy badanej uzyskali wyniki wskazujące na istotną redukcję stężenia T po wyleczeniu infekcji, bez statystycznych znamienności dla stężeń hormonów gonadotropowych. Z kolei, w badaniach przeprowadzonych na grupie 81 mężczyzn obserwowano obniżenie stężenia

T u ozdowieńców z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale bez znamienności statystycznej w porównaniu do wartości sprzed infekcji. Autorzy podkreślali jednak, że z grupy badawczej wykluczono mężczyzn z ciężkimi objawami zakażenia. Dla pozostałych badanych hormonów, LH, TSH i prolaktyny również nie uzyskano różnic statystycznie istotnych w ich stężeniach (*Salar i wsp., 2023*).

Pomimo rozbieżności wynikających z faktu przeprowadzenia badań w różnych populacjach (wiek, stopień nasilenia objawów COVID-19, czas pobrania próbki do badań od wyleczenia infekcji) i zastosowania niepełnych profili hormonalnych, powyższe dane wskazują, że mężczyźni chorujący na infekcję SARS-CoV-2 są narażeni na rozwinięcie hipogonadyzmu związanego z obniżeniem stężenia T w surowicy krwi (*Rycina 3*). Wyniki badań *Schroeder i wsp. (2021)* oraz *Salonia i wsp. (2022)* przeprowadzone w grupach mężczyzn hospitalizowanych w związku z ciężkim przebiegiem infekcji SARS-CoV-2 wskazały, że u 15–25% pacjentów niedobór T wiązał się jednocześnie z podwyższeniem stężeń LH, co wskazuje na upośledzenie czynności jąder, związanej z zaburzeniami steroidogenezy w komórkach Leydiga i rozwój hipogonadyzmu hipergonadotropowego, natomiast 75–85% pacjentów z niedoborami T ujawniało zmienne (niskie lub norma) stężenia gonadotropin, co wskazuje na zaburzenia funkcji układu podwzgórze-przysadka i rozwój hipogonadyzmu hipogonadotropowego. O zmianach wstecznych, zachodzących w gonadach mężczyzn chorujących na COVID-19 o ciężkim przebiegu donosiły zarówno wyniki badań pośmiertnych (patrz. podrozdział „SARS-CoV-2 w układzie płciowym męskim”) (*Yang i wsp., 2020*) oraz wyniki nielicznych badań klinicznych, w których około 30% mężczyzn po przechorowaniu COVID-19 ujawniało obniżenie stężenia inhibiny B poniżej wartości referencyjnych (*Guo i wsp., 2021*). Istnieją również dowody na to, że wirus SARS-CoV-2 przenika barierę krew–mózg, atakuje ośrodkowy układ nerwowy i powoduje zapalenie mózgu (*Wierzbza-Bobrowicz i wsp., 2021*) (*Rycina 3*). Badania z wykorzystaniem technik obrazowania struktury i funkcji mózgu potwierdzały także możliwość występowania zmian patologicznych w obrębie podwzgórze oraz powiększenia przysadki mózgowej u osób z infekcją SARS-CoV-2 (*Pascual-Goñi i wsp., 2020*). Interpretując powyższe doniesienia należy podkreślić, że wahania stężeń androgenów zwykle towarzyszą stanom zapalnym/infekcjom, w związku z nasileniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, zaburzeniami termoregulacji i wzrostem poziomu cytokin zapalnych, które biorą udział w modulowaniu funkcjonalnej osi podwzgórze–przysadka–jądro (HPG, ang. *hypothalamic–pituitary–gonadal axis*) (*Mohamad i wsp., 2019; Selvaraj i wsp., 2021*) (*Rycina 3*). Potwierdzają to również wyniki badań przeprowadzonych u mężczyzn z infekcją SARS-CoV-2, u których stężenie całkowitego i/lub wolnego T czy wartość współczynnika T/LH negatywnie korelowano z biochemicznymi markerami zapalnymi

tj. liczbą leukocytów czy poziomem białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-reactive protein*) (*Ma i wsp., 2021a; Rastrelli i wsp., 2021*), a stężenie estradiolu pozytywnie korelowano z poziomem interferonu gamma (IFN- γ , ang. *interferon gamma*) (*Schroeder i wsp., 2021*). Wielu badaczy podkreśla, iż zaburzenia metabolizmu hormonów steroidowych mogą stanowić cechę charakterystyczną u krytycznie chorych pacjentów płci męskiej z COVID-19. Mężczyźni z najniższym stężeniem całkowitego czy wolnego T w surowicy krwi znacznie częściej wymagali opieki na oddziałach intensywnej terapii i mieli niższy wskaźnik przeżycia (*Rastrelli i wsp., 2021; Schroeder i wsp., 2021*).

Obserwowana zmienność w stężeniu hormonów płciowych u wielu mężczyzn z infekcją COVID-19 powinna być również rozpatrywana jako efekt silnego stresu psychospołecznego, jakim jest sama choroba (*Dutta i Sengupta, 2021*) (*Rycina 3*). Przeprowadzona przez *Temiz i wsp. (2020)* analiza porównawcza poziomów T, LH i FSH przed i po zastosowaniu leczenia COVID-19 wykazała, że niskie stężenia tych hormonów wracały po leczeniu do poziomów wartości referencyjnych. Autorzy sugerują, że obserwowane zaburzenia hormonalne towarzyszą ostrej fazie infekcji i są wynikiem stresu spowodowanego chorobą. Podobnie *Guo i wsp. (2021)* już po około 3 miesiącach od zakończenia leczenia szpitalnego obserwowali stabilizację profilu hormonalnego. Inne wnioski wyciągnęli *Salonia i wsp. (2022)*, którzy monitorowali stężenie T przez 7 miesięcy w grupie 121 mężczyzn po wyleczeniu zakażenia SARS-CoV-2, u których infekcja wiązała się ze znacznym obniżeniem stężenia T. Chociaż u większości pacjentów stężenie T wzrastało w czasie, to ponad 50% mężczyzn, którzy wyzdrowieli z choroby, po 7 miesiącach obserwacji nadal ujawniało niskie stężenie T obserwowane w zespołach hipogonadyzmu. Co więcej, aż w 10% przypadków stężenie T jeszcze bardziej obniżało się, a prawdopodobieństwo normalizacji stężenia T było niższe przy dodatkowym obciążeniu chorobami współistniejącymi. W kolejnym badaniu, ta sama grupa autorów potwierdziła dalszy wzrostowy trend stężenia T u mężczyzn po 12 miesiącach obserwacji po wyleczeniu infekcji (*Salonia i wsp., 2023*).

Podsumowując, do zaburzeń gospodarki hormonalnej wywołanej lub nasilonej przez infekcję SARS-CoV-2 może dojść na każdym z pięter osi HPG, a duże ryzyko rozwoju hipogonadyzmu u mężczyzn po przebyciu zakażenia może wpływać negatywnie nie tylko na płodność, ale także na zdrowie seksualne. W tym kontekście, istnieje pilna potrzeba prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badań, monitorujących poziom hormonów płciowych w populacji męskiej po zakończonej pandemii.

Wpływ SARS-CoV-2 na parametry standardowej oceny seminologicznej plemników

Wyniki wielu prac retrospektywnych, w których porównywano parametry plemników mężczyzn po przecho-

rowaniu COVID-19 i mężczyzn bez infekcji, wskazują na możliwy udział infekcji SARS-CoV-2 w etiologii zaburzeń jakości nasienia (*Tabela 1*). Osłabienie co najmniej jednego z konwencjonalnych parametrów plemników obserwowano u około 50–70% ozdrowieńców, a parametrem, który najczęściej ulegał zaburzeniu była liczba plemników w ejakulacie (*Holtmann i wsp., 2020; Li i wsp., 2020b; Guo i wsp., 2021; Ruan i wsp., 2021*). U około 25–35% przypadków, znamiennej redukcji liczby plemników towarzyszyło istotne osłabienie ruchu plemników (*Guo i wsp., 2021; Ruan i wsp., 2021*). Z kolei w dużym badaniu kohortowym przeprowadzonym na grupie 118 mężczyzn wyleczonych z zakażenia, aż w 67% ejakulatów zaburzenia dotyczyły morfologii plemników, 44% mężczyzn miało astenozoospermie, a 25% oligozoospermie (*Donders i wsp., 2022*). Nie brakuje również danych klinicznych, które wskazują na ciężkie nieprawidłowości w standardowym badaniu nasienia po przechorowaniu COVID-19. W badaniu *Gacci i wsp. (2021)* przeprowadzona analiza nasienia po 24–43 dniach od uzyskania negatywnego wyniku testu na COVID-19 wykazała aż osiem przypadków azoospermii i trzy przypadki ciężkiej oligozoospermii. Co więcej, obserwowany wzrost przypadków braku plemników w ejakulacie po przebyciu infekcji SARS-CoV-2 autorzy skorelowali ze stopniem nasilenia jej objawów (*Gacci i wsp., 2021*). Dodatkowo, w ejakulatach osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2 częściej obserwowano redukcję odsetka plemników żywych (*Gacci i wsp., 2021; Piroozmanesh i wsp., 2021*) oraz wzrost liczby leukocytów (*Gacci i wsp., 2021*).

Prace kliniczne, w których porównywano parametry plemników u tych samych mężczyzn przed i po infekcji SARS-CoV-2 także sugerują, że wirus SARS-CoV-2 odgrywa rolę przy powstawaniu nieprawidłowości w ejakulowanych gametach męskich (*Tabela 1*). Co ciekawe, badania te wskazują na osłabienie ruchu postępowego i całkowitego plemników, jako najczęściej występujące zaburzenie w ocenie standardowej (*Erbay i wsp., 2021; Koç i Keseroğlu, 2021; Pazir i wsp., 2021*). W kilku badaniach odnotowano także istotne obniżenie parametru objętości nasienia po infekcji, w szczególności przy umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów zakażenia (*Erbay i wsp., 2021; Koç i Keseroğlu, 2021*), przy jednoczesnym spadku koncentracji i całkowitej liczby plemników (*Erbay i wsp., 2021*). W piśmiennictwie naukowym nie brakuje również badań retrospektywnych, w których analiza porównawcza parametrów seminologicznych przed i po infekcji nie wykazała istotnego wpływu na jakość nasienia (*Gul i wsp., 2021; Ma i wsp., 2021a; Stigliani i wsp., 2023*). W wyjaśnieniu przyczyn powyższych różnic należy uwzględnić kilka czynników. Po pierwsze, zwraca uwagę duża różnorodność w liczebności porównywanych grup pacjentów w poszczególnych badaniach (od kilku do kilkudziesięciu osób), co może wpływać na moc przeprowadzonych analiz statystycznych. Po drugie, nie we wszystkich badaniach uwzględniano czas trwania infekcji i stopień nasilenia jej objawów. Po trzecie, próbki nasienia pozyskiwano

Tabela 1. Konwencjonalne i niekonwencjonalne parametry nasienia po infekcji COVID-19

Piśmiennictwo	Badana populacja	Koncepcja badań	Wynik/wniosek
Badania retrospektywne porównujące parametry nasienia między grupą mężczyzn po infekcji COVID-19 i grupą kontrolną			
<i>Li i wsp., 2020b</i>	N=23; mężczyźni z czynną infekcją COVID-19 N=22; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna	39,1% mężczyzn z infekcją COVID-19 miało oligozoospermie; 60,9% mężczyzn z infekcją COVID-19 miało leukocytospermie; istotny wzrost stężenia IL-6, TNF- α , MPC-1 u mężczyzn z infekcją COVID-19
<i>Holtmann i wsp., 2020</i>	N=2; mężczyźni z czynną infekcją COVID-19 N=18; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 N=14; grupa kontrolna	łagodne objawy infekcji vs umiarkowane objawy infekcji vs grupa kontrolna	istotne obniżenie koncentracji i ruchliwości plemników u mężczyzn z umiarkowanymi objawami infekcji COVID-19; mężczyźni z łagodnymi objawami infekcji COVID-19 nie wykazywali zaburzeń jakości nasienia
<i>Gacci i wsp., 2021</i>	N=43; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (negatywny test molekularny na obecność wirusa SARS-CoV-2)	mężczyźni nie hospitalizowani vs hospitalizowani (nie wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii) vs hospitalizowani (wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii)	25,5% mężczyzn miało oligo-krypto-azoospermie po infekcji COVID-19; 76,7% mężczyzn miało patologiczne poziomy IL-8 w plazmie nasiennej; badane parametry korelowały ze stopniem nasilenia infekcji
<i>Guo i wsp., 2021</i>	N=41; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (49–72 dni po wyjściu ze szpitala) N=50; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna	istotne obniżenie koncentracji, całkowitej liczby, ruchu postępowego i całkowitego plemników po infekcji COVID-19
<i>Piroozmanesh i wsp., 2021</i>	N=60; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 N=40; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna	istotne obniżenie koncentracji, ruchliwości i żywotności plemników oraz całkowitej pojemności antyoksydacyjnej nasienia po infekcji COVID-19; istotny wzrost plemników z fragmentacją DNA po infekcji COVID-19
<i>Ruan i wsp., 2021</i>	N=55; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (64–93 dni po COVID-19) N=145; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna; łagodne objawy infekcji vs umiarkowane objawy infekcji vs ciężkie objawy infekcji	istotne obniżenie koncentracji i całkowitej ruchliwości plemników po infekcji COVID-19; brak istotnego wpływu stopnia nasilenia infekcji COVID-19 na parametry plemników
Badania retrospektywne porównujące parametry plemników przed i po infekcji COVID-19			
<i>Ma i wsp., 2021a</i>	N=3; mężczyźni z czynną infekcją lub po przejściu infekcji COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	obniżenie ruchliwości plemników po infekcji COVID-19
<i>Gul i wsp., 2021</i>	N=29; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	brak istotnego negatywnego wpływu infekcji COVID-19 na parametry plemników
<i>Koç i Keseroğlu, 2021</i>	N=21; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (żaden z pacjentów nie wymagał hospitalizacji w czasie infekcji)	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	istotne obniżenie parametru objętości nasienia oraz morfologii, ruchu postępowego i całkowitego plemników po infekcji COVID-19
<i>Pazir i wsp., 2021</i>	N=24; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	istotne obniżenie całkowitej ruchliwości i całkowitej liczby ruchliwych plemników po infekcji COVID-19; w grupie mężczyzn, którzy przeszli infekcję COVID-19 bez gorączki, istotne obniżenie całkowitego ruchu plemników po infekcji COVID-19
<i>Erbay i wsp., 2021</i>	N=69; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (26 ze słabymi objawami infekcji i 43 z umiarkowanymi objawami infekcji); 94–190 dni po COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19 łagodne objawy infekcji vs umiarkowane objawy infekcji	istotne obniżenie ruchu postępowego, ruchu całkowitego i żywotności plemników po infekcji COVID-19 z łagodnymi objawami infekcji; istotne obniżenie wszystkich konwencjonalnych parametrów plemników oraz parametru objętości nasienia po infekcji COVID-19 z umiarkowanymi objawami infekcji; brak wpływu gorączki na parametry nasienia
<i>Stigliani i wsp., 2023</i>	N=20; mężczyźni w trakcie leczenia niepłodności (próbki nasienia pobierano średnio 8,3 \pm 4,8 miesiące po infekcji)	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	brak istotnego negatywnego wpływu infekcji COVID-19 na parametry nasienia; brak istotnego wpływu gorączki na parametry nasienia
Parametry nasienia w prospektywnych badaniach obserwacyjnych u mężczyzn po infekcji COVID-19			
<i>Donders i wsp., 2021</i>	N=118; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	1 miesiąc vs 1–2 miesiące vs >2 miesiące po infekcji COVID-19	24,6% mężczyzn miało normozoospermie, 25,4% mężczyzn miało oligozoospermie, 44,1% mężczyzn miało astenozoospermie, 67,0% mężczyzn miało teratozoospermie po infekcji COVID-19; gorączka i stopień nasilenia objawów nie były istotnie związane z obniżeniem jakości nasienia; średni czas normalizacji parametrów plemników wynosił 3 miesiące i był najdłuższy dla parametru morfologii; tendencja wzrostu poziomu przeciwciał przeciwplemnikowych w klasie IgG i wzrostu poziomu przeciwciał przeciwplemnikowych w klasie IgA w czasie po infekcji COVID-19

Piśmiennictwo	Badana populacja	Koncepcja badań	Wynik/wniosek
<i>Falahieh i wsp., 2021</i>	N=20, mężczyźni z czynną infekcją COVID-19	14 dni vs 120 dni po infekcji COVID-19	normalizacja ruchu postępowego i całkowitego plemników po 120 dniach od infekcji COVID-19; znacząca poprawa morfologii plemników po 120 dniach od infekcji COVID-19, ale wartości dla tego parametru nie osiągały poziomu tzw. wartości referencyjnych
<i>Guo i wsp., 2021</i>	N=22, mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	1–2 miesiące vs 3 miesiące po infekcji COVID-19	istotny wzrost koncentracji, całkowitej liczby, morfologii i całkowitej liczby plemników ruchliwych po 3 miesiącach po infekcji COVID-19
<i>Ruan i wsp., 2021</i>	N=55; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	<90 dni vs ≥90 dni po infekcji COVID-19	mężczyźni z dłuższym czasem (≥90 dni) po infekcji COVID-19 mieli niższą całkowitą liczbę plemników

IL-6 – interleukina 6; IL-8 – interleukina 8; MPC-1 – chemotaktyczne białko monocytów 1; TNF-α – czynnik martwicy nowotworów alfa

Table 1. Conventional and nonconventional semen parameters in COVID-19 patients

Reference	Study population	Study design	Finding/conclusion
Retrospective studies comparing semen parameters between COVID-19 patients and control subjects			
<i>Li et al., 2020b</i>	N=23; men in active stage of COVID-19 N=22; healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group	39.1% of COVID-19 patients had oligozoospermia; 60.9% of COVID-19 patients had leukocytospermia; significant increase in IL-6, TNF-α, MPC-1 concentration in seminal plasma in COVID-19 patients
<i>Holtmann et al., 2020</i>	N=2; men in active stage of COVID-19 N=18; men recovered from COVID-19 N=14; healthy control subjects	mild symptoms vs moderate symptoms vs control group	significant decrease in sperm concentration and motility in COVID-19 patients with moderate symptoms; patients with mild COVID-19 infection did not show an impairment of sperm quality
<i>Gacci et al., 2021</i>	N=43; men with laboratory evidence (negative test for SARS-CoV-2 RNA) of recovery from COVID-19	nonhospitalized vs hospitalized (without intensive care unit) vs intensive care unit	25.5% of COVID-19 patients had oligo-crypto-azoospermia, strictly related to COVID-19 severity; 76.7% of men showed pathological levels of IL-8 in semen
<i>Guo et al., 2021</i>	N=41; men recovered from COVID-19 (49–72 days after hospital discharge) N=50; healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group	significant decrease in sperm concentration, total sperm count, progressive motility and total motility in COVID-19 patients
<i>Piroozmanesh et al., 2021</i>	N=60, men recovered from COVID-19 N=40, healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group	significant decrease in sperm concentration, motility, viability as well as total antioxidant capacity of semen in COVID-19 patients; significant increase in sperm DNA fragmentation in COVID-19 patients
<i>Ruan et al., 2021</i>	N=55; men recovered from COVID-19 (64–93 days after COVID-19) N=145; healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group; mild symptoms vs moderate symptoms vs severe symptoms	significant decrease in sperm concentration and total motility in COVID-19 patients; no statistical differences in sperm parameters among mild, moderate and severe type of COVID-19
Retrospective studies comparing sperm parameters before and after COVID-19 diagnosis			
<i>Ma et al., 2021a</i>	N=3; men in active stage of COVID-19 or recovered from COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	one patient showed a decrease in sperm motility after COVID-19
<i>Gul et al., 2021</i>	N=29; men recovered from COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	no significant negative effect of COVID-19 on sperm quality
<i>Koç and Keseroğlu, 2021</i>	N=21; men recovered from COVID-19 (none of the subjects needed to be hospitalized during COVID-19)	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	significant decrease in semen volume, sperm progressive motility, total motility and morphology after COVID-19
<i>Pazir et al., 2021</i>	N=24; men recovered from COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	significant decrease in sperm total motility and total motile sperm count after COVID-19; in patients who had not fever, significant decrease in total motility after COVID-19 compared to the pre-infection values
<i>Erbay et al., 2021</i>	N=69; men recovered from COVID-19 (26 with mild symptoms and 43 with moderate symptoms); 94–190 days after COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis mild symptoms vs moderate symptoms	significant decrease in sperm progressive, total motility and viability after the mild COVID-19; significant decrease in all the sperm parameters including semen volume after the moderate COVID-19; no additional effect of fever on sperm quality

Reference	Study population	Study design	Finding/conclusion
<i>Stigliani et al., 2023</i>	N=20; non-azoospermic men undergoing fertility treatment (post-COVID-19 samples were obtained after an average of 8.3±4.8 months after infection)	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	no significant negative effect of COVID-19 on sperm quality; no significant differences in sperm quality between patients without/with fever
Semen parameters in prospective observational studies after COVID-19			
<i>Donders et al., 2021</i>	N=118; men recovered from COVID-19	1 month vs 1–2 months vs >2 month after COVID-19 diagnosis	24.6% of men had normozoospermia, 25.4% of men had oligozoospermia, 44.1% of had asthenozoospermia, 67.0% of men had teratozoospermia after COVID-19; fever and severity of COVID-19 were not associated with reduced sperm quality; mean recovery time for sperm parameter was 3 months but it was the longest for sperm morphology; a trend toward decreasing IgG ASA and increasing IgA ASA with increasing time after COVID-19
<i>Falahieh et al., 2021</i>	N=20, men in active stage of COVID-19	14 days vs 120 days after COVID-19 diagnosis	progressive motility and total motility back to normal after 120 days; morphology improved significantly after 120 days but did not reach the normal value
<i>Guo et al., 2021</i>	N=22, men recovered from COVID-19	1-2 months vs 3 months after COVID-19 diagnosis	significant increase in sperm concentration, total sperm count, sperm morphology and total motile count after 3 month after COVID-19
<i>Ruan et al., 2021</i>	N=55; men recovered from COVID-19	<90 days vs ≥90 days after COVID-19 diagnosis	patients with a longer time (≥90 days) since recovery had lower total sperm count compared to a shorter one

ASA – antisperm antibodies; IL-6 – interleukin 6; IL-8 – interleukin 8; MPC-1 – monocyte chemoattractant protein 1; TNF-α – tumor necrosis factor alpha

do badań w różnym czasie od potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2 pozytywnym wynikiem testu molekularnego, co w dużym stopniu determinowało interpretację uzyskanych wyników.

Biorąc pod uwagę fakt, że przyczyną obniżenia jakości nasienia mogą być epizody gorączki, w niektórych badaniach porównywano wartości parametrów seminologicznych u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 przebiegającą z gorączką i bez gorączki. Większość badań, w których zastosowano dodatkowy podział na podgrupy ze względu na towarzyszącą podwyższoną temperaturę ciała nie wykazywało istotnych różnic statystycznych, co sugeruje, że gorączka jest jednym z wielu czynników odpowiedzialnych za obniżenie jakości nasienia po infekcji COVID-19 (*Erbay i wsp., 2021; Pazir i wsp., 2021; Stigliani i wsp., 2023*) (Rycina 3). Należy w tym miejscu podkreślić, że powyższe analizy zastały przeprowadzone na bardzo małych grupach badanych.

Obecny stan wiedzy nie dostarcza jednoznacznej odpowiedzi na kluczowe pytania dotyczące kwestii, jak długo po przechorowaniu infekcji SARS-CoV-2 parametry nasienia utrzymują się na obniżonym poziomie, a także który z parametrów seminologicznych wymaga dłuższego czasu, by wrócić do wartości wyjściowych. *Guo i wsp. (2021)* analizowali parametry seminologiczne w dwóch punktach czasowych, po dwóch i trzech miesiącach od wyleczenia z infekcji, uzyskując istotną poprawę koncentracji i brak istotnej poprawy dla parametru ruchliwości plemników. W innym badaniu, analiza porównawcza standardowych parametrów plemników analizowanych po 14 i 120 dniach od potwierdzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wykazała, że ruchliwość była parametrem, który u wszystkich pacjentów ulegał znaczącej poprawie w monitorowanym przedziale czasowym, natomiast nie u wszystkich badanych mężczyzn parametr morfologii plemników osiągał wartość uznawaną

za prawidłową (*Falahieh i wsp., 2021*). Interesujące wyniki opublikowali *Donders i wsp. (2022)*, którzy u 118 mężczyzn monitorowali parametry plemników w trzech punktach czasowych: poniżej jednego miesiąca, od jednego do dwóch miesięcy i powyżej dwóch miesięcy (maksymalnie do sześciu miesięcy) od wyleczenia infekcji. W badaniu tym, koncentracja, ruch postępowy i liczba plemników ruchliwych należały do parametrów, które najszybciej ulegały normalizacji, w przeciwieństwie do parametru morfologii, który tylko w pojedynczych przypadkach ulegał poprawie w badanym przedziale czasowym. Nadal jednak po ponad dwóch miesiącach od wyleczenia infekcji, około 6% mężczyzn nie spełniało kryteriów dla wartości prawidłowych koncentracji plemników, 27% dla odsetka plemników z ruchem postępowym i 3% dla odsetka komórek ruchliwych (*Donders i wsp., 2022*). Podsumowując, analiza opublikowanych danych klinicznych dotyczących monitorowania zmian parametrów nasienia po infekcji SARS-CoV-2 wskazuje, że zaburzenia liczby i jakości ejakulowanych plemników związane z zakażeniem są zazwyczaj przejściowe i średnio w ciągu 3–4 miesięcy od wyleczenia standardowe parametry nasienia wracają do tak zwanych wartości referencyjnych. Jednocześnie badania sugerują, że stan wyjściowy jakości nasienia przed infekcją oraz stopień nasilenia objawów choroby mogą być kwestią kluczową dla skrócenia bądź wydłużenia czasu potrzebnego na normalizację parametrów seminologicznych.

Wpływ infekcji SARS-CoV-2 na parametry niekonwencjonalne nasienia

Nieprawidłowości parametrów rozszerzonej diagnostyki seminologicznej, obserwowane u pacjentów, którzy chorowali na COVID-19 wskazują na udział

stresu oksydacyjnego i procesów śmierci komórkowej jako potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój subpłodności/niepłodności u mężczyzn, związanej z infekcją SARS-CoV-2 (Rycina 3). Potwierdzają to badania retrospektywne, w których obserwowano jednoczesny wzrost fragmentacji DNA plemników i zaburzenia równowagi pro- i antyoksydacyjnej w nasieniu tj. obniżenie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego, wzrost stężenia markera peroksydacji lipidów czy wzrost poziomu reaktywnych form tlenu w nasieniu mężczyzn po infekcji, w porównaniu do mężczyzn, którzy nie chorowali na COVID-19 (Falahieh i wsp., 2021; Piroozmanesh i wsp., 2021; Shcherbitskaia i wsp., 2022). Co więcej, te same badania wskazywały na stopniową normalizację zarówno poziomu uszkodzeń plemnikowego DNA jak i lokalnego stresu oksydacyjnego u pacjentów po infekcji COVID-19 (Falahieh i wsp., 2021; Shcherbitskaia i wsp., 2022). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wobec dużej liczby czynników, zarówno endo- jak i egzogennych, prowadzących do stresu oksydacyjnego w nasieniu i zaburzeń integralności chromatyny plemników, parametry te nie są specyficznym markerem infekcji SARS-CoV-2 i należą do niezależnych biomarkerów diagnostyki seminologicznej niepłodności męskiej.

Postuluje się, że zaangażowanie wirusa SARS-CoV-2 w indukcję zarówno ogólnoustrojowej jak i lokalnej odpowiedzi immunologicznej i/lub autoimmunologicznej może być ważną przyczyną obniżenia jakości nasienia. Silnie skorelowano poziom przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasie IgG skierowanych przeciwko białku S wirusa w surowicy krwi z redukcją parametrów seminologicznych (Donders i wsp., 2022). Z kolei badania pośmiertne przeprowadzone na gonadach od pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 ujawniały zwiększoną infiltrację limfocytów T i makrofagów oraz dystrybucję przeciwciał klasy IgG w tkance interstycjalnej gonad od mężczyzn z infekcją SARS-CoV-2, prawdopodobnie jako efekt rozszczelnienia bariery krew-jądro (Li i wsp., 2020b). Autorzy obserwowali również podwyższone stężenia niektórych chemokin i cytokin prozapalnych tj. interleukiny-6 (IL-6, ang. *interleukin-6*), czynnika wzrostu nowotworów alfa (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor alpha*) czy chemotaktycznego białka monocytów 1 (MCP-1, ang. *monocyte chemoattractant protein 1*) w nasieniu pacjentów z COVID-19 (Li i wsp., 2020b). W innym badaniu, u 76% ozdrowieńców obserwowano podwyższone poziomy IL-8 w nasieniu, zwłaszcza u mężczyzn z ciężkim przebiegiem choroby. Dodatkowo, patologiczne poziomy tej chemokiny korelowano z intensywnością stosowanej tlenoterapii i wyższą częstością występowania azo- i kryptozoospermii w ejakulacie (Gacci i wsp., 2021). Wskazuje się także na zwiększoną tendencję do immunizacji nasienia u pacjentów po przebyciu infekcji SARS-CoV-2, o czym świadczą częściej obserwowane podwyższone poziomy (>10%) przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA, ang. *antisperm antibodies*), zwłaszcza w klasie IgA w mieszanym teście antyglobulinowym (MAR, ang. *mixed antiglobulin reaction*) (Donders

i wsp., 2022). Obserwacje te z pewnością wymagają monitorowania, gdyż w dłuższej perspektywie mogą stwarzać ryzyko przewlekłego uszkodzenia jąder, a nawet rozwoju autoimmunologicznego zapalenia gonad.

Kontrowersje dotyczące układu receptorowego dla SARS-CoV-2 w kontekście szczepionek skierowanych przeciw jego antygenom

Jakkolwiek nie gasną kontrowersje dotyczące ekspresji podstawowych receptorów dla wirusa SARS-CoV-2 (ACE2, podrodzina TMPRSS), również w układzie płciowym męskim, podstawowe dane donoszą o raczej niskim niebezpieczeństwie infekcji nasienia (ok. 6,9%) w stosunku do bardziej awidnych struktur komórkowych jakim jest gonada męska (8,3%) (Chen i wsp., 2021b). Ostatnio podnosi się zwłaszcza rolę katepsyn L i B w inwazyjności wirusa SARS-CoV-2 wobec męskiego układu płciowego, jakkolwiek to nie te grupy receptorów będą stanowić o długofalowych skutkach infekcji wirusem SARS-CoV-2. Utrzymywanie się stanu zapalnego w sytuacji przewlekłej to główne niebezpieczeństwo dla świata po COVID-19. Odpowiedzialne za nie będą głównie białka receptorowe, aminopeptydaza alanylowa typu N (ANPEP, ang. *alanyl aminopeptidase N*) czy peptydaza dipeptydylowa 4 (DPP-4, ang. *dipeptidyl peptidase-4*). Wysoka ekspresja ANPEP (wspomagana stanem zapalnym), poprzez mechanizm epigenetyczny powodujący zmianę ekspresji genów w gruczole krokowym oraz jego najbliższym otoczeniu, będzie skutkowała utrwalaniem zagrożenia nowotworowego wobec tego narządu. W szerszej perspektywie, zaobserwowano również podwyższoną ekspresję ANPEP w mikrośrodowisku sprzyjającym chorobie Parkinsona, co sugeruje, że choroby neurodegeneracyjne również mogą być konsekwencją przebytej infekcji COVID-19. Wymienione choroby cywilizacyjne, ze względu na swoje rozpowszechnienie, już w tej chwili budzą przerażenie środowiska medycznego – to prawdopodobny scenariusz odległych konsekwencji pandemii, które dodatkowo mogą być pobudzane przez zbyt liczne (choć powszechnie proponowane) dozowanie tzw. dawek przypominających szczepień przeciw COVID-19. Warto w tym miejscu przypomnieć, że szczepionka zawierająca peptyd (lub mRNA dla tego peptydu) pozyskiwana jest z białka S wirusa, odpowiedzialnego za inicjowanie kontaktu pomiędzy ligandem wirusowym a receptorem i w łagodnej formie może prowadzić do miernie nasilonych odczynów zapalnych podobnych do COVID-19. Jednak zbyt częste inicjowanie tych stanów zapalnych może przekształcić się w podłoże sprzyjające w prostej linii do zainicjowania lub współinicjowania wspomnianych chorób cywilizacyjnych. Podawanie szczepionki w trakcie współistniejącej infekcji SARS-CoV-2 nie jest obojętne dla układu odpornościowego, a zwłaszcza dla rozwinięcia możliwych reakcji krzyżowych (przy wystąpieniu homologii

„lustrzanego odbicia” białka receptorowego z niektórymi narządami). I tak na przykład możliwość krzyżowych reakcji pomiędzy terminalnymi (N i C) powtórzeniami heptadowymi (HR, ang. *heptad repeats*) białka S wirusa SARS-CoV-2 a syncytynami czyli białkami biorącymi udział w procesie placentacji była podnoszona przez lobby antyszczepionkowe (Bosch i wsp., 2004). Niemniej okazało się, że homologia tych białek była zbyt mała, aby takie potencjalne reakcje mogły się wytworzyć. Zapobiegając panice, należało przywołać pewne kanony rozrządzające układem odpornościowym, dla którego już dawno udowodniono, że jeżeli dwa porównywane białka dzieli mniej niż 35% homologii (np. HR białka S wirusa i syncytyna) na przestrzeni ponad 80 reszt aminokwasowych, to nie ma możliwości, aby uzyskane z tych białek okta- czy też nonapeptydy (wchodzące do rowka antygenowego układu zgodności tkankowej) mogły spowodować reakcję krzyżową.

Z kolei w odniesieniu do wczesnych form zarodka wytwarzającego cyto- czy syncytiotrofoblast, w I fazie rozwoju ciąży, zaakcentowano także rolę basiginy (CD147), która jest odpowiedzialna za indukcję metaloproteinaz w macierzy zewnątrzkomórkowej, a jednocześnie pełni rolę fakultatywnego receptora dla wirusa SARS-CoV-2 (Rycina 1). Biorąc pod uwagę fakt, że basigina ulega ekspresji na ludzkiej blastocystie czy też trofektodermie, równoległe podanie szczepionki, będącej w zasadzie białkiem konformacji kolca S, mogłoby nasilić ekspresję tego receptora i zagrozić przeżyciu wczesnego zarodka. W tabeli 2 przedstawiono rozmaite możliwości współwystępowania receptorów dla SARS-CoV-2 w warunkach wczesnej fazy rozwojowej ciąży na komórkach cyto- oraz syncytiotrofoblastu.

Tabela 2. Różne kombinacje dystrybucji receptorów dla wirusa SARS-CoV-2 na tkankach trofoblastu

Receptory dla wirusa SARS-CoV-2 – współwystępowanie

ACE2, TMPRSS2
ACE2, furyna
basigina (CD147), TMPRSS2
basigina (CD147), FURYNA
DPP-4, TMPRSS2
DPP-4, furyna

ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2; TMPRSS2 – przezbłonowa proteaza serynowa 2; DPP-4 – peptydaza dipeptydylowa 4

Table 2. Different distribution of SARS-CoV-2 receptors on trophoblast tissues

SARS-CoV-2 receptor distribution

ACE2, TMPRSS2
ACE2, furin
basigin (CD147), TMPRSS2
basigin (CD147), furin
DPP-4, TMPRSS2
DPP-4, furin

ACE2 – angiotensin converting enzyme; TMPRSS2 – transmembrane serine protease 2, DPP-4 – dipeptidyl peptidase -4

W tej sytuacji, zdumienie może budzić opublikowane oświadczenie producenta szczepionki Pfizer, który jako jedyny i w każdych warunkach rekomendował stosowanie szczepionki, także dla kobiet w ciąży (nie różniąc nawet trymestru) (Ory i wsp., 2021). Refleksja dotycząca podawania szczepionek, nawet o najnowszej technologii, przyszła jednak wkrótce potem, prawdopodobnie w wyniku zaobserwowanych licznych poronień przy podawanych szczepionkach u kobiet w ciąży (Chen i wsp., 2021b). Światowa Organizacja Zdrowia oraz Komitet Szczepionek i Immunizacji Wielkiej Brytanii wyraziły wielką rezerwę wobec tendencji szczepienia kobiet w pierwszym trymestrze ciąży. Dalszą refleksję powinien budzić fakt, że jakkolwiek receptory podrodziny TMPRSS dla wirusa SARS-CoV-2 mają niską ekspresję w miometrium macicy, jajnikach, jajowodach czy gruczołach piersiowym, to zarówno uprzednio wymieniony receptor enzymatyczny jak i obydwie katepsyny B i L, wyrażają zwiększoną ekspresję we wczesnej do około połowy fazy wydzielniczej cyklu menstruacyjnego u kobiet, dlatego powinno się unikać szczepienia w tym właśnie okresie.

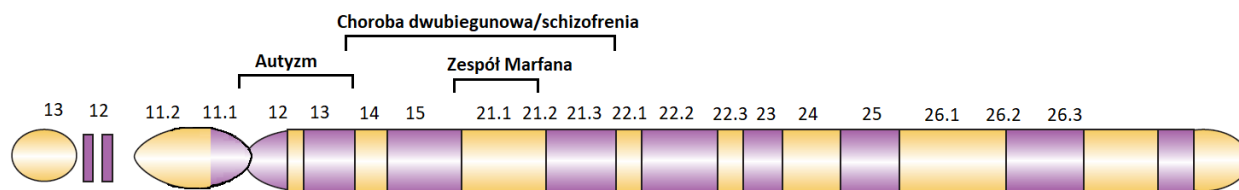
Z punktu widzenia systemowego, bardzo poważnie powinna być traktowana zmienna i najmniej przewidywalna ekspresja receptora DPP-4 łożyska naczyniowego, która występuje na komórkach nabłonkowych i śródbłonna naczyniowego, powodując nie tylko gwałtowne reakcje w postaci burzy cytokinowej, ale również falę zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ze względu na swoje krytyczne rozmieszczenie), objawiających się zawałem serca i/lub udarem w ośrodkowym układzie nerwowym, w następstwie choroby COVID-19. Jak wynika z literatury przedmiotu i szerokich obserwacji wyniesionych z dotąd podawanych szczepionek, u niektórych osób epizody zakrzepowo-zatorowe wystąpiły także po przyjęciu szczepionek, zaś prawie u wszystkich (obserwacje własne) doszło do podwyższonego poziomu krążących cytokin – przesiekających do przedziału rozrodczego obu płci, w zależności od predyspozycji indywidualnych czy chorób współistniejących, a w dłuższej perspektywie – utrzymujących się stanów zapalnych, predysponujących do rozwoju późniejszych chorób somatycznych, nie wykluczając stanów nowotworowych (Konstantinides, 2021; Schultheiss i wsp., 2021; Elkin i wsp., 2023). Niebezpieczeństwo to wzrasta wraz z liczbą dawek przypominających, których podawanie bezwzględnie powinno być nadzorowane w tzw. grupach zagrożonych lub wypełniających czynniki ryzyka (np. wiek).

Rola cytokin w obrazie choroby COVID-19 oraz w następstwie szczepionek skierowanych przeciw antygenom SARS-2-CoV-2

Najbardziej spektakularny, statystycznie znamieny i szeroko potwierdzony wzrost cytokin dotyczył chemokiny IL-8, zarówno systemowo (krążącej we krwi)

jak i przesiękającej do męskiego układu płciowego (badana w nasieniu). Poziom IL-8 w plazmie nasiennej różnicował pacjentów przechodzących chorobę COVID-19, również tych zaopatrywanych w sposób kwalifikowany przez personel lekarski, wobec pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej (*Gacci i wsp., 2021*). Ta wysoka aktywność IL-8 jako czynnika chemotaktycznego *per se* nie stanowiła istotnego zagrożenia, poza dramatycznym sygnałem wobec eskalacji reakcji prozapalnej i uruchomienia aktywności leukocytów, które następnie wzbudzały zagrażające życiu poziomy cytokin IL-17, TNF- α oraz IL-6, a w mniejszym stopniu IFN- γ , którego poziom w aspekcie pierwotnie reagującego ramienia immunologicznego odpowiedzi wrodzonej był w istocie czynnikiem dobroczynnym dla uruchomienia szybkiego oporu przeciw czynnikowi infekcyjnemu. Wysoki poziom cytokin wraz z uruchomieniem nieprzyjemnej kaskady czynników pro-koagulacyjnych oraz apoptozy (przyspieszonej śmierci komórkowej) były w istocie najpoważniejszymi czynnikami zagrażającemu życiu, w tym niewydolności oddechowej i przyspieszonego włóknienia płuc. W aspekcie układu płciowego męskiego należy wskazać na rolę cytokin w rozkojarzeniu i zwiększeniu przepuszczalności bariery krew-jądro, a w jej następstwie wtargnięciu czynników układu odpornościowego na teren narządu uprzywilejowanego immunologicznie, jakim jest gonada męska. Dalszą konsekwencją wymienionej kaskady było obniżenie spermatogenezy i steroidogenezy (*Gacci i wsp., 2021*). Jakkolwiek ponad wszelką wątpliwość udowodniono, że przyjęte do bezpiecznego obiegu szczepionki nie powodowały (i nadal nie powodują) obniżenia jakości nasienia w odniesieniu do ich podstawowych parametrów tj. koncentracji, ruchliwości i morfologii, to jednak indukują one poziom systemowych, krążących (i prawdopodobnie przesiękających do układu rozrodczego obu płci) cytokin, znanych z literatury jako niesprzyjające zdrowiu reprodukcyjnemu (zwłaszcza w aspekcie roli TNF- α) (*du Fosse i wsp., 2019*). Nasze pionierskie badania własne już wcześniej wskazywały na rolę czynnika męskiego

w nawracających poronieniach (*Havrylyuk i wsp., 2015*) dokumentując m. in. wysokie stężenia szeregu cytokin tj. transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- β 1, ang. *transforming growth factor beta 1*), IL-18 czy IL-1 β , zarówno w idiopatycznej niepłodności jak i u partnerów kobiet roniących (TGF- β 1). Te obserwacje zdobyły rozgłos i stały się podstawą dla wielu dalszych badań opisujących podwyższony poziom cytokin u męskich partnerów kobiet z nawracającymi poronieniami (*du Fosse i wsp., 2021*). Panel badanych prozapalnych cytokin obejmował IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 czy TNF- α . Zwłaszcza ta ostatnia cytokina prozapalna jawi się jako szczególnie interesująca, albowiem uniemożliwia ona wczesny rozwój zarodkowy według obowiązującej hipotezy „immunodewiacji” Wegmanna i silnie oddziałująca pro-apoptotycznie. W tym aspekcie, wysokie poziomy TNF- α obserwowane po kursie zakończonych trzech szczepionek muszą się kojarzyć z analogicznym niebezpieczeństwem dla indukowania wczesnych poronień, zarówno występując po stronie żeńskiej jak i męskiej. Cytokina prozapalna TNF- α dodatkowo obniża poziom antyoksydantów w nasieniu, umożliwiając w ten sposób niebezpieczne przesunięcie potencjału redoks nasienia w kierunku umożliwienia reakcji zapalnej i z tym związanej sekrecji wolnych rodników tlenowych (*Sanocka i wsp., 2003*). Według nieopublikowanych obserwacji własnych, poziom TNF- α u mężczyzn szczepionych przeciw SARS-2-CoV-2 (zarówno szczepionkami mRNA jak i antygenowymi) może dochodzić do stężenia kilkunastu tysięcy pg/mL, przy poziomie fizjologicznym nie przekraczającym 1370 pg/mL. Nie wchodząc zbyt głęboko w hipotezę Johna Aitkena, która sugeruje pojawienie się uprzywilejowanego toru mutacji wykluczającej odnowę spermatogonialną (na co nie ma jednoznacznych dowodów), albowiem plemniki poddane oksydacyjnemu działaniu mogą ujawniać zmiany (mutacje) *de novo* w jądrowym DNA, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększonej częstości pojawienia się w populacji ludzkiej chorób genetycznych dziedziczonych w sposób dominujący (np. zespół Marfana). Ponadto, oksydacyjne



Ryc. 4. Wrażliwość ludzkiego plemnika DNA na atak oksydacyjny; zmodyfikowany według *Aitken i wsp. (2020)* (szczegóły w tekście)

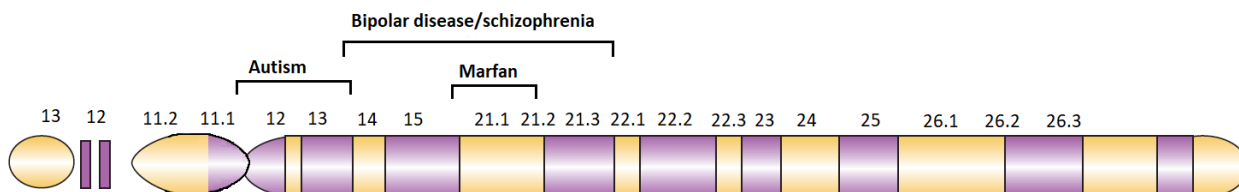


Fig. 4. Vulnerability of human sperm DNA on oxidative attack; modified according to *Aitken et al. (2020)* (details in the text)

działanie może dotyczyć tzw. miejsc „gorących” (ang. *hot spots*) w chromosomach, które są szczególnie podatne na czynniki mutagenne, co powoduje zwiększony odsetek dzieci autystycznych z chorobą dwubiegunową czy schizofrenią (Aitken i wsp., 2020) (Rycina 4). Przystępując obecnie do prokreacji, należy przyjąć, że jest to okres szczególnych wymagań dla obu stron, a ewentualne skutki szczepień i/lub szczepień powiązanych z przebyciem COVID-19 mogą wymagać terapii przygotowawczej. Obniżenie cytokin prozapalnych uzyskuje się zwykle terapią immunosupresyjną (wyzwanie dla jej stosowania w warunkach epidemicznych) lub też w przypadku nadmiernego ryzyka – przy pomocy leczenia biologicznego (dosyć kosztownego) z użyciem swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko TNF- α i/lub IL-6. Monitorowanie poziomu cytokin jest absolutnie w tych przypadkach wskazane ze względu na czynniki ryzyka (obniżenie odporności) czy koszty (w perspektywie) terapii swoistej. Zatem brak bezpośredniego wpływu szczepionek na jakość gamet męskich w ejakulacji nie może być przewodnim argumentem dla ich neutralności wobec szeroko pojętego zdrowia reprodukcyjnego, które ma znacznie szerszy wymiar, niż to, czym zwykle kierujemy się pomagając nieplodnym parom w osiągnięciu ich marzeń o posiadaniu potomstwa. Społeczną i rodzicielską troską winno być albowiem także lub przede wszystkim, powoływanie do życia pokoleń zdrowych zarówno somatycznie jak i psychicznie.

Finansowanie

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (nr grantu: 2015/19/B/NZ5/02241).

Piśmiennictwo

Aguiar J.A., Tremblay B.J., Mansfield M.J., Woody O., Lobb B., Banerjee A. i wsp.: Gene expression and *in situ* protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *Eur Respir J.* 2020, 56(3), 2001123. doi: 10.1183/13993003.01123-2020. PMID: 32675206.

Aitken R.J., De Iulius G.N., Nixon B.: The sins of our forefathers: paternal impacts on *de novo* mutation rate and development. *Annu Rev Genet.* 2020, 54, 1–24. doi: 10.1146/annurev-genet-112618-043617. PMID: 32663048.

Aitken R.J.: COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology.* 2021, 9(1), 48–52. doi: 10.1111/andr.12859. PMID: 32649023.

Bosch B.J., Martina B.E., Van Der Zee R., Lepault J., Haijema B.J., Versluis C. i wsp.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection inhibition using spike protein heptad repeat-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101(22), 8455–8460. doi: 10.1073/pnas.0400576101. PMID: 15150417.

Breidenbach J.D., Dube P., Ghosh S., Abdullah B.N., Modyanov N.N., Malhotra D. i wsp.: Impact of comorbidities on SARS-CoV-2 viral entry-related genes. *J Pers Med.* 2020, 10(4), 146. doi: 10.3390/jpm10040146. PMID: 32992731.

Bridwell R.E., Merrill D.R., Griffith S.A., Wray J., Oliver J.J.: A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis. *Am J Emerg Med.* 2021, 42, 260.e3-260.e5. DOI 10.1016/j.ajem.2020.08.068. PMID: 32888763.

Burke C.A., Skytte A.B., Kasiri S., Howell D., Patel Z.P., Trolice M.P. i wsp.: A cohort study of men infected with COVID-19 for presence of SARS-CoV-2 virus in their semen. *J Assist Reprod Genet.* 2021, 38(4), 785–789. doi: 10.1007/s10815-021-02119-y. PMID: 33660204.

Chabrolles H., Pons-Rejraji H., Chaput L., Brebion A., Fiot M., Pereira B. i wsp.: Validation of a SARS-CoV-2 RT-PCR assay: a requirement to evaluate viral contamination in human semen. *Reprod Biomed Online.* 2022, 45(6), 1247–1254. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.09.004. PMID: 36270932.

Chen L., Huang X., Yi Z., Deng Q., Jiang N., Feng C. i wsp.: Ultrasound imaging findings of acute testicular infection in patients with coronavirus disease 2019: A single-center-based study in Wuhan, China. *J Ultrasound Med.* 2021a, 40(9), 1787–1794. doi: 10.1002/jum.15558. PMID: 33174632.

Chen F., Zhu S., Dai Z., Hao L., Luan C., Guo Q. i wsp.: Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Hum Reprod.* 2021b, 37(1), 5–13. doi: 10.1093/humrep/deab238. PMID: 34734259.

Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C. i wsp.: TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostatesomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2010, 176(6), 2986–96. doi: 10.2353/ajpath.2010.090665. PMID: 20382709.

Cinislioglu A.E., Cinislioglu N., Demirdogen S.O., Sam E., Akkas F., Altay M.S. i wsp.: The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022, 10(1), 24–33. doi: 10.1111/andr.13081. PMID: 34288536.

Donders G.G.G., Bosmans E., Reumers J., Donders F., Jonckheere J., Salembier G. i wsp.: Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril.* 2022, 117(2), 287–296. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.022. PMID: 34937665.

du Fossé N., van der Hoorn M.L., Eikmans M., Heidt S., le Cessie S., Mulders A. i wsp.: Evaluating the role of paternal factors in aetiology and prognosis of recurrent pregnancy loss: study protocol for a hospital-based multicentre case-control study and cohort study (REMI III project). *BMJ Open.* 2019, 9(11), e033095. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033095. PMID: 31727666

du Fossé N.A., Lashley E.E.L.O., van Beelen E., Meuleman T., le Cessie S., van Lith J.M.M. i wsp.: Identification of distinct seminal plasma cytokine profiles associated with male age and lifestyle characteristics in unexplained recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2021, 147, 103349. doi: 10.1016/j.jri.2021.103349. PMID: 34246867.

Dutta S., Sengupta P.: SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci.* 2021, 28(1), 23–26. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z. PMID: 32651900.

Elkin P.L., Brown S.H., Resendez S., McCray W., Resnick M., Hall K. i wsp.: COVID-19 vaccination and venous thromboembolism risk in older veterans. *J Clin Transl Sci.* 2023, 7(1), e55. doi: 10.1017/cts.2022.527. PMID: 37008615.

Erbay G., Sanli A., Turel H., Yavuz U., Erdogan A., Karabakan M. i wsp.: Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology.* 2021, 9(4), 1060–1065. doi: 10.1111/andr.13019. PMID: 33851521.

Falahieh F.M., Zarabadipour M., Mirani M., Abdiyan M., Dinparvar M., Alizadeh H. i wsp.: Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod Fertil Dev.* 2021, 33(12), 683–690. doi: 10.1071/RD211153. PMID: 34324827.

Flaifel A., Guzzetta M., Occidental M., Najari B.B., Melamed J., Thomas K.M. i wsp.: Testicular changes associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med.* 2021, 145(1), 8–9. doi: 10.5858/arpa.2020-0487-LE. PMID: 33367666.

Gacci M., Coppi M., Baldi E., Sebastianelli A., Zaccaro C., Morselli S. i wsp.: Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod.* 2021, 36(6), 1520–1529. doi: 10.1093/humrep/deab026. PMID: 33522572.

Gralinski L.E., Menachery V.D.: Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020, 12 (2), 135. doi: 10.3390/v12020135. PMID: 31991541.

Gul A., Zengin S., Dundar G., Ozturk M.: Do SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) and the Medications Administered for Its Treatment Impair Testicular Functions? *Urol Int.* 2021, 105(11-12), 944–948. doi: 10.1159/000517925. PMID: 34433173.

- Guo T.H., Sang M.Y., Bai S., Ma H., Wan Y.Y., Jiang X.H. *i wsp.*: Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian J Androl.* 2021, 23(5), 479–483. doi: 10.4103/aja.aja_31_21. PMID: 33975987.
- Havrylyuk A., Chopyak V., Boyko Y., Kril I., Kurpysz M.: Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol.* 2015, 40(3), 337–344. doi: 10.5114/ceji.2015.54596. PMID: 26648778.
- Helmy Y.A., Fawzy M., Elawad A., Sobieh A., Kenney S.P., Shehata A.A.: The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020, 9(4), 1225. doi: 10.3390/jcm9041225. PMID: 32344679.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. *i wsp.*: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020, 181(2), 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651.
- Holtmann N., Edimiris P., Andree M., Doehmen C., Baston-Buest D., Adams O. *i wsp.*: Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril.* 2020, 114(2), 233–238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028. PMID: 32650948.
- Kayaaslan B., Korukluoglu G., Hasanoglu I., Kalem A.K., Eser F., Akinci E. *i wsp.*: Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urol Int.* 2020, 104(9–10), 678–683. doi: 10.1159/000510531. PMID: 32781456.
- Kim J., Thomsen T., Sell N., Goldsmith A.J.: Abdominal and testicular pain: An atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020, 38(7), 1542.e1–1542.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.052. PMID: 32273141.
- Kishimoto M., Uemura K., Sanaki T., Sato A., Hall W.W., Kariwa H. *i wsp.*: TMPRSS11D and TMPRSS13 activate the SARS-CoV-2 spike protein. *Viruses.* 2021, 13(3), 384. doi: 10.3390/v13030384. PMID: 33671076.
- Koç E., Keseroğlu B.B.: Does COVID-19 worsen the semen parameters? Early results of a tertiary healthcare center. *Urol Int.* 2021, 105(9–10), 743–748. doi: 10.1159/000517276. PMID: 34265771.
- Konstantinides S.V.: Thrombotic complications of vaccination against SARS-CoV-2: what pharmacovigilance reports tell us - and what they don't. *Eur Respir J.* 2021, 58(1), 2101111. doi: 10.1183/13993003.01111-2021. PMID: 33888525.
- Kuczyńska K., Zawilska J.B., Badura J., Strehl B.: Wirus SARS-CoV-2: pochodzenie, budowa i cykl replikacyjny. *Farm Pol.* 2021, 77(3), 143–149. DOI 10.32383/farmopol/135222.
- La Marca A., Busani S., Donno V., Guaraldi G., Ligabue G., Girardis M.: Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online.* 2020, 41(5), 903–906. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.017. PMID: 32826162.
- Li D., Jin M., Bao P., Zhao W., Zhang S.: Clinical characteristics and results of semen tests among men with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020a, 3(5), e208292. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292. PMID: 32379329.
- Li H., Xiao X., Zhang J., Zafar M.I., Wu C., Long Y. *i wsp.*: Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020b, 28, 100604. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100604. PMID: 33134901.
- Liu X., Chen Y., Tang W., Zhang L., Chen W., Yan Z. *i wsp.*: Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci.* 2020, 63(7), 1006–1015. doi: 10.1007/s11427-020-1705-0. PMID: 32361911.
- Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y. *i wsp.*: Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021a, 93(1), 456–462. doi: 10.1002/jmv.26259. PMID: 32621617.
- Ma X., Guan C., Chen R., Wang Y., Feng S., Wang R. *i wsp.*: Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021b, 18(2), 487–489. doi: 10.1038/s41423-020-00604-5. PMID: 33318629.
- Madden P.J., Thomas Y., Blair R.V., Samer S., Doyle M., Midkiff C.C. *i wsp.*: An immunoPET probe to SARS-CoV-2 reveals early infection of the male genital tract in rhesus macaques. *bioRxiv.* 2022, 23, 2022.02.25.481974. doi: 10.1101/2022.02.25.481974. PMID: 35262081.
- Massarotti C., Garolla A., Maccarini E., Scaruffi P., Stigliani S., Anserini P. *i wsp.*: SARS-CoV-2 in the semen: Where does it come from? *Andrology.* 2021, 9(1), 39–41. doi: 10.1111/andr.12839. PMID: 32533891.
- Mohamad N.V., Wong S.K., Wan Hasan W.N., Jolly J.J., Nur-Farhana M.F., Ima-Nirwana S. *i wsp.*: The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019, 22(2), 129–140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487. PMID: 29925283.
- Ory S., Veiga A., Horton M., Gianaroli L.: Joint IFFS/ESHRE statement on COVID-19 vaccination for pregnant women and those considering pregnancy. *Hum Reprod Open.* 2021, 2021, hoab016. doi: 10.1093/hropen/hoab016. PMID: 33889758.
- Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P. *i wsp.*: No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020, 113(6), 1135–1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024. PMID: 32482249.
- Pascual-Goñi E., Fortea J., Martínez-Domeño A., Rabella N., Tecame M., Gómez-Oliva C. *i wsp.*: COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020, 7(5), e823. doi: 10.1212/NXI.0000000000000823. PMID: 32587102.
- Patel D.P., Punjani N., Guo J., Alukal J.P., Li P.S., Hotaling J.M.: The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril.* 2021, 115(4), 813–823. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.033. PMID: 33509629.
- Pazir Y., Eroglu T., Kose A., Bulut T.B., Genc C., Kadıhasanoglu M.: Impaired semen parameters in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Andrologia.* 2021, 53(9), e14157. doi: 10.1111/and.14157. PMID: 34268784.
- Piroozmanesh H., Cheraghi E., Naserpoor L., Aghashahi M., Jannatifar R.: The effect of COVID-19 infection on sperm quality and male fertility. *Jentashapir J Cell Mol Bio.* 2021, 12(2), e115390. doi: 10.5812/jjcm.115390.
- Poma A.M., Bonuccelli D., Giannini R., Macerola E., Vignali P., Ugolini C. *i wsp.*: COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J Endocrinol Invest.* 2022, 45(1), 209–214. doi: 10.1007/s40618-021-01628-y. PMID: 34191258.
- Ramal-Sanchez M., Castellini C., Cimini C., Taraschi A., Valbonetti L., Barbonetti A. *i wsp.*: ACE2 receptor and its isoform short-ACE2 are expressed on human spermatozoa. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(7), 3694. doi: 10.3390/ijms23073694. PMID: 35409054.
- Rastrelli G., Di Stasi V., Inglese F., Beccaria M., Garuti M., Di Costanzo D. *i wsp.*: Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021, 9(1), 88–98. doi: 10.1111/andr.12821. PMID: 32436355.
- Ruan Y., Hu B., Liu Z., Liu K., Jiang H., Li H. *i wsp.*: No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology.* 2021, 9(1), 99–106. doi: 10.1111/andr.12939. PMID: 33150723.
- Salar R., Erbay G., Şanlı A., Yavuz U., Kandemir E., Turel H. *i wsp.*: Effect of COVID-19 infection on the erectile function. *Andrology.* 2023, 11(1), 10–16. doi: 10.1111/andr.13315. PMID: 36251682.
- Salonia A., Pontillo M., Capogrosso P., Gregori S., Careni C., Ferrara A.M. *i wsp.*: Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology.* 2022, 10(1), 34–41. doi: 10.1111/andr.13097. PMID: 34409772.
- Salonia A., Pontillo M., Capogrosso P., Pozzi E., Ferrara A.M., Cotelessa A. *i wsp.*: Testosterone in males with COVID-19: a 12-month cohort study. *Andrology.* 2023, 11(1), 17–23. doi: 10.1111/andr.13322. PMID: 36251583.
- Sanocka D., Jedrzejczak P., Szumala-Kakol A., Fraczek M., Kurpysz M.: Male genital tract inflammation: the role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma. *J Androl.* 2003, 24(3), 448–455. doi: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02693.x. PMID: 12721221.
- Schroeder M., Schaumburg B., Mueller Z., Parplys A., Jarczak D., Roedl K. *i wsp.*: High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 2021, 10(1), 1807–1818. doi: 10.1080/22221751.2021.1969869. PMID: 34402750.
- Schultheiss H.P., Baumeier C., Aleshcheva G., Bock C.T., Escher F.: Viral myocarditis - from pathophysiology to treatment. *J Clin Med.* 2021, 10(22), 5240. doi: 10.3390/jcm10225240. PMID: 34830522.

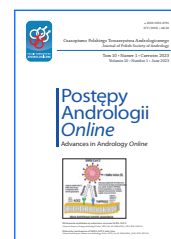
- Scroppo F.I., Costantini E., Zucchi A., Illiano E., Trama F., Brancorsini S. *i wsp.*: COVID-19 disease in clinical setting: impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021, 33(1), 97–102. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0227. PMID: 34714984.
- Selvaraj K., Ravichandran S., Krishnan S., Radhakrishnan R.K., Manickam N., Kandasamy M.: Testicular atrophy and hypothalamic pathology in COVID-19: Possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities. *Reprod Sci.* 2021, 28(10), 2735–2742. doi: 10.1007/s43032-020-00441-x. PMID: 33415647.
- Shcherbitskaia A.D., Komarova E.M., Milyutina Y.P., Ishchuk M.A., Sagurova Y.M., Safaryan G.K. *i wsp.*: Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Men Recovered from COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(17), 10060. doi: 10.3390/ijms231710060. PMID: 36077455.
- Shen Q., Xiao X., Aierken A., Yue W., Wu X., Liao M. *i wsp.*: The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020, 24(16), 9472–9477. doi: 10.1111/jcmm.15541. PMID: 32594644.
- Song H., Seddighzadeh B., Cooperberg M.R., Huang F.W.: Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. *Eur Urol.* 2020, 78(2), 296–298. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.065. PMID: 32418620.
- Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D.: Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020, 114(1), 33–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001. PMID: 32622411.
- Stigliani S., Massarotti C., Bovis F., Maccarini E., Anserini P., Scaruffi P.: Semen parameters and male reproductive potential are not adversely affected after three or more months of recovery from COVID-19 disease. *Front Reprod Health.* 2023, 20(4):1114308. doi: 10.3389/frph.2022.1114308. PMID: 36743823.
- Temiz M.Z., Dincer M.M., Hacibey I., Yazar R.O., Celik C., Kucuk S.H. *i wsp.*: Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia.* 2021, 53(2), e13912. doi: 10.1111/and.13912. PMID: 33244788.
- Verma S., Saksena S., Sadri-Ardekani H.: ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *Biol Reprod.* 2020, 103(3), 449–451. doi: 10.1093/biolre/iaaa080. PMID: 32427288.
- Wang Y., Wang Y., Luo W., Huang L., Xiao J., Li F. *i wsp.*: A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci.* 2020, 17(11), 1522–1531. doi: 10.7150/ijms.46695. PMID: 32669955.
- Wang Z., Xu X.: scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020, 9(4), 920. doi: 10.3390/cells9040920. PMID: 32283711.
- Wierzb-Bobrowicz T., Krajewski P., Tarka S., Acewicz A., Felczak P., Stępień T. *i wsp.*: Neuropathological analysis of the brains of fifty-two patients with COVID-19. *Folia Neuropathol.* 2021, 59(3), 219–231. doi: 10.5114/fn.2021.108829. PMID: 34628787.
- World Health Organization <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, data wejścia 25.04.2023 r.
- Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E. *i wsp.*: Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod.* 2006, 74(2), 410–416. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776. PMID: 16237152.
- Yang M., Chen S., Huang B., Zhong J.M., Su H., Chen Y.J. *i wsp.*: Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus.* 2020, 6(5), 1124–1129. doi: 10.1016/j.euf.2020.05.009. PMID: 32563676.
- Zhang S., Wang X., Zhang H., Xu A., Fei G., Jiang X. *i wsp.*: The absence of coronavirus in expressed prostatic secretion in COVID-19 patients in Wuhan city. *Reprod Toxicol.* 2020, 96, 90–94. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.06.006. PMID: 32534021.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



FINASTERYD A PŁODNOŚĆ MĘSKA ORAZ JEGO MIĘDZYPOKOLENIOWE KONSEKWENCJE – PRZEGLĄD LITERATURY

FINASTERIDE AND MALE FERTILITY AND ITS TRANSGENERATIONAL CONSEQUENCES – A LITERATURE REVIEW

Marika Freus, Agnieszka Kolasa 

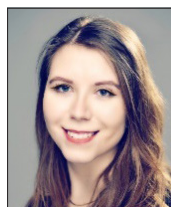
Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Wydział Medycyny i Stomatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Autor do korespondencji / corresponding author: Agnieszka Kolasa, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Tel: +48 91 466 16 77, e-mail: agnieszka.kolasa@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 24.07.2023 r. Zaakceptowano/accepted: 23.08.2023 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2023.02](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2023.02)



Marika Freus – mgr biotechnologii, specjalizacja: biotechnologia medyczna, absolwentka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM), była Przewodnicząca oraz Członek Założyciel, a obecnie Członek Honorowy Studenckiego Towarzystwa Biotechnologów. Doktorantka w Szkole Doktorskiej PUM, realizująca pracę doktorską w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii PUM. Jej praca naukowa jest związana z wpływem leków na fizjologię i morfologię męskiego układu płciowego.

Marika Freus – M.Sc. in biotechnology, specializing in medical biotechnology, graduate of the Pomeranian Medical University in Szczecin (PUM), past President and Founding Member, and currently Honorary Member of the Student Society of Biotechnology. PhD student at the Doctoral School (PUM), working of the thesis in the Department of Histology and Embryology at PUM. Her scientific work is related to the effects of drugs on the physiology and morphology of the male reproductive system.

Streszczenie

Finasteryd, to lek stosowany m.in. w leczeniu łysienia androgenowego, który jest przyjmowany przez mężczyzn w coraz to młodszym wieku i przez to, przez dłuższy okres ich życia. Wpływ finasterydu na męską płodność, poprzez zmniejszenie stężenia dihydrotestosteronu, jest obecnie tematem wielu badań. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnej wiedzy dotyczącej tego tematu. Przegląd literatury obejmował prace opublikowane do maja 2023 r., poprzez wyszukiwanie w bazach PubMed, Google Scholar, Embase oraz NIH informacji omawiających wpływ finasterydu na występowanie zmian morfologicznych jąder, zmian w parametrach nasienia oraz wpływ



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

przyjmowania tego leku przez pokolenie rodzicielskie, na potomstwo męskie i ich płodność. Wśród zmian morfologicznych opisywano zaburzenia w obrębie: komórek Leydiga (zmniejszenie liczby lub/i ich rozrost), kanalików plemnikotwórczych (zmniejszenie średnicy, nieregularny kształt, martwica), komórek germinalnych (obniżenie liczby czy zmiany fenotypu). Opisywane zmiany seminologiczne obejmowały spadek liczby plemników w ejakulacie, obniżenie ich ruchliwości i żywotności oraz wzrost wskaźnika fragmentacji DNA plemników. Międzypokoleniowe konsekwencje wiązały się z niską liczebnością potomstwa, zmniejszeniem częstości występowania ciąży czy też zaburzeniami rozwojowymi w obrębie męskiego układu moczowo-płciowego.

Słowa kluczowe: finasteryd, płodność męska, efekt międzypokoleniowy

Abstract

Finasteride, is a drug used, among other things, to treat androgenetic alopecia, is being taken by men at an increasingly younger age and, thus, for a longer period of their lives. The effect of finasteride on male fertility, by reducing dihydrotestosterone levels, is currently the subject of much research. This article reviews the current knowledge on this topic. The literature review looked at papers published up to May 2023, by searching PubMed, Google Scholar, Embase and NIH databases for information on the effects of finasteride on the occurrence of testicular morphological changes, changes in semen parameters, and the effects of taking this drug through the parental generation, on male offspring and their fertility. Among the morphological changes described were abnormalities in: Leydig cells (decreased number and/or hyperplasia), seminiferous tubules (decreased diameter, irregular shape, necrosis), germinal cells (decreased in number or changes in phenotype). Described seminological changes included a decrease in the number of spermatozoa in the ejaculate, a decrease in their motility and viability and an increase in the sperm DNA fragmentation index. Intergenerational consequences were associated with low offspring numbers, decreased pregnancy frequency or some congenital defects of the male reproductive and urinary system.

Keywords: finasteride, male fertility, transgenerational effect

Skróty / Abbreviations

5 α -red – 5 α -reduktaza (ang. *5 α -reductase*); 5 α -red I – α -reduktaza typu I (ang. *5 α -reductase type I*); 5 α -red II – 5 α -reduktaza typu II (ang. *5 α -reductase type II*); 5 α -red III – 5 α -reduktaza typu III (ang. *5 α -reductase type III*); AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); AGA – łysienie androgenowe (ang. *androgenic alopecia*); BPH – łagodny przerost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*); DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FAERS – Analiza Systemów Zgłoszenia Działań Niepożądanych FDA (ang. *Food and Drugs Agency Adverse Event Reporting System*); FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drugs Agency*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); NIH – Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*); PFS – zespół pofinasterydowy (ang. *post-finasteride syndrome*); PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*); PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (ang. *Polish Dermatological Society*); T – testosteron (ang. *testosterone*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Wprowadzenie

Androgeny to steroidy płciowe, wydzielane w głównej mierze przez jądra, a u mężczyzn, ich głównym przedstawicielem jest testosteron (T, ang. *testosterone*). W tkankach obwodowych T jest przekształcany do bardziej aktywnej formy – dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), przy udziale 5 α -reduktazy (5 α -red, ang. *5 α -reductase*) (Yousofvand i wsp., 2013). Enzym ten występuje w trzech izoformach: typ I (5 α -red I, ang. *5 α -reductase type I*) – podlega ekspresji w fibroblastach, typ II (5 α -red II, ang. *5 α -reductase type II*) – w jądrze, prostaty, pęcherzykach nasiennych oraz skórze głowy (fibroblasty skóry głowy, pochwłoka korzenia włosa), typ III (5 α -red III, ang. *5 α -reductase type III*) zaś w sebocytach oraz w komórkach raka prostaty (Asada i wsp., 2001; Carreño-Orellana i wsp., 2016; Marchlewicz i wsp., 2014; Słowińska i wsp., 2017). Zahamowanie aktywności tego enzymu zapobiega przekształcaniu T do DHT, przez co w surowicy

dihydrotestosteron występuje w znacznie obniżonym stężeniu. Jak wykazały liczne badania, finasteryd podawany w dawce 1 mg/dobę może zmniejszyć stężenie DHT w surowicy nawet o 60–70% (Carreño-Orellana i wsp., 2016; Marchlewicz i wsp., 2014; Słowińska i wsp., 2017).

Mechanizm działania finasterydu polega na selektywnym, kompetycyjnym hamowaniu aktywności 5 α -red II i 5 α -red III (Zito i wsp., 2023). Finasteryd jest substancją czynną leków, które zostały zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drugs Agency*) w 1992 i 1997 r. (odpowiednio) do doustnego stosowania w dawce 5 mg/dobę (Proscar®) w terapii łagodnego przerostu gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) oraz w dawce 1 mg/dobę (Propecia®) w leczeniu łysienia androgenowego (AGA, ang. *androgenic alopecia*) u mężczyzn (Carreño-Orellana i wsp., 2016). Finasteryd i minoksydyl są jedyne lekami zatwierdzonymi przez FDA w Stanach Zjednoczonych (Adil i Godwin, 2017) oraz w Europie

przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) do stosowania w AGA (*Lee i wsp., 2018*). W 2018 r., Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD, ang. *Polish Dermatological Society*) zaleciło stosowanie finasterydu w monoterapii (1 mg/dobę, stosowanie doustne), jak i w terapii skojarzonej z minoksydylem (5% / 1–2/dobę, stosowanym zewnętrznym, miejscowo na skórę głowy) w leczeniu łysienia (*Brzezińska-Wcisło i wsp., 2018*). W Polsce dostępnych jest ponad 30 preparatów pod różnymi nazwami handlowymi zawierających finasteryd, jako substancję czynną (*Lekinfo24*). Terapia ta jednak nie powoduje zatrzymania, lecz tylko spowolnienie wypadania włosów. W przypadku BPH, oprócz zmniejszenia stężenia DHT w surowicy nawet o 90%, terapia finasterydem prowadzi także do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego, zwiększenia przepływu cewkowego oraz zmniejszenia natężenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (*Małkiewicz, 2013; Tacklind i wsp., 2010; Zito i wsp., 2023*). Zastosowanie większej dawki finasterydu nie w każdym przypadku może być powodem większego spadku stężenia DHT w surowicy (*Zito i wsp., 2023*). Po zaprzestaniu terapii, w ciągu 14 dni stężenie DHT w surowicy wraca do normy, wzrost objętości gruczołu krokowego w ciągu około 3 miesięcy, a proces łysienia postępuje dalej, przywracając obniżoną ilość włosów w ciągu roku (*Steiner, 1996; Zito i wsp., 2023*).

Powody stosowania finasterydu przez mężczyzn i skutki uboczne

W leczeniu łysienia androgenowego finasteryd jest stosowany przez mężczyzn w różnym wieku (18–40 lat) (*Shin i wsp., 2019*), a co za tym idzie przez dłuższy okres czasu, gdyż jego stosowanie (w okresie do 5 lat, w którym były prowadzone badania) zmniejsza prawdopodobieństwo dalszej utraty włosów (*Mysore i Shashikumar, 2016; Kaufman i wsp., 2008*) nawet o 93% w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (*Kaufman i wsp., 2008*). Konsekwencją było pojawienie się działań niepożądanych, wynikających z wieloletniego stosowania finasterydu (*Carreño-Orellana i wsp., 2016*). Wśród tych działań można wyróżnić m.in. zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, utrata tkliwości narządów płciowych, zmniejszenie objętości jąder, obniżenie parametrów nasienia, bóle stawów, zaburzenia lękowe, depresja, a nawet myśli samobójcze (*Irwig, 2012*). W 2018 r., analiza systemów, do których były zgłaszane działania niepożądane (FAERS, ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), jako skutki uboczne wynikające z przyjmowania finasterydu w dawce 1 mg (stosowanej w leczeniu AGA) oraz 5 mg (stosowanego w BPH), wykazała trzy aspekty zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) sklasyfikowanych, jako psychologiczne, seksualne i fizyczne. Podkreślić należy fakt że, większa liczba AE występowała u pacjentów stosujących niższe dawki finasterydu

(1 mg/doba), w porównaniu do pacjentów przyjmujących lek w wyższych dawkach (5 mg/doba) (*Baas i wsp., 2018*) oraz że prawdopodobieństwo ich wystąpienia było wyższe u młodszych pacjentów (*Harrell i wsp., 2021*). Stosowanie leku w niższej dawce wiązało się również ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń w aspekcie seksualnym (m.in. utrata libido, zaburzenia erekcji i ejakulacji, atrofia jąder), zaburzeń w aspekcie psychologicznym (m.in. depresja, zwiększona liczba samookaleceń, zaburzenia snu, zaburzenia lękowe) oraz zaburzeń w aspekcie fizycznym (m.in. nieprawidłowości metaboliczne, wysypki skórne). Skutki niepożądane natomiast takie, jak zaburzenia płodności, zmniejszenie rozmiaru penisa, czy spowodowanie jego krzywizny, nie były zależne od dawki (*Baas i wsp., 2018*). Przetrawanie działań niepożądanych przez co najmniej 3 miesiące od zakończenia terapii finasterydem opisywane są w literaturze specjalistycznej, jako tzw. „zespół pofinasterydowy” (PFS, ang. *post-finasteride syndrome*) (*Pereira i Coelho, 2020*). Został on w 2015 r. wpisany na listę tzw. Chorób Rzadkich i Genetycznych, Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health; USA*) (*Pereira i Coelho, 2020*). Przyczyniła się do tego założona w 2012 r. w Stanach Zjednoczonych Fundacja Zespołu Pofinasterydowego (ang. *Post-Finasteride Syndrome Foundation*), która jest korporacją *non-profit*, zajmującą się zbieraniem funduszy na badania naukowe i kliniczne nad PFS. Jej odpowiedniki funkcjonują także w Europie, m.in. we Włoszech (wł. *L'Associazione Vittime Finasteride*, Stowarzyszenie Ofiar Finasterydu), Francji (fr. *Aide aux Victimes du Finastéride*, Pomoc dla Ofiar Finasterydu), Anglii (ang. *Propecia Side Effect*, Propecia Efekt Uboczny) oraz Niemczech (ang. *PFS Research Association*, Stowarzyszenie Badawcze PFS). Organizacje te skupiają się na tworzeniu globalnej świadomości na temat PFS i dostarczaniu wsparcia dla chorych i ich rodzin, gdyż do tej pory nie wynaleziono skutecznej terapii dla tego zespołu (ang. *Post-Finasteride Syndrome Funtadion*). Z drugiej jednak strony, rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, powołujące się na pracę zespołu *Hirshburg i wsp. (2016)*, sugerują brak opartych na dowodach przesłanek, potwierdzających istnienie zespołu pofinasterydowego, zaś częstość występowania działań niepożądanych (m.in. zmniejszenie jakości nasienia) określiło na poziomie nieco wyższym, niż w populacji zdrowych mężczyzn, niestosujących finasterydu (*Brzezińska-Wcisło i wsp., 2018*).

Przyczyny stosowania finasterydu przez kobiety i skutki uboczne

U kobiet finasteryd znalazł zastosowanie w leczeniu hiperandrogenizmu (przed i po menopauzie), trądziku pospolitego, hirsutyizmu, łysienia plackowatego typu żeńskiego oraz łysienia androgenowego i zespołu policystycznych jajników w dawce 2,5–5 mg/dobę (*Iorizzo i wsp., 2006; Boersma i wsp., 2014; Brzezińska-Wcisło*

i wsp., 2018; *Iamsung i wsp.*, 2020). Może być stosowany również u kobiet transpłciowych w połączeniu z estrogenami, ze względu na swoje właściwości antyandrogenowe (*Zito i wsp.*, 2023). Nie zaleca się stosowania finasterydu u kobiet, które mogą/chcą zajść w ciążę lub są w ciąży. Lek ten bowiem został oznaczony przez FDA w kategoriach ryzyka ciąży jako kategoria X, do której należą leki, dla których potwierdzono (w badaniach na ludziach lub zwierzętach) negatywny wpływ na płód, a korzyści z ich stosowania nie przewyższają ryzyka uszkodzeń płodu. Leki z tej kategorii są zakazane bezwzględnie do stosowania w ciąży (ryzyko stosowania leku u kobiet w ciąży, wyraźnie przewyższa wszelkie możliwe korzyści) (*Zakhem i wsp.*, 2019). Oznacza to, że finasteryd jest przeciwwskazany kobietom, które planują być, bądź już są w ciąży (*AlSaad i wsp.*, 2018; *Zito i wsp.*, 2023) ze względu na istniejące ryzyko feminizacji zewnętrznych narządów płciowych u męskiego potomstwa. Zalecane jest także, aby przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy wykluczyć ciążę, a w trakcie jego zażywania stosować metody antykoncepcyjne. Ciężarne kobiety ponadto nie powinny mieć bezpośredniego kontaktu z przełamanymi, bądź pokruszonymi tabletkami, gdyż istnieje ryzyko transdermalnego wchłonięcia substancji aktywnej leku (*Food and Drug Administration (FDA)*, 2014; *AlSaad i wsp.*, 2018; *Zakhem i wsp.*, 2019). Dodatkowo sugeruje się teratogenne działanie finasterydu wynikające z fragmentacji DNA plemników (*Şalvarci i Istanbuluoğlu*, 2013), poprzez jego możliwą obecność w ejakulacie, jednakże potwierdzenie tego faktu wymaga jednak dalszych, wnikliwych analiz (*Food and Drug Administration (FDA)*, 2014). Z uwagi na możliwą aktywność teratogenną, partnerki mężczyzn stosujących finasteryd powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku dla ich przyszłego potomstwa (*Zakhem i wsp.*, 2019; *Zito i wsp.*, 2023). Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały bowiem, że zapłodnienie samic przez samce otrzymujące finasteryd (*Kolasa-Wolosiuk i wsp.*, 2015; *Oda Selman i wsp.*, 2019), czy też kontakt samic już w trakcie trwania ciąży z tym lekiem (*Paris i wsp.*, 2011) powodował zmniejszenie długości trwania ciąży oraz liczby młodych w miotach, jak również eliminację młodych (ang. *infanticide*, dzieciobójstwo) przez szczurzyce (*Paris i wsp.*, 2011; *Kolasa-Wolosiuk i wsp.*, 2015; *Oda Selman i wsp.*, 2019).

■ Cel niniejszego artykułu

Stosowanie finasterydu przez pacjentów w młodym wieku i/lub długoterminowo, może się wiązać z wystąpieniem działań niepożądanych, w tym zaburzeń płodności (*Carreño-Orellana i wsp.*, 2016). Wpływ inhibitorów 5 α -red na męski układ płciowy oraz samą płodność, jest obecnie niezmiernie ważkim tematem wielu dyskusji pomiędzy andrologami a dermatologami, jak i tematem badań naukowych. Celem niniejszego artykułu było

zestawienie i podsumowanie dostępnych informacji o wpływie finasterydu na występowanie zmian morfologicznych jąder, zmian w parametrach nasienia oraz wpływie przyjmowania tego leku przez pokolenie rodzicielskie, na potomstwo męskie i ich płodność. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnej wiedzy na ten temat. Przegląd literatury dotyczył prac opublikowanych do maja 2023 r. w bazach PubMed, Embase, NIH oraz Google Scholar, poprzez wpisywanie fraz: „*finasteride and male fertility*”, „*finasteride and male infertility*”, „*finasteride and sperm*”, „*finasteride and semen*”, „*finasteride and testis*”, „*finasteride and testis histology*”, „*finasteride and pregnancy*”, „*finasteride and offspring*”, „*finasteride and male offspring*”, „*finasteride and ejaculation disorder*”, „*finasteride and reproductive toxicity*”, „*finasteride and teratogenicity*”.

■ Wpływ stosowania finasterydu na męską płodność

Zmiany morfologiczne gonady męskiej

Niepłodność według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) to niemożność uzyskania ciąży przez 12 miesięcy, pomimo regularnego współżycia płciowego bez stosowania metod antykoncepcji (*Łukaszuk i wsp.*, 2018; *Vander Borgh & Wyns*, 2018). W przypadku zdrowych par, szansa na poczęcie wynosi 85% w pierwszym roku starań (*Esteves i wsp.*, 2011). Występowanie zaburzeń erekcji oraz niskie libido u pacjentów z farmakologicznie zahamowaną aktywnością 5 α -red sprawiło, że istotnym tematem stało się określenie zmian morfologicznych w jądrach (*Traish i wsp.*, 2011; *Oda Selman i wsp.*, 2019).

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu finasterydu na męski układ płciowy prowadzone w latach 1991–2002 nie wykazywały zmian w ciężarze jąder ani zmian morfologicznych (*Cukierski i wsp.*, 1991; *Wise i wsp.*, 1991; *Pole i Koren*, 2001; *Rhoden i wsp.*, 2002). Odnotowano jednak nieznaczne obniżenie płodności (*Cukierski i wsp.*, 1991; *Wise i wsp.*, 1991; *Pole i Koren*, 2001), a objaw ten tłumaczono jako efekt farmakologiczny związany ze spadkiem ciężaru pęcherzyków nasiennych (*Cukierski i wsp.*, 1991), czy też zahamowaniem wydzielania gruczołów pomocniczych męskiego układu płciowego poprzez hamowanie aktywności 5 α -red II, która jest aktywna m.in. w pęcherzykach nasiennych (*Wise i wsp.*, 1991; *Marchlewicz i wsp.*, 2014). Część badań potwierdza brak występowania zmian w ciężarze jąder i ciała (*Zarei i wsp.*, 2013; *Soni i wsp.*, 2017), inne sugerują, że finasteryd mógłby jednak powodować zmiany ciężaru ciała i jąder (*Obaid i Jaffat*, 2018; *Shalaby i wsp.*, 2020). Opisano również zmniejszenie ciężaru innych narządów takich, jak prostata (*Oda Selman i wsp.*, 2019), czy najądrze (*Garcia i wsp.*, 2012). Oprócz zmian w ciężarze ciała i jąder, opisywane były zmiany w morfologii jąder zwierząt doświadczalnych. Zespoły badawcze obserwowały słabo rozwinięte gonady z rozrostem komórek Leydiga (*Lee i wsp.*,

2015) lub zmniejszeniem ich liczby (Obaid i Jaffat, 2018; Oda Selman i wsp., 2019), zmniejszenie średnicy kanałików plemnikotwórczych (Obaid i Jaffat, 2018), nieregularny kształt (Shalaby i wsp., 2020), a nawet ich martwicę (Oda Selman i wsp., 2019). Zmiany dotyczyły również komórek germinalnych, jak obniżenie liczby spermatyd, czy oddzielenie się spermatogonii od błony podstawnej (Oda Selman i wsp., 2019), jak i zmiany fenotypu spermatocytów i spermatogonii, manifestujące się obkurczeniem jądra komórkowego oraz wakuolizacją cytoplazmy (Shalaby i wsp., 2020). Na poziomie molekularnym odnotowano natomiast wzrost ekspresji kaspazy-3 oraz białka p53, biorących udział w procesie apoptozy (Chen i wsp., 2020) oraz obniżenie poziomu ekspresji genów (*Dazl*, *Prm2*, *Tsga10*, *Sycp3*), zaangażowanych w proces spermatogenezy (Mohebbali i wsp., 2020).

W klinicznych opisach przypadków zgłaszano następujące zmiany, jak rozwój nowotworu, guza z komórek Leydiga (u 36-letniego pacjenta, który przez 8 lat stosował lek w dawce 1 mg/dobę) (Berthold i wsp., 2012), hematospermię i krwiomocz, najprawdopodobniej pochodzenia z gruczołu krokowego (u 38-letniego pacjenta, który stosował lek przez 2-3 dni w dawce

1 mg/dobę podczas leczenia łysienia androgenowego) (Fouda i Bazeed, 2017).

Wpływ finasterydu na parametry nasienia

Powstawanie gamet męskich w procesie spermatogenezy, nabywanie przez nie kompetencji i zdolności do zapłodnienia komórki jajowej w najądrzu, podlega głównie regulacji przez testosteron i dihydrotestosteron, pod kontrolą LH i FSH (O'Donnell i wsp., 1999; McLachlan i wsp., 2002). W związku z tym, że finasteryd wpływa na metabolizm androgenów, istotnym stało się określenie zmian w parametrach nasienia, po podawaniu tego leku (Shalaby i wsp., 2020). Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że podawanie finasterydu wiąże się z obniżeniem stężenia DHT (Garcia i wsp., 2012; Soni i wsp., 2017; Angrimani i wsp., 2020b; Mohebbali i wsp., 2020; Shalaby i wsp., 2020) oraz ze spadkiem stężenia hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (AL-Edany, 2020) w surowicy krwi. Różne zespoły badawcze opisywały zmiany w parametrach nasienia, objawiające się spadkiem liczby plemników w ejakulacie, obniżeniem ich ruchliwości i żywotności

Tabela 1. Opisowane zmiany w badaniach klinicznych po stosowaniu finasterydu u mężczyzn

Autor	Dawka finasterydu	Model	Obserwacje	Uwagi
Overstreet i wsp., 1999	1 mg/dobę	181 zdrowych mężczyzn w wieku 19–41 lat	Brak zmian w procesie spermatogenezy, w tym w morfologii plemników i objętości nasienia	Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego i stężenia PSA w surowicy – uległo odwróceniu po odstawieniu leku
Glina i wsp., 2004	1 mg/dobę	3 pacjentów	Zmiana ruchliwości plemników i ich nieprawidłowa koncentracja w ejakulacie	Zmiany obserwowane u pacjentów ze schorzeniami dodatkowymi (dwóch miało żylak powrózka nasiennego po lewej stronie, trzeci był otyły)
Amory i wsp., 2007	5 mg/dobę	34 zdrowych mężczyzn w wieku 18–55 lat	Zmniejszenie liczby plemników oraz ruchliwości	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione badanie
Liu i wsp., 2008	1 mg/dobę	2 pacjentów z azoospermią i ciężką oligozoospermią w wieku 32 i 34 lat	Poprawa koncentracji plemników po zaprzestaniu stosowania finasterydu	Opis przypadku
Chiba i wsp., 2011	1 mg/dobę	Pacjent z azoospermią, 42 lata	Poprawa objętości nasienia po zaprzestaniu stosowania finasterydu	Opis przypadku
Tu i Zini, 2011	1 mg/dobę	48-letni mężczyzna z wtórną niepłodnością	Wzrost indeksu fragmentacji DNA plemników	Opis przypadku. Poprawa po zaprzestaniu stosowania finasterydu
Samplaski i wsp., 2013	1 mg/dobę	23 pacjentów, w wieku 26–54 lat	Niska liczba plemników u 50% pacjentów	Zmiany obserwowane u pacjentów z niepłodnością w wywiadzie. Wzrost liczby plemników po odstawieniu finasterydu
Şalvarci i Istanbulluoğlu, 2013	Brak danych	40-letni mężczyzna z wtórną niepłodnością	Uszkodzenia DNA plemników	Opis przypadku. Po zaprzestaniu stosowania finasterydu zmiany cofnęły się
Pallotti i wsp., 2020	1 mg	55 mężczyzn w wieku 18–45 lat	Pogorszenie całkowitej liczby i nieprawidłowa budowa plemników	Zmiany wystąpiły 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania finasterydu
Birch i wsp., 2021	Brak danych	Zawiesiny komórkowe z nasienia	Zmniejszenie penetracji prostaty E1. Brak wpływu na ruchliwość plemników	–

PSA – swoisty antygen sterczowy

Table 1. Described changes in clinical trials after finasteride use in men

Author	Dose of finasteride	The patient	Observations	Comments
<i>Overstreet et al., 1999</i>	1 mg/day	181 healthy men aged 19–41	No changes in spermatogenesis, including sperm morphology and semen volume	Decreased prostate volume and serum PSA levels – reversed after drug was stopped
<i>Glina et al., 2004</i>	1 mg/day	3 patients	Change in sperm motility and abnormal concentration of sperm in the ejaculate	Changes observed in patients with additional conditions (two had left varicocele, the third was obese).
<i>Amory et al., 2007</i>	5 mg/day	34 healthy men aged 18–55	Decreased sperm count and motility	A multicenter, randomized, double-blind study
<i>Liu et al., 2008</i>	1 mg/day	2 patients with azoospermia and severe oligospermia aged 32 and 34	Improvement in sperm concentration after finasteride discontinuation	Case Report
<i>Chiba et al., 2011</i>	1 mg/day	A patient with azoospermia, 42 years old	Improvement in semen volume after discontinuation of finasteride	Case Report
<i>Tu and Zini, 2011</i>	1 mg/day	A 48-year-old man with secondary infertility	Increase in sperm DNA fragmentation index	Case Report. Improvement after discontinuation of finasteride
<i>Samplaski et al., 2013</i>	1 mg/day	23 patients, aged 26–54	Low sperm count in 50% of patients	Changes observed in patients with a history of infertility; increase in sperm count after finasteride discontinuation
<i>Şalvarci and Istanbuluoğlu, 2013</i>	N/A	A 40-year-old man with secondary infertility	Sperm DNA damage	Case Report. After discontinuing finasteride, the changes regressed
<i>Pallotti et al., 2020</i>	1 mg	55 men between the ages of 18 and 45	Decrease in the total number and abnormal structure of spermatozoa	The changes occurred 6 months after the start of finasteride
<i>Birch et al., 2021</i>	N/A	Cell suspensions from sperm	Decreased penetration of prostaglandin E1; no effect on sperm motility	–

N/A – not available data; PSA – prostate-specific antigen

(*Garcia i wsp., 2012; AL-Edany, 2020; Mohebbi i wsp., 2020; Olayinka i Adewole, 2021*). Wyniki tych badań budzą liczne kontrowersje, istnieją bowiem dane wskazujące na brak negatywnego wpływu finasterydu na jakość nasienia u psów, którym przez 2 miesiące podawano doustnie lek (*Angrimani i wsp., 2020b*) (Tabela 1).

W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że tylko nieznaczny odsetek mężczyzn (4400/0,6%, 4287/0,9%), którzy leczyli się w klinikach leczenia niepłodności, stosowało finasteryd (*Samplaski i wsp., 2013*). Inne randomizowane, z podwójnie ślepą próbą badanie, prowadzone na 79 pacjentach (u których nie odnotowano problemów z płodnością i zmian w narządach układu płciowego) wykazało, że stosowanie finasterydu w dawce 1 mg/dobę nie wpływa na proces spermatogenezy, w tym na morfologię plemników i objętość nasienia (*Overstreet i wsp., 1999*). Podobne wyniki badań przedstawili *Glina i wsp. (2004)*, którzy stwierdzili, że pomimo zmienionej ruchliwości plemników i nieprawidłowej ich koncentracji w ejakulacie, finasteryd nie wpływa znacząco na przebieg spermatogenezy u zdrowych pacjentów. W przypadku natomiast mężczyzn z współistniejącymi dodatkowymi schorzeniami, lek ten może jednak wywierać negatywny wpływ na płodność (*Glina i wsp., 2004*). Negatywny

efekt obserwowali również *Chiba i wsp. (2011)* oraz *Liu i wsp. (2008)*, którzy opisali poprawę koncentracji plemników w ejakulacie pacjentów z oligozoospermia lub azoospermia po odstawieniu finasterydu, stosowanego w dawce 1 mg/dobę. W przypadku grupy 55 zdrowych mężczyzn (18–45 lat), których poddano terapii tym lekiem z powodu AGA, po 6 miesiącach od rozpoczęcia stosowania leku stwierdzono pogorszenie parametrów nasienia, to jest obniżoną koncentrację plemników i ich nieprawidłową budowę (*Pallotti i wsp., 2020*) (Tabela 2).

Jak stwierdzono, innym bardzo niepokojącym i niepożądanym skutkiem ubocznym stosowania finasterydu w dawce 1 mg/dobę (*Tu i Zini, 2011*) jest wzrost wskaźnika fragmentacji DNA plemników (*Şalvarci i Istanbuluoğlu, 2013*) oraz zwiększona częstość występowania dysomii oraz diploidii w chromosomach płci (*Collodel i wsp., 2007*). Po roku, od zaprzestania stosowania leku, poprawie uległy jedynie takie parametry nasienia, jak morfologia oraz ruchliwość plemników (*Collodel i wsp., 2007*). Dlatego też, mężczyznom stosującym finasteryd, a planującym posiadanie potomstwa wstępnie zalecano jedynie „zachowanie ostrożności” (*Ricci i wsp., 2012*), zaś już w kolejnych latach na podstawie nowszych badań, całkowite zaprzestanie terapii finasterydem (*Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015; Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2019; Zakhem i wsp., 2019*)

Tabela 2. Opisywane zmiany w badaniach doświadczalnych po zastosowaniu finasterydu

Autor	Dawka finasterydu	Model zwierzęcy	Obserwacje	Uwagi
<i>Cukierski i wsp., 1991</i>	80 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie płodności o blisko 40%. Brak zmian w ciężarze jąder	–
<i>Wise i wsp., 1991</i>	20 do 80 mg/kg/dobę	Szczury	Łagodne do umiarkowanego obniżenie płodności u młodych samców; jądra nie wykazywały zmian histologicznych ani wagowych	Zanik gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych
<i>Rhoden i wsp., 2002</i>	2 mg/kg/dobę	Szczury	Brak wykrywalnego wpływu na wyniki ilościowej i jakościowej analizy spermatogenezy; brak zmian w ciężarze jąder	–
<i>Kolasa i wsp., 2004</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Złuszczenie spermatyd do światła kanalików plemnikotwórczych	–
<i>Garcia i wsp., 2012</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie ruchliwości plemników, integralności błony komórkowej; zmniejszenie parametrów płodności.	Po 30- dniowym okresie zaprzestania podawania finasterydu parametry ruchliwości plemników i niektóre inne parametry nadal nie wróciły do normy
<i>Zarei i wsp., 2013</i>	20 mg/kg /dobę	Szczury	Nie stwierdzono żadnych różnic w ciężarze jąder i ciała	–
<i>Yousofvand i wsp., 2013</i>	20 mg/kg/dobę	Szczury	Znacznie zwiększone stężenie testosteronu .	–
<i>Kolasa- -Wolosiuk i wsp., 2015</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Zmiany masy ciała i jąder; zmiany stężeń androgenów.	Pokolenie potomne, których pokolenie ojcowskie przyjmowało finasteryd
<i>Lee i wsp., 2015</i>	50 µg/L 500 µg/L 5000 µg/L	Ryby / <i>Oryzias latipes</i>	Hiperplazja komórek Leydiga; słabo rozwinięte gonady; zmniejszony indeks gonadosomatyczny	Zmiany obserwowane przy dawkach 500 i 5000 µg/L
<i>Soni i wsp., 2017</i>	1 mg/kg/dobę	Szczury	Brak zmian w ciężarze ciała i jąder; obniżenie stężenia DHT w osoczu; zmiany w indeksie apoptotycznym w tkance jąder; zmniejszenie płodności i zwiększenie stresu siateczki śródplazmatycznej oraz markerów apoptotycznych	–
<i>Obaid i Jaffat, 2018</i>	5 mg/kg/dobę 10 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie masy ciała i jądra; zmniejszenie liczby komórek Leydiga, średnicy kanalików plemnikotwórczych; martwica kanalików plemnikotwórczych	–
<i>Oda Selman i wsp., 2019</i>	0,006 mg/dobę 0,03 mg/dobę 0,06 mg/dobę	Myszy	Brak zmian ciężaru ciała przy wszystkich dawkach, zmniejszenie ciężaru prostaty przy dużej dawce; brak zmian histologicznych przy dawkach 0,006 mg/kg oraz 0,03 mg/kg; przy dawce 0,06 mg/kg obserwowano: śmierć komórek, oddzielenie spermatogonii od błony podstawnej, zmniejszenie liczby spermatyd oraz komórek Leydiga	–
<i>AL-Edany, 2020</i>	0,016 mg/kg dobę 0,032 mg/ kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie liczby, ruchliwości plemników; zmniejszenie żywych plemników; zmniejszenie stężenia LH i FSH w osoczu	–
<i>Angrimani i wsp., 2020b</i>	5 mg/kg/dobę	Psy	Zmniejszenie DHT w surowicy; brak negatywnego wpływu na jakość nasienia	–
<i>Angrimani i wsp., 2020a</i>	5 mg/kg/dobę	Psy	Brak zmian w integralności DNA plemników	–
<i>Mohebbi i wsp., 2020</i>	1 mg/kg/dobę 5 mg/kg/dobę 20 mg/kg/dobę	Myszy	Zmniejszenie poziomu ekspresji genów procesu spermatogenezy <i>Dazl</i> i <i>Prm2</i> przy dawce 20 mg/masę ciała. Zmniejszenie poziomu ekspresji genów <i>Sycp3</i> i <i>Tsga10</i> przy dawce 5 i 20 mg/masę ciała	<i>Tsga10</i> , <i>Sycp3</i> , <i>Dazl</i> i <i>Prm2</i> – są to geny odpowiedzialne za regulację spermatogenezy
<i>Shalaby i wsp., 2020</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie masy ciała i jąder; zmniejszenie stężenia DHT w surowicy; zmiany histologiczne w jądrach: nieregularność kanalików nasiennych, zdegradowany lub oderwany nabłonek plemnikotwórczy, przekrwienia naczyń krwionośnych, zmiany w spermatogoniach i spermatocytach w postaci obkurczonych jąder komórkowych oraz wakuolizacji cytoplazmy	–

Autor	Dawka finasterydu	Model zwierzęcy	Obserwacje	Uwagi
Mohebali i wsp., 2021	1 mg/kg 5 mg/kg 20 mg/kg	Myszy	Zmniejszenie poziomu DHT w surowicy. Zmniejszenie liczby prawidłowych plemników, ruchliwości plemników oraz liczby pierwotnych spermatocytów (przy dawkach 5 mg/kg oraz 20 mg/kg)	–
Olayinka i Adewole, 2021	3,1 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie ruchliwości, liczby, objętości i stosunku żywych do martwych plemników	–

DHT – dihydrotestosteron; FSH – hormon folikulotropowy; LH – hormon luteinizujący

Table 2. Described changes in experimental studies after finasteride use

Author	Dose of finasteride	The animal model	Observations	Comments
Cukierski et al., 1991	80 mg/kg/day	Rats	Reduction in fertility by nearly 40%, no change in testicular weight	–
Wise et al., 1991	20 do 80 mg/kg/day	Rats	Mild to moderate reduction in fertility in young males; testes showed no histological or weight changes	Atrophy of the prostate gland and seminal vesicles
Rhoden et al., 2002	2 mg/kg/day	Rats	No detectable effect on quantitative and qualitative analysis of spermatogenesis in rats; no changes in testicular weight	–
Kolasa et al., 2004	5 mg/kg/day	Rats	Spermatid degeneration into the lumen of the seminiferous tubules	–
Garcia et al., 2012	5 mg/kg/day	Rats	Decrease in sperm motility, cell membrane integrity; decrease in fertility parameters	After a 30-day period of discontinuing finasteride, sperm motility parameters and some other parameters still did not return to normal
Zarei et al., 2013	20 mg/kg/day	Rats	There were no differences in testicular or body weight	–
Yousofvand et al., 2013	20 mg/kg/day	Rats	Significantly increased testosterone levels	–
Kolasa-Wolosiuk et al., 2015	5 mg/kg/day	Rats	Changes in body and testicular weight; changes in androgen concentrations	The offspring generation whose paternal generation took finasteride
Lee et al., 2015	50 µg/L 500 µg/L 5000 µg/L	Fish/ <i>Oryzias latipes</i>	Leydig cell hyperplasia; poorly developed gonads.; decreased gonadosomatic index	Changes observed at doses of 500 and 5000 µg/L
Soni et al., 2017	1 mg/kg/day	Rats	No change in body or testicular weight; decrease in DHT levels in serum; changes in the apoptotic index in testicular tissue; decreased fertility and increased endoplasmic reticulum stress and apoptotic markers	–
Obaid and Jaffat, 2018	5mg/kg/day 10mg/kg/day	Rats	Reduction in the weight of the body and testis; reduction in the number of Leydig cells, diameter of seminiferous tubules and its necrosis	–
Oda Selman et al., 2019	0.006 mg/day 0.03 mg/day 0.06 mg/day	Mice	No weight changes at all doses, decrease in prostate weight at high dose No histological changes at doses of 0.006 mg/kg and 0.03 mg/kg; at a dose of 0.06 mg/kg, the following were observed: cell death, separation of spermatogonia from the basement membrane, reduction in the number of spermatids and Leydig cells	–
AL-Edany, 2020	0.016 mg/kg/day 0.032 mg/kg/day	Rats	Decrease in number, motility of sperm; decrease in live sperm; decrease in plasma LH and FSH levels	–
Angrimani et al., 2020b	5 mg/kg/day	Dogs	Decrease in DHT in plasma; no negative effect on semen quality	–
Angrimani et al., 2020a	5 mg/kg/day	Dogs	No change in the integrity of sperm DNA	–

Author	Dose of finasteride	The animal model	Observations	Comments
Mohebbi et al., 2020	1 mg/kg/day 5 mg/kg/day 20 mg/kg/day	Mice	Decreased expression levels of the spermatogenesis process genes <i>Dazl</i> and <i>Prm2</i> at a dose of 20 mg/body weight; decreased expression levels of <i>Sycp3</i> and <i>Tsga10</i> genes at doses of 5 and 20 mg/body weight	<i>Tsga10</i> , <i>Sycp3</i> , <i>Dazl</i> and <i>Prm2</i> - these are the genes responsible for regulation of spermatogenesis
Shalaby et al., 2020	5 mg/kg/day	Rats	Decrease in body and testicular weight; decrease in DHT levels in plasma; histological changes in the testes: irregularity of the seminal tubules, degraded or detached spermatogenic epithelium, congestion of blood vessels, changes in spermatogonia and spermatocytes in the form of shrunken testis and vacuolization of the cytoplasm	-
Mohebbi et al., 2021	1 mg/kg 5 mg/kg 20 mg/kg	Mice	Decrease in DHT in plasma levels; decrease in the number of normal spermatocytes, sperm motility and the number of primary spermatocytes (at doses of 5 mg/kg and 20 mg/kg)	-
Olayinka and Adewole, 2021	3.1 mg/kg/day	Rats	Reduction in motility, number, volume and ratio of live to dead sperm	-

DHT – dihydrotestosterone; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone

Wpływ stosowania finasterydu przez pokolenie rodzicielskie na ich potomstwo

W modelach zwierzęcych, których pokolenie ojcowskie otrzymywało przez 56 dni finasteryd opisywano zmiany występujące już na początku procesu zapłodnienia, jak wzrost utraty przed- i po-implantacyjnej ciąży u szczurów (Garcia i wsp., 2012). W przypadku inseminacji *in utero*, występowało zmniejszenie częstości występowania ciąży (Garcia i wsp., 2012), co również obserwowano w innym badaniu podczas krycia samic szczurzych samcami otrzymującymi finasteryd (Soni i wsp., 2017). Oprócz tego, opisane zostały przypadki ciąży kończących się niską liczebnością potomstwa w miotach (Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015; Oda Selman i wsp., 2019), w których także obserwowano nierównomierne rozmieszczenie płci (więcej samic, niż samców) (Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015). W przytoczonym wyżej doświadczeniu, odnotowano również zmiany w transkryptomie jąder potomstwa urodzonego przez samice kryte samcami otrzymującymi finasteryd (Kolasa i wsp., 2021). Odnotowane zmiany mogą prowadzić do zaburzeń fizjologii plemników, w kontekście odpowiedzi na sygnały zapachowe, bardzo ważne w czasie wędrówki plemników w żeńskich drogach rodnych i w momencie zapłodnienia komórki jajowej (Kolasa i wsp., 2021). Zmiany te oraz problemy z małą liczebnością osobników męskich w miocie (Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015), mogły być hipotetycznie spowodowane oddziaływaniem finasterydu na integralność DNA plemników (Collodel i wsp., 2007; Tu i Zini, 2011; Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015). W przypadku, gdy wystąpiło narażenie *in utero* na finasteryd, u potomstwa męskiego zwierząt (szczurów oraz małp) odnotowano wady rozwojowe, takie jak nieprawidłowy wygląd brodawki sutkowej tzw. retencja brodawki (ang. *nipple retention*) / retencja otoczka-sutek (ang. *areolae-nipple retention*), nieprawidłowa odległość anogenitalna (dystans pomiędzy odbytem i zewnętrznymi częściami narządów płciowych; ang. *anogenital distance*) oraz wady narządów

męskiego układu płciowego: nieprawidłowe miejsce położenia jąder (ang. *ectopic testes*), mała moszna, małe prącie, spodziectwo (ang. *hypospadias*) oraz malformacje prostaty (brak grzbietowo-bocznych i brzusznych płatów) (Prahallada i wsp., 1997; Bowman i wsp., 2003). Międzypokoleniowy wpływ stosowania finasterydu na płodność potomstwa obserwowano również w doświadczeniu na gatunku ryb (Ryżanka japońska, łac. *Oryzias latipes*), gdzie w pokoleniu F1 opisywano znaczną śmiertelność, nieprawidłowo rozwinięte gonady, zmniejszony indeks gonadosomatyczny, zwyrodnienia jąder oraz hiperplazję komórek Leydiga (przy dawce 500 µg/L) (Lee i wsp., 2015).

Objawy u potomstwa

Historia kliniczna noworodków zazwyczaj nie jest uzupełniana o informacje o lekach, które przed poczęciem, i jak długo przyjmowali ojcowie. Jest to szczególnie istotne, gdyż bez tej wiedzy nie można określić stężenia leku w nasieniu ani czy ono byłoby wystarczająco wysokie aby zaburzyć proces zapłodnienia/implantacji/organogenezy i dalszego rozwoju zarodkowego (Lechuga Sancho i wsp., 2004). Niewiele zatem wiadomo na temat skutków ubocznych w pokoleniu męskiego potomstwa, będących konsekwencją zażywania finasterydu przez ich ojców. W dostępnych bazach danych jest zaledwie kilka publikacji opisujących szkodliwy wpływ finasterydu na prenatalny rozwój ludzkich noworodków. Gdy finasteryd był przyjmowany przez ojca w okresie poczęcia, u dziecka płci męskiej (opis przypadku) rozwinęło się wyciszenie pęcherza moczowego, spłaszczenie penisa i spodziectwo (Lechuga Sancho i wsp., 2004). W przypadku, gdy to matka przyjmowała finasteryd, opisano dotychczas takie wady rozwojowe, jak jednostronna deformacja dłoni i palców dziecka płci żeńskiej (Sallout i Al Wadi, 2009), guzek narządów płciowych (ang. *genital tubercle*), ze zgięciem brzuszynym i pojedynczym otworem krocza ortotopowego odbytu oraz rozszczepienie wyniosłości wargowo-mosznowej (ang. *bifid labioscrotal folds*) u dziecka

płci męskiej (Levy i wsp., 2023), a także anatomiczne nieprawidłowości prącia (nieprawidłowe ujęcie cewki moczowej, brzuszne skrzywienie prącia, nieprawidłowe rozmieszczenie napletka, tworzącego rodzaj kaptura na grzbiecie prącia) (Ibarra Vilar i wsp., 2017). Ponadto, badania kliniczne przeprowadzone w Korei Południowej

wykazały, że wśród 19 par, aż u 31,6% ciężarnych partnerek nastąpiło spontaniczne poronienie, co mogło być związane z ojcowską ekspozycją na finasteryd (Kh i wsp., 2015). Zmiany występujące w modelach zwierzęcych oraz u ludzi, których pokolenie rodzicielskie otrzymywało finasteryd zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Zmiany występujące u zwierząt i ludzi, których pokolenie rodzicielskie otrzymywało finasteryd

Autor	Dawka finasterydu	Model	Obserwacje
Potomstwo zwierząt			
Prahalada i wsp., 1997	2 mg/kg/dzień Lek podawany samicom od 20 do 100 dnia ciąży	Małpy	Spodziectwo, mała niedorozwinięta moszna, małe prącie
Bowman i wsp., 2003	0,01, 0,1, 1,0, 10 lub 100 mg/kg/dzień Lek podawany samicom od 12 do 21 dnia ciąży	Szczury	Nieprawidłowy wygląd brodawki sutkowej tzw. retencja brodawki, retencja otoczka-sutek, nieprawidłowa odległość anogenitalna
Garcia i wsp., 2012	5 mg/kg/dobę Lek podawany samcom przez 56 dni	Szczury	Wzrost utraty przed- i po-implantacyjnej ciąży; zmniejszenie częstości występowania ciąży
Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015	5 mg/kg/dobę Lek podawany samcom przez 56 dni	Szczury	Ciąże kończące się niską liczebnością potomstwa w miotach; nierównomierne rozmieszczenie płci (więcej samic, niż samców); zmiany w transkryptomie jąder potomstwa
Lee i wsp., 2015	500 µg/L	Ryżanka japońska (łac. <i>Oryzias latipes</i>)	Znaczna śmiertelność potomstwa, nieprawidłowo rozwinięte gonady, zmniejszony indeks gonadosomatyczny, zwyrodnienia jąder oraz hiperplazja komórek Leydiga
Soni i wsp., 2017	1 mg/kg/dobę Lek podawany samcom przez 90 dni	Szczury	Zmniejszenie częstości występowania ciąży
Oda Selman i wsp., 2019	0,03 mg/dobę 0,06 mg/dobę 0,006 mg/dobę, Lek podawany samcom przez 90 dni	Myszy	Ciąże kończące się niską liczebnością potomstwa w miotach
Potomstwo ludzkie			
Lechuga Sancho i wsp., 2004	Lek przyjmowany przez ojca w okresie poczęcia	Człowiek	Opis przypadku. U dziecka płci męskiej rozwinęło się wynicowanie pęcherza moczowego, spłaszczenie penisa i spodziectwo
Sallout i Al Wadi, 2009	Lek przyjmowany przez matkę w okresie poczęcia.	Człowiek	Jednostronna deformacja dłoni i palców dziecka płci żeńskiej
Levy i wsp., 2023	Lek przyjmowany przez matkę w okresie poczęcia.	Człowiek	Guzek narządów płciowych (ang. <i>genital tubercle</i>), ze zgięciem brzuszny i pojedynczym otworem krocza ortotopowego odbytu oraz rozszczepienie wyniosłości wargowo-mosznowej u dziecka płci męskiej
Ibarra Vilar i wsp., 2017	Lek przyjmowany przez matkę w okresie poczęcia	Człowiek	Anatomiczne nieprawidłowości prącia (nieprawidłowe ujęcie cewki moczowej, brzuszne skrzywienie prącia, nieprawidłowe rozmieszczenie napletka, tworzącego rodzaj kaptura na grzbiecie prącia

Table 3. Changes occurring in animal and humans whose parental generation received finasteride

Autor	Dose of finasteride	Model	Observations
Animal offspring			
Prahalada et al., 1997	2 mg/kg/day The drug was given to females from day 20 to 100 of pregnancy	Monkeys	Hypospadias, small underdeveloped scrotum, small penis
Bowman et al., 2003	0.01, 0.1, 1.0, 10 or 100 mg/kg/day The drug was given to females from the 12 th to 21 st day of pregnancy	Rats	Nipple retention, areola-nipple retention, abnormal anogenital distance

Autor	Dose of finasteride	Model	Observations
<i>Garcia et al., 2012</i>	5 mg/kg/day The drug was given to males for 56 days	Rats	Increase in pre- and post-implantation pregnancy loss; reducing the incidence of pregnancies
<i>Kolasa-Wolosiuk et al., 2015</i>	5 mg/kg/day The drug was given to males for 56 days	Rats	Pregnancies ending in low numbers of offspring in litters; unequal sex distribution (more females than males); changes in the transcriptome profile of the offspring's testes
<i>Lee et al., 2015</i>	500 µg/L	<i>Oryzias latipes</i>	Significant offspring mortality, abnormally developed gonads, reduced gonadosomatic index, testicular degeneration and Leydig cell hyperplasia
<i>Soni et al., 2017</i>	1 mg/kg/day The drug was given to males for 90 days	Rats	Reduction in the incidence of pregnancies
<i>Oda Selman et al., 2019</i>	0.03 mg/day, 0.06 mg/day, 0.006mg/day The drug was given to males for 90 days	Mice	Pregnancies ending in low numbers of offspring in litters.
Human offspring			
<i>Lechuga Sancho et al., 2004</i>	A drug taken by the father during the period of conception	Human	Case Report. A male child developed bladder protrusion, flattening of the penis and hypospadias
<i>Sallout and Al Wadi, 2009</i>	A drug taken by the mother during the period of conception	Human	One-sided deformity of the hands and fingers of a female child
<i>Levy et al., 2023</i>	A drug taken by the mother during the period of conception	Human	Genital tubercle, with abdominal flexure and a single orthotopic anal perineal opening, and cleft labioscrotal prominence protuberance in a male child
<i>Ibarra Vilar et al., 2017</i>	A drug taken by the mother during the period of conception	Human	Anatomical abnormalities of the penis (abnormal urethral outlet, abdominal curvature of the penis, abnormal placement of the foreskin, forming a kind of cap on the back of the penis)

Podsumowanie

Dzisiaj wiadomo zatem, że oprócz negatywnego wpływu na morfologię jąder oraz parametry nasienia, które mogą przełożyć się na wystąpienie wtórej niepłodności, istnieje również ryzyko poronień u partnerki, czy nawet wad wrodzonych u potomstwa. Temat ten jednak wymaga dalszych badań, aby móc zrozumieć międzypokoleniowy wpływ finasterydu, w tym na płodność potomstwa przychodzącego na świat.

Reasumując, młodzi mężczyźni przyjmujący finasteryd przez długi okres życia, powinni być szczególnie informowani przez lekarzy o zmianach wywołanych przyjmowaniem tego leku, m.in. na ich męski układ płciowy. Pacjenci z działaniami niepożądanymi, czy cierpiący na zespół pofinasterydowy często czują się osamotnieni w swojej walce o powrót do zdrowia. Dlatego działające w Europie i w USA organizacje zajmujące się zespołem pofinasterydowym, podejmują globalny dialog o niekorzystnym wpływie (skutkach ubocznych) tego leku na mężczyzn oraz zbierają fundusze umożliwiające prowadzenie badań naukowych, aby móc dostarczyć więcej informacji o negatywnym wpływie finasterydu czyli jego „drugim obliczu”.

Finansowanie

Badania finansowane przez Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie (nr badań statutowych: WMS-167-02/S/16//2023).

Piśmiennictwo

- Adil A., Godwin M.*: The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017,77,1360–141.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.054. PMID: 28396101.
- Aide aux Victimes du Finastéride <https://sites.google.com/view/avfin/accueil>, data wejścia: 20.06.2023 r.
- AL-Edany Assad H.E.*: Study the Physiological Effects of Finasteride (Prostacare) on some Reproductive Parameters in Male Rats.(Rattus- Rattus). *Al-Anbar J of Veterinary Sciences.* 2020,13,1. doi: 10.37940/AJVS.2020.13.1.7.
- AlSaad D., Lee B.H., Al-Obaidly S.*: Finasteride use during pregnancy and early neonatal outcome: a case report. *Int J Clin Pharm.* 2018,40,4. doi: 10.1007/s11096-018-0661-5. PMID: 29855987.
- Amory J.K., Wang C., Swerdloff R.S., Anawalt B.D., Matsumoto A.M., Bremner W.J. i wsp.*: The Effect of 5 α -Reductase Inhibition with Dutasteride and Finasteride on Semen Parameters and Serum Hormones in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007,92,1659–1665. doi: 10.1210/jc.2006-2203. PMID: 17299062.
- Angrimani D.S.R., Bicudo L.C., Llamas Luceño N., Rui B.R., Silva M.F., Losano J.D.A. i wsp.*: Does finasteride treatment for benign prostatic hyperplasia

- influence sperm DNA integrity in dogs? *Basic Clin Androl.* 2020a,16,9. doi: 10.1186/s12610-020-00108-2. PMID: 32695403.
- Angrimani D.S.R., Brito M.M., Rui B.R., Nichi M., Vannucchi C.I.: Reproductive and endocrinological effects of Benign Prostatic Hyperplasia and finasteride therapy in dogs. *Sci Rep.* 2020b,10, 14834. doi: 10.1038/s41598-020-71691-7. PMID: 32908208.
- Asada Y., Sonoda T., Ojio M., Kurata S., Sato T., Ezaki T. *i wsp.*: 5 α -Reductase Type 2 Is Constitutively Expressed in the Dermal Papilla and Connective Tissue Sheath of the Hair Follicle in Vivo But Not during Culture in Vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 2875–2880. doi: 10.1210/jcem.86.6.7545. PMID: 11397903.
- Baas W.R., Butcher M.J., Lwin A., Holland B., Herberts M., Clemons J. *i wsp.*: A Review of the FAERS Data on 5-Alpha Reductase Inhibitors: Implications for Postfinasteride Syndrome. *Urology.* 2018,120,143–149. doi: 10.1016/j.urology.2018.06.022. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29960004.
- Berthold D., Lhermitte B., Uffer M., Doerfler A.: Finasteride-related Leydig cell tumour: report of a case and literature review. *Andrologia.* 2012,44,836–837. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01214.x. PMID: 21950360.
- Birch M.R., Dissing S., Skakkebaek N.E., Rehfeld A.: Finasteride interferes with prostaglandin-induced CatSper signalling in human sperm. *Reproduction.* 2021, 161, 561–572. doi: 10.1530/REP-20-0287. PMID: 33729179.
- Boersma I.H., Oranje A.P., Grimalt R., Iorizzo M., Piraccini B.M., Verdonshot E.H.: The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014,80,521–525. doi: 10.4103/0378-6323.144162. PMID: 25382509.
- Bowman C.J., Barlow N.J., Turner K.J., Wallace D.G., Foster P.M.D.: Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicol Sci.* 2003,74, 393–406. doi: 10.1093/toxsci/kfg128. PMID: 12773767.
- Brzezińska-Wcisło L., Rakowska A., Rudnicka L., Bergler-Czop B., Czuwara J., Maj J. *i wsp.*: Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2018, 105, 1–18. doi:10.5114/dr.2018.74162
- Carreño-Orellana N., Moll-Manzur C., Carrasco-Zuber J.E., Álvarez-Véliz S., Berroeta-Mauriziano D., Porrás-Kusmanic N.: Efectos adversos de finasteride: mitos y realidades. Una revisión actualizada [Finasteride adverse effects: An update]. *Rev Med Chil.* 2016,144,1584–1590. doi: 10.4067/S0034-98872016001200010. PMID: 28393993.
- Chen X., Feng H., El-kott A.F., Abd-Ella E.M.: Origanum vulgare L. leaves extract alleviates testis and sperm damages induced by finasteride: Biochemical, Immunohistological and apoptosis genes based evidences. *Andrologia.* 2020,52, e13823. doi: 10.1111/and.13823. PMID: 32966695.
- Chiba K., Yamaguchi K., Li F., Ando M., Fujisawa M.: Finasteride-associated male infertility. *Fertil Steril.* 2011,95,1786.e9-1786.e11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.001. PMID: 21193189.
- Collodel G., Scapigliati G., Moretti E.: Spermatozoa and chronic treatment with finasteride: A TEM and FISH study. *Arch Androl.* 2007,53, 229–233. doi: 10.1080/01485010701426471. PMID: 17852047.
- Cukierski M.A., Sina J.L., Prahalada S., Wise L.D., Antonello J.M., MacDonald J.S. *i wsp.*: Decreased fertility in male rats administered the 5 α -reductase inhibitor, finasteride, is due to deficits in copulatory plug formation. *Reprod Toxicol.* 1991,5,353–362. doi: 10.1016/0890-6238(91)90094-v. PMID: 1666858.
- Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A.: An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo).* 2011,66,691–700. doi: 10.1590/s1807-59322011000400026. PMID: 21655766.
- Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov>, data wejścia:09.05.2023 r.
- Fouda A.M.M., Bazeed A.M.: Hematuria and Hemospermia Associated with the Use of Finasteride for the Treatment of Androgenic Alopecia: A Case Report. *Drug Saf Case Rep.* 2017,4,14. doi: 10.1007/s40800-017-0059-7. PMID: 29090364.
- García P.V., Barbieri M.F., Perobelli J.E., Consonni S.R., Mesquita S de F.P., Kempinas W de G, *i wsp.*: Morphometric-stereological and functional epididymal alterations and a decrease in fertility in rats treated with finasteride and after a 30-day post-treatment recovery period. *Fertil Steril.* 2012,97,1444–1451. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.025. PMID: 22521699.
- Glina S., Neves P.A., Saade R., Netto Jr. N.R., Soares J.B., Galuppo A.G.: Finasteride-associated male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004,59,203–205. doi: 10.1590/s0041-87812004000400009. PMID: 15361986.
- Harrell M.B., Ho K., Te A.E., Kaplan S.A., Chughtai B.: An evaluation of the federal adverse events reporting system data on adverse effects of 5-alpha reductase inhibitors. *World J Urol.* 2021,39, 1233–1239. doi: 10.1007/s00345-020-03314-9. PMID: 32596745.
- Hirshburg J.M., Kelsey P.A., Therrien C.A., Gavino A.C., Reichenberg J.S.: Adverse Effects and Safety of 5-alpha Reductase Inhibitors (Finasteride, Dutasteride): A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016,9,56–62. PMID: 27672412.
- Iamsung W., Leerunyakul K., Suchonwanit P.: Finasteride and its potential for the treatment of female pattern hair loss: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2020,2,951–959. doi: 10.2147/DDDT.S240615. PMID: 32184564.
- Ibarra Vilar P., Marín Pérez A., Hernández Peñalver A., Peñalver Parres C., Pertegale Ruiz M., Arteaga Moreno A. *i wsp.*: Genitales ambiguos tras toma de finasteride [Ambiguous genitalia after taking finasteride]. Presented at: XXVII Reunión de la Sociedad Ginecológica Murciana: Laparoscopia ginecológica. 2017; Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca de la Cruz, Spain. Poster: ginecologiamurciana.es
- Iorizzo M., Vincenzi C., Voudouris S., Piraccini B.M., Tosti A.: Finasteride Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Arch Dermatol.* 2006,142, 298–302. doi: 10.1001/archderm.142.3.298. PMID: 16549704.
- Irwig M.S.: Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry.* 2012,73, 1220–1223. doi: 10.4088/JCP.12m07887. PMID: 22939118.
- Kaufman K.D., Rotonda J., Shah A.K., Meehan A.G.: Long-term treatment with finasteride 1 mg decreases the likelihood of developing further visible hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). *Eur J Dermatol.* 2008,18,400–406. doi: 10.1684/ejd.2008.0436. PMID: 18573712.
- Kh A., Shin J., Hong S.C., Han J.Y., Lee E.H., Lee J.S. *i wsp.*: Pregnancy Outcomes with Paternal Exposure to Finasteride, a Synthetic 5-Alpha-Reductase Inhibitor: A Case Series. *J Clin Toxicol.* 2015,5,2. doi: 10.4172/2161-0495.1000248
- Kolasa A., Marchlewicz M., Wenda-Rózewicka L., Wiszniewska B.: Morphology of the testis and the epididymis in rats with dihydrotestosterone (DHT) deficiency. *Rocz Akad Med Białymst.* 2004,49, 117–119. PMID: 15638393.
- Kolasa A., Rogińska D., Rzeszutek S., Machaliński B., Wiszniewska B.: Paternal Finasteride Treatment Can Influence the Testicular Transcriptome Profile of Male Offspring—Preliminary Study. *Curr Issues Mol Biol.* 2021,31,868–886. doi: 10.3390/cimb43020062. PMID: 34449557.
- Kolasa-Wolosiuk A., Misiakiewicz-Has K., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Wiszniewska B.: Androgen levels and apoptosis in the testis during postnatal development of finasteride-treated male rat offspring. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015,8,53,236–248. doi: 10.5603/fhc.a2015.0025. PMID: 26377331.
- Kolasa-Wolosiuk A., Tarnowski M., Baranowska-Bosiacka I., Chlubek D., Wiszniewska B.: Antioxidant enzyme expression of mRNA and protein in the epididymis of finasteride-treated male rat offspring during postnatal development. *Archives of Medical Science.* 2019,15,797–810. doi: 10.5114/aoms.2017.68528. PMID: 31110548.
- L'Associazione Vittime Finasteride <https://www.associazionevittimefinasteride.org/associazione/>, data wejścia:29.06.2023 r.
- Lechuga Sancho A.M., Hernández Serrano R., González Casado I., Gracia Bouthelier R.: Recién nacido con extrofia vesical y posible exposición intrauterina a finasterida. *An Pediatr (Engl Ed).* 2004,61,451–453. doi: 10.1016/S1695-4033(04)78429-5
- Lee M.R., Loux-Turner J.R., Oliveira K.: Evaluation of the 5 α -reductase inhibitor finasteride on reproduction and gonadal development in medaka, *Oryzias latipes*. *Gen Comp Endocrinol.* 2015,216, 64–76. doi: 10.1016/j.ygcen.2015.04.008. PMID: 25910435.
- Lee S.W., Juhasz M., Mobasher P., Ekelem C., Mesinkovska N.A.: A Systematic Review of Topical Finasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia in Men and Women. *J Drugs Dermatol.* 2018,17,457–463. PMID: 29601622;

- Lekinof24. Preparaty zawierające substancję czynną Finasteride (Finasteryd) - droga podania doustna <https://www.lekinfo24.pl/opis-leku/1/finasteride-finasteryd,dp,doustna,mnid,746.html>, data wejścia 11.05.2023 r.
- Levy B., Teplitsky S., Kalaitzoglou E., Kahler S., Matheny J.P., Saltzman A.F.: "Exogenous" 5 Alpha Reductase Deficiency: A Case Report". *Urology*. 2023,50090-4295(23)00391-6. doi: 10.1016/j.urology.2023.05.001. PMID: 37178876.
- Liu K.E., Binsaleh S., Lo K.C., Jarvi K.: Propecia-induced spermatogenic failure: a report of two cases. *Fertil Steril*. 2008, 90,849.e17-849.e19. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.026. PMID: 18054928.
- Łukaszuk K., Kozioł K., Jakiel G., Jakimiuk A., Jędrzejczak P., Kuczyński W. i wsp.: Diagnostyka i leczenie niepłodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2018,3,112-140.
- Małkiewicz B.: Finasteryd w terapii dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych na tle łagodnego rozrostu stercza - LUTS-BPH. *Przegl Urol*. 2013,2,19.
- Marchlewicz M., Duchnik E., Kruk J., Szumilas K.: Wpływ androgenów na skórę mężczyzn. *Post Androl Online*. 2014,1,14-24.
- McLachlan R.I., O'Donnell L., Meachem S.J., Stanton P.G., De Kretser D.M., Pratis K. i wsp.: Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res*. 2002,57, 149-179. doi: 10.1210/rp.57.1.149. PMID: 12017541.
- Mohebbali S., Roodbari N.H., Hajhosseini R., Parivar K.: The effects of Finasteride on the expression of Dazl, Tsca10, Sycp3, Prm2 genes during spermatogenesis in testes of NMRI mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020,24,8160-8163. doi: 10.26355/eurrev_202008_22503. PMID: 32767344.
- Mohebbali S., Roodbari N.H., Hajhosseini R., Parivar K.: The Effect of Finasteride on the Secretion of Testosterone, DHT, LH, FSH and Tissue Factors in the Testis of NMRI Mice. *Archives of Advances in Biosciences*. 2021,12,28-39.
- Mysore V., Shashikumar B.M.: Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016,82,128-134. doi: 10.4103/0378-6323.177432. PMID: 26924401.
- O'Donnell L., Pratis K., Stanton P.G., Robertson D.M., McLachlan R.I.: Testosterone-dependent restoration of spermatogenesis in adult rats is impaired by a 5alpha-reductase inhibitor. *J Androl*. 1999,20,109-117. PMID: 10100481.
- Obaid F.N., Jaffat H.S.: Physiological and histological study of the effect of finasteride drug (Prostacare) on the fertility of albino male rats. *Res J Pharm Technol*. 2018,11,2323. doi: 10.5958/0974-360X.2018.00431.6
- Oda Selman M., Al-Kawaz U., Shyaa A.H., Suhail A.M.: Effects of Finasteride on Prostate Gland Weight, Spermatogenesis and Fertility in Mice. *Merit Research J Medicine and Medical Sciences*. 2019,7,217-222. doi:10.5281/zenodo.3252474
- Olayinka E.T., Adewole K.E.: In vivo and in silico evaluation of the ameliorative effect of hesperidin on finasteride-induced testicular oxidative stress in Wistar rats. *Toxicol Mech Methods*. 2021,31,81-89. doi: 10.1080/15376516.2020.1831123. PMID: 33003968.
- Overstreet J.W., Fuh V.L., Gould J., Howards S.S., Lieber M.M., Hellstrom W. i wsp.: Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol*. 1999,162, 1295-1300. PMID: 10492183.
- Pallotti F., Senofonte G., Pelloni M., Cargnelutti F., Carlini T., Radicioni A.F. i wsp.: Androgenetic alopecia: effects of oral finasteride on hormone profile, reproduction and sexual function. *Endocrine*. 2020,68,688-694. doi: 10.1007/s12020-020-02219-2. PMID: 32052367.
- Paris J.J., Brunton P.J., Russell J.A., Walf A.A., Frye C.A.: Inhibition of 5 α -reductase activity in late pregnancy decreases gestational length and fecundity and impairs object memory and central progesterone milieu of juvenile rat offspring. *J Neuroendocrinol*. 2011,23, 1079-1090. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02219.x. PMID: 21914008.
- Pereira A.F.J.R., Coelho T.O.A.: Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol*. 2020,95,271-277. doi: 10.1016/j.abd.2020.02.001. PMID: 32317131.
- PFS Research Association <https://pfsresearch.org/>, data wejścia 29.06.2023 r.
- Pole M., Koren G.: Finasteride. Does it affect spermatogenesis and pregnancy? *Can Fam Physician*. 2001,47,2469-2470. PMID: 11785276.
- Post-Finasteride Syndrome Funtadion. Post-Finasteride Syndrome <https://www.pfsfoundation.org/>, data wejścia 12.05.2023 r.
- Prahalada S., Tarantal A.F., Harris G.S., Ellsworth K.P., Clarke A.P., Skiles G.L. i wsp.: Effects of finasteride, a type 2 5-alpha reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Teratology*. 1997,55,119-131. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199702)55:2<119::AID-TERA1>3.0.CO;2-Z. PMID: 9143092.
- Propecia Side Effects <http://www.propeciasideeffects.co.uk/>, data wejścia 29.06.2023 r.
- Rhoden E.L., Gobbi D., Menti E., Rhoden C., Telöken C.: Effects of the chronic use of finasteride on testicular weight and spermatogenesis in Wistar rats. *BJU Int*. 2002,89, 961-963. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02785.x. PMID: 12010248.
- Ricci G., Martinelli M., Luppi S., Lo Bello L., De Santis M., Skerk K. i wsp.: Finasteride and fertility: Case report and review of the literature. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012,11, 1511-1513. PMID: 23377525.
- Sallout B.I., Al Wadi K.A.: Aphalangia possibly linked to unintended use of finasteride during early pregnancy. *Ann Saudi Med*. 2009,29,155-155. doi: 10.4103/0256-4947.51805. PMID: 19318745.
- Şalvarci A., İstanbulluoğlu O.: Secondary infertility due to use of low-dose finasteride. *Int Urol Nephrol*. 2013,45,83-85. doi: 10.1007/s11255-012-0315-9. PMID: 23070721.
- Samplaski M.K., Lo K., Grober E., Jarvi K.: Finasteride use in the male infertility population: Effects on semen and hormone parameters. *Fertil Steril*. 2013,100,1542-1546. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.2000. PMID: 24012200.
- Shalaby A.M., Alabiad M.A., El Shaer D.F.: Resveratrol Ameliorates the Seminiferous Tubules Damages Induced by Finasteride in Adult Male Rats. *Microscopy and Microanalysis*. 2020,26,1176-1186. doi: 10.1017/S1431927620024514. PMID: 33012303.
- Shin J., Chung E., Kim M., Kim T., Kim W., Huh C.: Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgenetic alopecia using the basic and specific classification system. *J Dermatol*. 2019,46,139-43. doi: 10.1111/1346-8138.14719. PMID: 30536893.
- Słowińska M., Witek P., Szafranko K., Tomasik T., Bukowska-Posadzy A., Kowalska-Ołędzka E. i wsp.: Diagnostyka i leczenie łysienia androgenowego. *Medycyna Praktyczna*. 2017,11,51-64.
- Soni K.K., Shin Y.S., Choi B.R., Karna K.K., Kim H.K., Lee S.W. i wsp.: Protective effect of DA-9401 in finasteride-induced apoptosis in rat testis: inositol requiring kinase 1 and c-Jun N-terminal kinase pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2017,11,2969-2979. doi: 10.2147/DDDT.S140543. PMID: 29066868.
- Steiner J.F.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride. Vol. 30, *Clinical Pharmacokinetics*. 1996, 30,16-27. doi: 10.2165/00003088-199630010-00002. PMID: 8846625.
- Tacklind J., Fink H.A., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J.: Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010,2015, CD006015. doi: 10.1002/14651858.CD006015.pub3. PMID: 20927745.
- Traish A.M., Hassani J., Guay A.T., Zitzmann M., Hansen M.L.: Adverse Side Effects of 5 α -Reductase Inhibitors Therapy: Persistent Diminished Libido and Erectile Dysfunction and Depression in a Subset of Patients. *J Sex Med*. 2011,8,872-884. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02157.x. PMID: 21176115.
- Tu H.Y.V., Zini A.: Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage. *Fertil Steril*. 2011,95, 2125.e13-2125.e14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.061. PMID: 21292254.
- Vander Borghet M., Wyns C.: Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Vol. 62, *Clin Biochem*. 2018,62,2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. PMID: 29555319.
- Wise L.D., Minsker D.H., Cukierski M.A., Clark R.L., Prahalada S., Antonello J.M. i wsp.: Reversible decreases of fertility in male Sprague-Dawley rats treated orally with finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Reprod Toxicol*. 1991,5,337-346. doi: 10.1016/0890-6238(91)90092-t. PMID: 1666857.

Yousofvand N., Zarei F., Ghanbari A.: Exogenous testosterone, finasteride and castration effects on testosterone, insulin, zinc and chromium in adult male rats. *Iran Biomed J.* 2013,17, 49–53. doi: 10.6091/ibj.1110.2012. PMID: 23279835.

Zakhem G.A., Motosko C.C., Mu E.W., Ho R.S.: Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019,80,957–969. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.031. PMID: 30287313.

Zarei F., Yousofvand N., Khazaei M., Ghanbari A.: Effect of exogenous testosterone, finasteride, and castration on serum level of thyroxin. *Iran Biomed J.* 2013,17, 221–224. doi: 10.6091/ibj.1234.2013. PMID: 23999719.

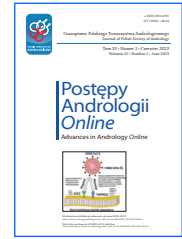
Zito P.M., Bistas K.G., Syed K.: Finasteride. In: StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513329/>, data wejścia: 29.05.2023 r.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Informacje ogólne

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

Opłaty związane z publikacją artykułów

Czasopismo nie pobiera żadnych opłat za przygotowanie, opublikowanie i rozpowszechnianie artykułów za wyjątkiem komercyjnych reklam.

Odpowiedzialność etyczna autorów

Procedury etyczne stosowane w Postęпах Andrologii Online zostały stworzone w oparciu o wytyczne *Committee on Publication Ethics (COPE)*, *European Association of Science Editors (EASE)*, *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* i *World Association of Medical Editors (WAME)*, które mają na celu utrzymanie integralności badań i ich prezentacji. Manuskrypt zgłoszony do Redakcji musi spełniać następujące kryteria:

- Praca nie była wcześniej publikowana w części lub całości (autoplgiat), z wyjątkiem materiałów zjazdowych, chyba że nowa praca dotyczy rozszerzenia wcześniejszych opublikowanych danych.
- Praca nie została równocześnie skierowana do publikacji w innym czasopiśmie.
- Uzyskane dane z badań oryginalnych nie powinny być publikowane w częściach w celu zwiększenia

- liczby publikacji („salami” *publications*), ale w całości. Takie postępowanie jest nieetyczne i nie do przyjęcia. Jednakże, dopuszczalne jest prezentowanie danych w częściach, jeśli ma to na celu uzyskanie przejrzystej interpretacji wyników oraz analizę konkretnych wyników w różnych manuskryptach.
 - Żadne dane zamieszczone w manuskrypcie nie zostały sfabrykowane i/lub zmanipulowane.
 - Autorzy powinni być przygotowani na przesłanie odpowiedniej dokumentacji lub danych w celu weryfikacji wyników.
 - Publikacja nie narusza praw autorskich innych osób. Prezentowane dane, teksty i teorie nie są plagiatem. Autorzy powinni cytować publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są niezbędne dla analizy i interpretacji prezentowanych danych.
 - Wszyscy autorzy powinni wnieść znaczący wkład naukowy w badania, a także uczestniczyć w pisaniu i rewizji manuskryptu. Autorzy dzielą się zbiorową odpowiedzialnością i odpowiedzialnością za wyniki. Wypełnili i podpisali oświadczenie autorów (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf), akceptując skierowanie pracy do druku.
 - Honorowe autorstwo jest niedozwolone.
 - Dodawanie i/lub usuwanie autorów i/lub zmiana kolejności autorów na etapie rewizji może być dopuszczalna i wymaga pisemnego uzasadnienia oraz zgody wszystkich autorów. Zmiany w autorstwie i/ lub kolejności autorów nie są akceptowane po zatwierdzeniu manuskryptu do druku.
 - Autorzy zobowiązani są do podania w manuskrypcie wszelkich źródeł finansowania badań.
- Jeżeli zgłoszony do Redakcji manuskrypt nie będzie spełniał powyższych kryteriów Redaktor Naczelny ma prawo odrzucić artykuł i zwrócić Autorowi.

Badania z udziałem ludzi i/lub zwierząt

Badania przeprowadzone na ludziach powinny być zgodne z ogólnie przyjętymi standardami etycznymi określonymi w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. i późniejszymi

poprawkami lub porównywalnymi standardami etycznymi. Z kolei, badania prowadzone na zwierzętach powinny być zgodne z międzynarodowymi, krajowymi i/lub instytucjonalnymi wytycznymi dotyczącymi opieki i wykorzystania zwierząt. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody”. W przypadku badań retrospektywnych taka zgoda nie jest wymagana. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie finansowe i osobiste relacje autorów z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby niewłaściwie wpłynąć na ich pracę. Ewentualny konflikt interesów powinien być opisany w oświadczeniu autorów (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf). Informacje te nie będą ujawniane recenzentom.

Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przesyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane

i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom będącym ekspertami w danej dziedzinie, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów (*double-blind peer review process*). Recenzenci są odpowiedzialni za obiektywną ocenę manuskryptu, deklarują brak konfliktu interesów podpisując oświadczenie (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Formularz_recenzenta_Postepy_Andrologii_Online_19-05-2016.pdf). Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

Sposób przygotowania manuskryptu

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

Liczbowe wartości i symbole wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

Strona tytułowa powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami), oraz źródła finansowania.

Spis skrótów należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

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

Streszczenie powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 400 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł pogładowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Artykuł oryginalny powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

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

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

Artykuł będący tłumaczeniem publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 400 wyrazów).

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

Piśmiennictwo należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych

sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

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

1. *Semczuk M., Kurpisz M.* (red.): *Andrologia*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.*: *Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe*. W: *Andrologia*. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. *Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.*: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. *Arch Ital Urol Androl.* 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
4. *Walczak-Jędrzejowska R.*: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. *Post Androl Online.* 2015, 2, 5–15. [przeładowany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. *Wiley Online Library* <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

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

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

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

Piśmiennictwo powinno zawierać publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są istotne dla badań.

Materiał ilustracyjny obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytłuszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach

należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

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

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

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

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

■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: mpiasecka@ipartner.com.pl

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

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

■ Publikowanie prac

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

Po zaakceptowaniu pracy do publikacji autorzy otrzymują korektę drukarską. Celem korekty drukarskiej jest sprawdzenie błędów składu lub konwersji oraz kompletności i dokładności tekstu, tabel i rycin. Autorzy są zobowiązani w ciągu trzech dni od otrzymania korekty drukarskiej przesłać ewentualne poprawki. Zmiana tytułu i/lub autorstwa oraz wprowadzanie nowych wartości jest niedozwolone.

■ Zasady udostępniania informacji naukowych zawartych w czasopiśmie

Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie Open Access - dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony. Użytkownicy mogą czytać, pobierać, kopiować, rozpowszechniać, drukować, wyszukiwać, łączyć informacje z pełnymi tekstami artykułów lub wykorzystywać je do jakichkolwiek innych celów zgodnych z obowiązującą licencją CC BY NC ND 3.0 Polska (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/pl/legalcode>). Licencja ta obliguje do uznania autorstwa, zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (bez tworzenia utworów zależnych).