

WYBRANE ASPEKTY NIEPŁODNOŚCI U MĘŻCZYŹN

Selected aspects of male infertility

Anna Tabęcka-Łonczyńska (Rzeszów), Katarzyna Stachowicz (Kraków)

Streszczenie

Niepłodność w dzisiejszym świecie stanowi bardzo powszechne zjawisko, dlatego przedstawiony artykuł przybliży czytelnikowi budowę układu rozrodczego, jego podstawową regulację, rodzaje niepłodności, jej wybrane przyczyny oraz próby, jakie są podejmowane w celu jej leczenia. Ponieważ problem ten jest dość szeroko opisany u kobiet, to pochylimy się nad problemem niepłodności u mężczyzn. Spróbujemy odpowiedzieć na pytanie, gdzie powstaje niepłodność – w narządach rozrodczych czy może w mózgu? Zaznajomimy również czytelnika ze sposobem oceny jakości nasienia i wadami plemników wpływającymi na płodność męską. Zrozumienie tematu stanie się możliwe dzięki przedstawieniu ważnych szczegółów anatomiczno-morfologicznych, ale także zmian hormonalno-neurotransmisyjnych towarzyszących niepłodności.

Abstract

Infertility these days appears to be an extremely common phenomenon, therefore presented article will introduce you to the structure of the reproductive system, its basic regulation, types of infertility, its selected causes of genesis, as well as attempts of treatment. Due to the problem being widely described in female case, we would like to focus more on the male side. We will try to answer the question of where does infertility arise – in the reproductive organs or maybe in our brain? In addition, we will familiarize the reader with estimating the quality of testes and defects of the sperm cells that have a huge impact on male infertility. Understanding the subject will become easier with presented anatomical and morphological details but also hormonal–neurotransmission changes that come along with infertility.

Niepłodność w nomenklaturze medycznej określa się jako niezdolność do poczęcia potomstwa przez okres jednego roku regularnego współżycia bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Ważne jest, aby zrozumieć, że niepłodność nie jest równoznaczna z bezpłodnością, która stanowi stan permanentny i z którym to współczesna medycyna nie potrafi sobie na razie poradzić. Niepłodność jest bardzo obszernym tematem, dlatego w niniejszym artykule zostaną omówione tylko wybrane aspekty męskiej niepłodności. Schematyczny podział zaburzeń płodności przedstawia Rycina 1.

Do męskiej niepłodności mogą prowadzić różne zaburzenia, wśród których wyróżniamy: zaburzenia budowy męskich narządów rozrodczych oraz za-

burzenie ich funkcji. Niektóre zaburzenia budowy męskich narządów rozrodczych, np. niedrożne nasieniowody, można skorygować poprzez zabieg operacyjny. W naszym opracowaniu chcielibyśmy się jednak skupić na zmianach funkcjonalnych męskich komórek rozrodczych.

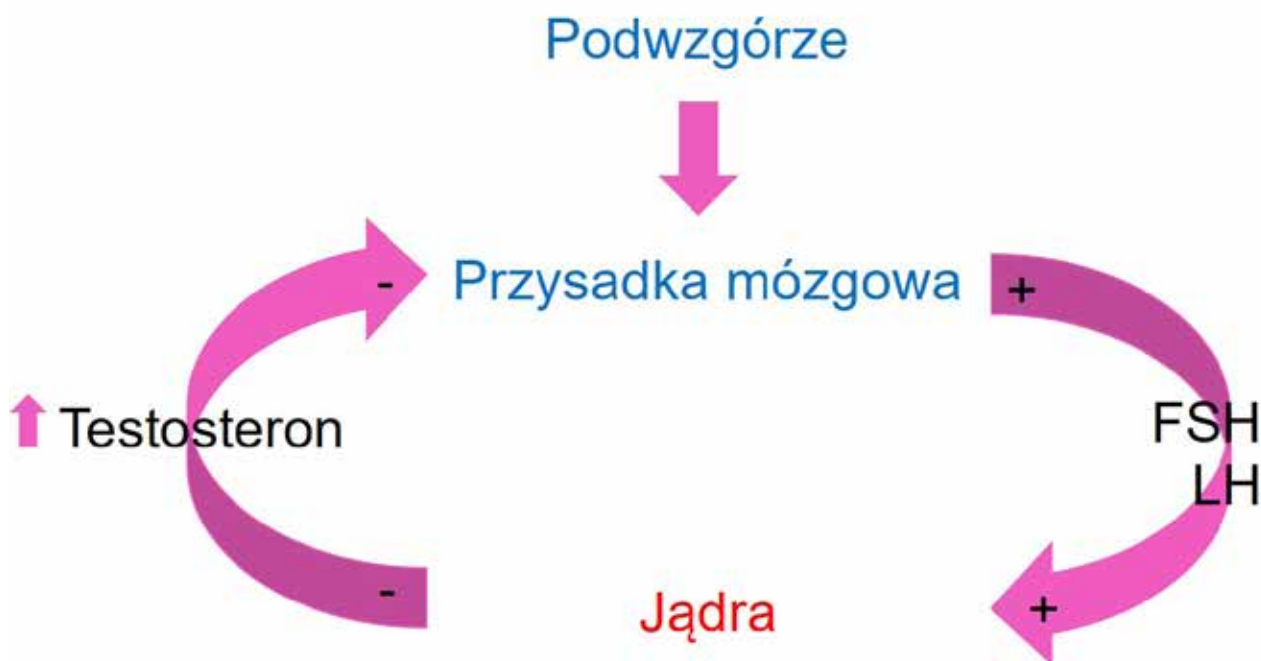
Produkcja plemników odbywa się w jądrach, w wyniku indukcji sygnału hormonalnego wysyłanego przez przysadkę mózgową do gonady. Sygnał ten dociera do komórek wydzielniczych jąder. Przysadka mózgową produkuje dwa rodzaje hormonów gonadotropowych wpływających na funkcję jąder: hormon folikulotropowy (FSH – z ang. *follicle-stimulating hormone*) oraz hormon luteotropowy (LH – z ang. *luteinizing hormone*). Uwalnianie tych

hormonów przysadkowych stymulowane jest przez gonadoliberynę (GnLH – z ang. *gonadotropin-releasing hormone*) wydzielaną przez podwzgórze (część mózgu) – FSH wpływa na wielkość cewek nasiennych w jądrach, pobudza uwalnianie plemników do światła kanalików nasiennych oraz pośrednio wpływa na produkcję testosteronu. LH natomiast odpowiada

informację zwrotną dla mózgu, aby zahamować wydzielanie gonadoliberyny, a w następstwie wydzielanie gonadotropin LH i FSH [6, 12, 21]. Przedstawione zależności sygnałów hormonalnych wysyłanych przez mózg i docierających do jąder pozwalają nam wyobrazić sobie, w jaki sposób mózg kontroluje funkcję narządów rozrodczych u mężczyzn. Rycina 2



Ryc. 1. Poglądowa klasyfikacja rodzajów niepłodności oraz przyczyn schorzenia. Opracowanie własne na podstawie [21; 22].



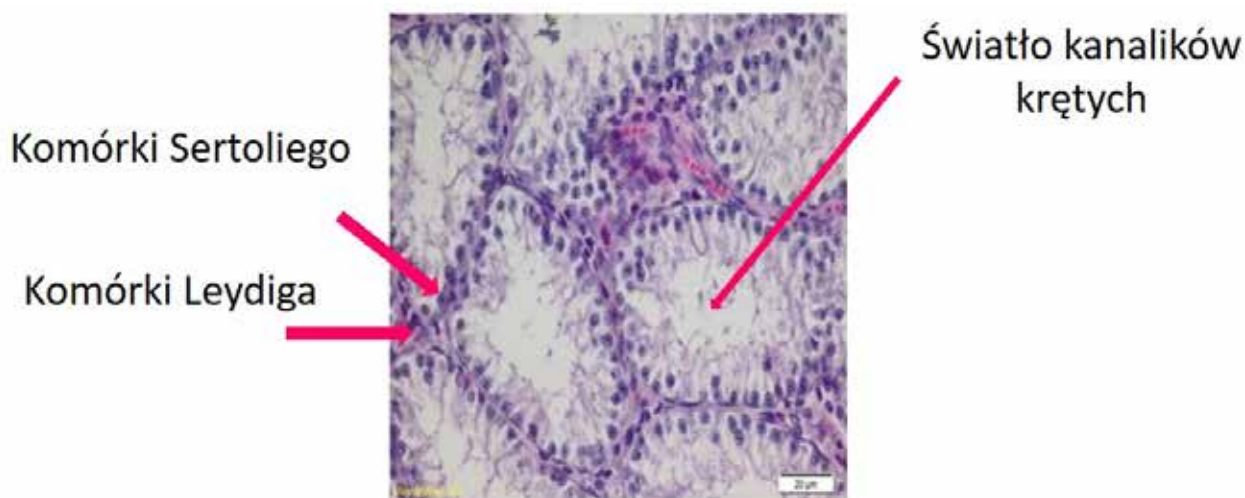
Ryc. 2. Rysunek schematyczny regulacji hormonalnej na poziomie: przysadka mózgowa – jądra. Opracowanie własne na podstawie [8; 18].

za prawidłowe funkcje komórek śródmiąższowych jąder (komórek Leydiga) produkujących testosteron. Istotny wzrost poziomu testosteronu we krwi stanowi

przedstawia komunikację mózg - jądra w trakcie regulowania produkcji męskich komórek rozrodczych (plemników).

Aby zgłębić przyczyny prowadzące do powstania niepłodności, powinniśmy zapoznać się z budową prawidłowo funkcjonujących jąder [11]. Jądra to główny organ stanowiący narząd wydzielnicy układu rozrodczego u mężczyzn. W jego skład wchodzi tkanka łączna oraz mięsz. Gonada z zewnątrz okryta jest osłonką białawą oraz workiem mosznowym. We-

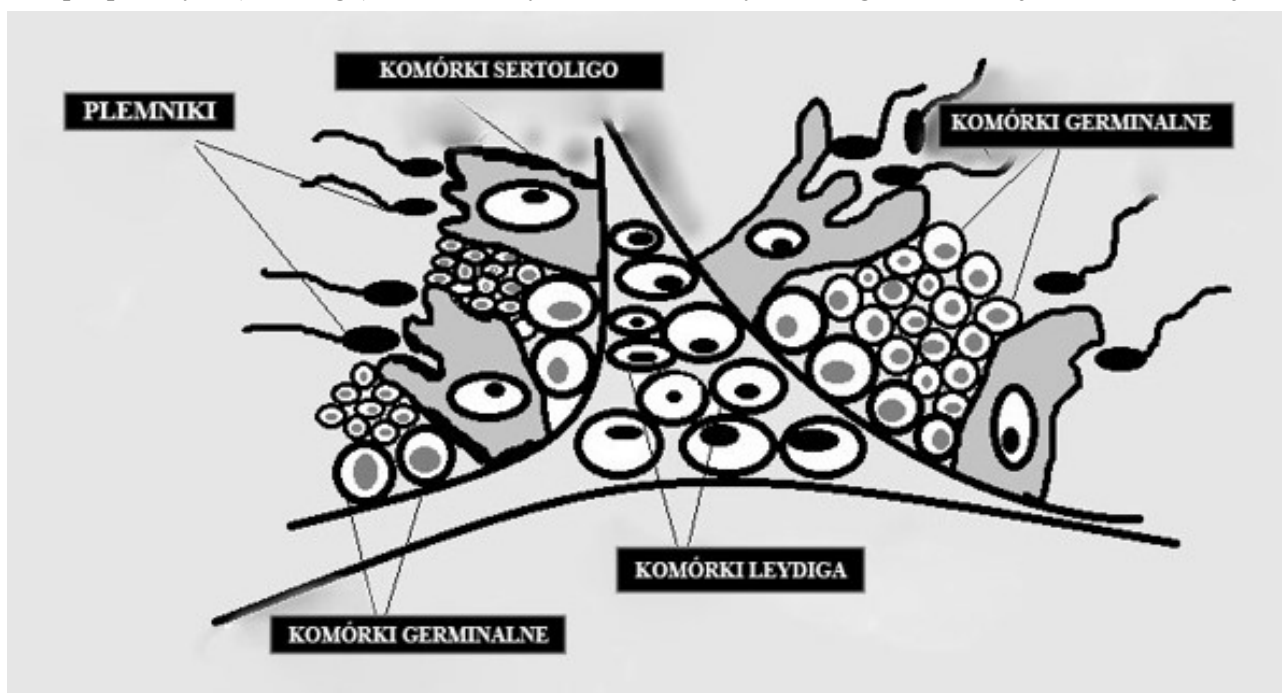
Komórki podporowe mają wydłużony kształt i pełnią funkcje odżywcze oraz wspomagające; natomiast komórki nasienne zlokalizowane są pomiędzy komórkami podporowymi. Z nich powstają w dalszej kolejności plemniki. Pomiędzy kanalikami, w tkance łącznej, znajdują się komórki śródmiąższowe (komórki Leydiga). Stanowią one gruczoł śródmiąższowy jądra,



Ryc. 3. Histologiczna budowa jąder w powiększeniu 40x. Materiał własny.

wnętrz struktury jądra znajdują się dwa rodzaje kanałików: kanaliki proste oraz kręte (Ryc. 3). Właśnie wewnątrz nich produkowane są plemniki. Kanałiki następnie mają ujście do sieci jądra, skąd odchodzą kanaliki wyprowadzające i transportujące plemniki do najądrza. Ściana kanałików nasiennych krętych (cewek) zbudowana jest z dwóch rodzajów komórek: podporowych (Sertoliego) oraz nasiennych [24].

który pełni funkcję dokrewną. Jądra usytuowane są w mosznie. Jest to skórno-mięśniowy worek, który pełni rolę termostatu. Stała i odpowiednia temperatura ma bardzo duże znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania jąder. Po pierwsze jądra odpowiadają za wytwarzanie odpowiedniej ilości plemników. Drugą funkcją jest synteza i sekrecja hormonów odpowiedzialnych za regulowanie dojrzewania i funkcjono-



Ryc. 4. Schemat rozmieszczenia komórek w kanaliku krętym. Opracowanie własne na podstawie [7].

wania męskiego układu rozrodczego, co prowadzi do rozwoju i utrzymania drugorzędowych cech płciowych [9]. Męska płodność zależy więc od prawidłowego funkcjonowania komórek rozrodczych, komórek Sertoliego i komórek Leydiga [24] (Ryc. 4). Komórki rozrodcze różnicują się w plemniki, które łączą się z oocytami podczas zapłodnienia [27, 29]. Komórki Sertoliego wspierają komórki nasienne, zaś komórki Leydiga wytwarzają i wydzielają testosteron. Stanowi on jeden z najważniejszych hormonów wpływających na proliferację komórek rozrodczych, a zatem decyduje o przebiegu procesu spermatogenezy [26]. Testosteron może oddziaływać na komórki w sposób endokryny – wydzielany jest do krwi i oddziałuje na odległe komórki w organizmie lub parakrynie, kiedy działa lokalnie na sąsiadujące komórki [14].

Ocena jakości nasienia

Jednym z podstawowych badań pozwalających stwierdzić, czy spełnione są normy jakości nasienia, jest ocena liczby, jakości i aktywności plemników. Nasienie prawidłowe określane jest terminem normospermia lub normozoospermia. Według danych WHO z 2010 roku za normozoospermie uznaje się takie nasienie, w którym liczba plemników osiąga wartość 15 mln w 1 ml. W przypadku odchylenia od normy wyróżniamy:

- oligospermie lub oligozoospermie; wówczas liczba plemników w nasieniu jest mniejsza niż 15 mln w 1 ml;
- astenospermie lub astenozoospermie; gdy plemniki mają zmniejszoną ruchliwość – mniej niż 32 % plemników wykazuje ruch postępowy;
- teratospermie lub teratozoospermie; gdy w nasieniu znajduje się mniej niż 4 % plemników z prawidłowo wykształconą główką;
- aspermie lub azoospermie – i wówczas brak jest plemników w nasieniu.

Aby plemniki mogły spełniać swoją funkcję rozrodczą, muszą być wytwarzane w prawidłowo zbudowanych organach. Jedno prawidłowo pracujące jądro wystarczy, aby mógł się odbywać proces spermatogenezy. Wyprodukowane nasienie powinno też zawierać odpowiednią liczbę plemników, a same plemniki muszą wykazywać prawidłową budowę. Dzięki temu możliwe będzie ich odpowiednie poruszanie się w celu zapłodnienia komórki jajowej. Jeśli zaistnieją nieprawidłowości w obrębie główki, wstawki, witki czy akrosomu plemnika, morfologicznie jest on kwalifikowany jako wadliwy. Wady plemników możemy podzielić na tzw. główne i podrzędne. Zaprezentowano

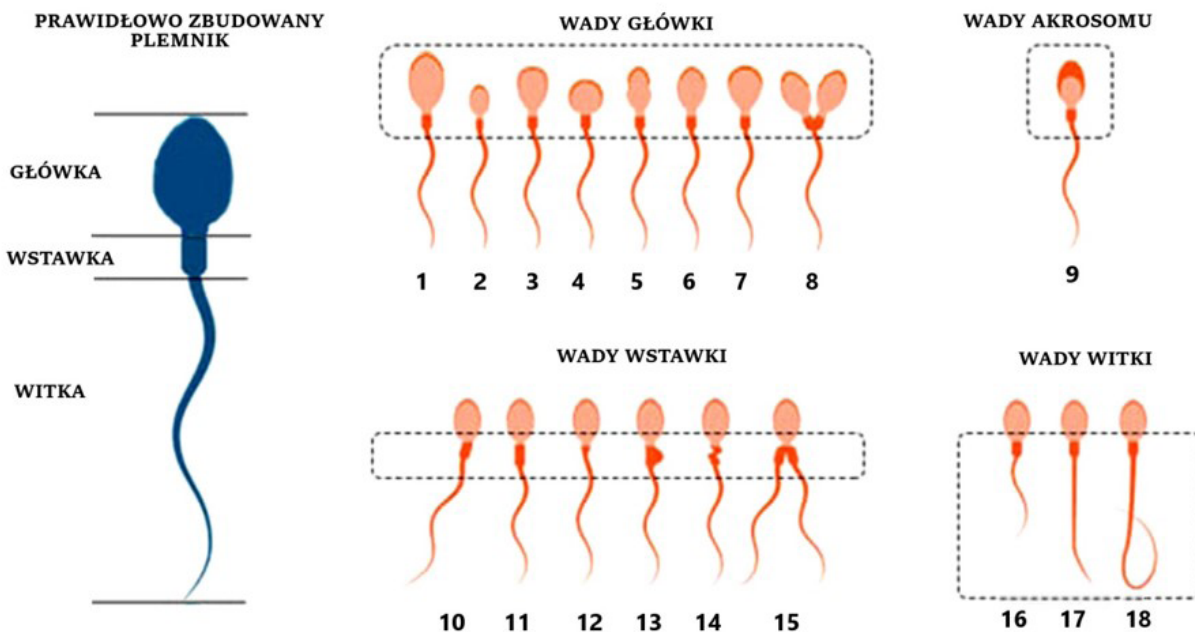
je na Ryc. 5 [3]. Główne wady plemników skorelowane są z obniżoną płodnością, natomiast wady podrzędne mają w tej kwestii mniejsze znaczenie. Plemnik charakteryzuje się specyficzną budową, dzięki której możliwe jest zapłodnienie komórki jajowej. Można w nim wyróżnić: główkę i witkę. W przedniej części główki znajduje się akrosom – pęcherzyk okrywający przednią część jądra plemnika, zawierający enzymy hydrolityczne. Mają one ułatwić kontakt plemnika z komórką jajową. Wstawka stanowi fragment witki. Witka natomiast umożliwia plemnikowi ruch [16].

Wybrane przyczyny męskiej niepłodności

Przyczyn męskiej niepłodności może być bardzo wiele. Spośród nich możemy wyróżnić: zaburzenia hormonalne, przeciwciała skierowane przeciwko plemnikom, infekcje, zabiegi chirurgiczne, stosowane leki i terapie, zaburzenia stosunku, wady genetyczne, uszkodzenia kanałów w jądrach czy żyłki powrózka nasiennego. Według aktualnych danych literaturowych do niepłodności u mężczyzn może dojść również na skutek:

- czysto fizycznego procesu przegrzewania jąder – np. na skutek źle dobranej odzieży/bielizny. Skutkiem przegrzania jąder jest obniżenie liczby i ruchliwości plemników [18];
- trzymania telefonów komórkowych w kieszeni spodni – fale magnetyczne emitowane przez telefony powodują między innymi zaburzenie procesu spermatogenezy oraz uszkodzają DNA plemników [1,13];
- stosowania złej diety (tzw. „fast food”), która prowadzi do otyłości. Otyłość skutkuje zmianami metabolizmu, zaburzeniami hormonalnymi, ale również przegrzewaniem jąder [30];
- palenia papierosów – które przyczynia się do obniżenia jakości nasienia [30];
- stosowania używek, leków, alkoholu – obniżają one poziom testosteronu w surowicy krwi, wpływają na zaburzenie morfologii komórek Leydiga [30];
- braku aktywności fizycznej [29];
- stresu oksydacyjnego [5, 28].

Już w latach 20. ubiegłego wieku (1920 rok) obserwowano, że temperatura moszny różni się znacznie od temperatury podbrzusza [18]. Dzisiaj wiadomym jest, że jądra to narządy wrażliwe na temperaturę, a dokładnie, że prawidłowa, stała temperatura decyduje o jakości wytwarzanego przez nie nasienia [20]. Do podniesienia temperatury jąder może dojść np. na



KALSYFIKACJA	NUMER	OPIS WADY
WADY GŁÓWKI	1	OLBRZYMIA
	2	MAŁA
	3	GRUZZKOWATA
	4	OKRĄGŁA
	5	AMORFICZNA
	6	ZWĘŻONA
	7	ZAOKRĄGLONA
	8	PODWÓJNA
WADY AKROSOMU	9	ZANIK AKROSOMU
WADY WSTAWKI	10	ODOSIOWA
	11	POGRUBIONA
	12	ZWĘŻONA
	12	Z KROPLĄ PROTOPLAZMY
	14	NIEREGULARNA
	15	PODWÓJNA
WADY WITKI	16	KRÓTKA
	17	ZAGIĘTA
	18	ZWINIĘTA

Ryc. 5. Przykładowe wady plemników z opisem w tabeli. Opracowanie własne na podstawie Blom, 1981. Na rycinie przedstawiono wady poszczególnych części składowych plemnika: główki, akrosomu (pęcherzyk w przedniej części główki, pokrywający jądro komórkowe, zawierający enzymy hydrolityczne), wstawki – miejsce połączenia główki i witki (tu zlokalizowane są mitochondria komórkowe - centrum energetyczne plemnika), witki – nadaje plemnikowi ruch.

skutek intensywnego uprawiania sportu (kolarstwo), noszenia źle dobranej bielizny, otyłości. Zmianę parametrów nasienia zaobserwowano również u zawodowych kierowców, narażonych na zbyt długie siedzenie, czy korzystających z podgrzewanych foteli [20].

Normalnie funkcjonujący organizm, dzięki różnym mechanizmom komórkowym, utrzymuje stan równowagi wewnętrznej. Jednakże pod wpływem czynników takich jak temperatura, promienie UV, toksyny, stan zapalny z mobilizacją leukocytów, czy też stres, dochodzi do zaburzenia metabolizmu komórkowego i powstawania zbyt dużej ilości nadtlenu oraz wolnych rodników. Związki te mają większą reaktywność niż tlen cząsteczkowy, stąd ich nadmiar zaburza metabolizm komórkowy, uszkadza organella i prowadzi do nieprawidłowości w funkcjonowaniu komórek. W konsekwencji zmierza do śmierci komórki [26, 28]. Komórki dysponują oczywiście mechanizmem antyoksydacyjnym, którego zadaniem jest usuwanie nadmiaru wolnych rodników. Jednakże gdy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy ilością produkowanych oraz usuwanych rodników, system antyoksydacyjny nie nadąża i dochodzi do zaburzenia pracy komórki. W nasieniu mamy do czynienia z tzw. triadą enzymatyczną, która stanowi podstawowy element antyoksydacyjny. W jej skład wchodzi: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza i peroksydaza glutationowa/reduktaza glutationowa (GPx/GR) [17]. Oprócz wymienionej triady antyoksydanty zawarte w nasieniu to między innymi witamina C, witamina E, pirogronian czy glutation [28]. Należy jednak pamiętać, że męski układ rozrodczy to zespół tkanek, który jest niezwykle wrażliwy na czynniki zewnętrzne. Plemnik nie posiada zdolności naprawczych swojego materiału genetycznego. W badaniach *in vitro* na plemnikach poddanych określonej częstotliwościom fal elektromagnetycznych stwierdzono, że narasta w nich stres oksydacyjny negatywnie wpływając na funkcjonowanie mitochondriów [1]. Na skutek stresu powstają reaktywne formy tlenu, zaburzona zostaje równowaga w układzie oksydo-redukcyjnym oraz praca kanałów jonowych w obrębie błony komórkowej plemnika, a to wpływa na hiperaktywację nasienia. Aby plemniki były zdolne do zapłodnienia komórki jajowej, muszą przejść szereg zmian metabolicznych, głównie w obrębie błony komórkowej. Proces ten nazywany jest kapacytacją i zachodzi w drogach rodnych kobiety, a jednym z czynników, które ją wywołują, jest anionorodnik ponadtlenkowy. Dzięki kapacytacji plemniki nabywają możliwości interakcji z osłonką przejrzystą (*zona pellucida*) komórki jajowej. Hiperaktywacja plemników polega natomiast na zmianie

sposobu poruszania się plemników. Dochodzi wówczas do zmiany sposobu uderzeń witki ze stabilnych ruchów systematycznych na uderzenia asymetryczne. Taki ruch umożliwia plemnikowi przeniknięcie przez osłonkę przejrzystą do komórki jajowej, dzięki czemu może dochodzić do zapłodnienia. Jeżeli do kapacytacji dojdzie zbyt wcześnie, jeszcze w plazmie nasienia, spowoduje to wczesne wyczerpanie energetyczne plemników, przez co szanse na zapłodnienie znacznie zmniejszą. Wpływ stresu oksydacyjnego na jakość nasienia badano między innymi poddając plemniki działaniu H_2O_2 . Okazało się, że w takim środowisku plemniki wykazywały m. in. zaburzenia integralnej struktury błon komórkowych, budowy akrosomu, a więc szczytowej części główki, która jest niezwykle ważna w trakcie zapłodnienia komórki jajowej. Ponadto wykazano zaburzenia w funkcjonowaniu mitochondriów, jako głównych centrów energetycznych komórki. Konsekwencją powyższych zmian było pogorszenie parametrów jakości plemników z obniżoną ruchliwością włącznie [23]. Zatem przesunięcie równowagi oksydo-redukcyjnej z jednej strony może prowadzić do uszkodzenia plemnika, a z drugiej strony może wywołać przedwczesną kapacytację [4,5].

Prawidłowy transport jonów w błonie komórkowej plemników decyduje o ich gotowości do zapłodnienia. Transport jonów zachodzi poprzez specjalne kanały jonowe. Dzięki zastosowaniu techniki patch-clamp (precyzyjna metoda oceny przepływu jonów w pojedynczych kanałach) wykazano, że zaburzony przepływ jonów jest odpowiedzialny za występowanie męskiej niepłodności [8, 15]. Pole elektromagnetyczne wywołuje największe zmiany w obrębie kanałów protonowych bramkowanych napięciem (*voltage-gated channel*; Hv1), którego nieprawidłowe działanie jest odpowiedzialne za występowanie męskiej niepłodności [10, 19]. W badaniach przeprowadzonych podczas ekspozycji mężczyzn na pole elektromagnetyczne pochodzące z telefonów komórkowych stwierdzono wzrost ilości plemników niepełnowartościowych, który nasila się wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na pole. Stwierdzono także obniżenie ilości plemników w ruchu postępowym. Wykazano powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS), stres oksydacyjny oraz fragmentację DNA w plemnikach [1,9]. Przeprowadzono również badania, dzięki którym stwierdzono, że prowadzenie długotrwałych rozmów telefonicznych wywołuje zmiany temperatury w mózgu, a to może decydować o aktywności osi podwzgórze-przysadka-gonady [13].

Z kolei zła dieta, palenie papierosów oraz nadużywanie leków to również częsta przyczyna męskiej

niepłodności [20, 25]. Wśród błędów żywieniowych prowadzących do problemów z płodnością możemy wyróżnić: nieregularnie spożywanie posiłków, „unikanie” jedzenia śniadań, dieta typu „fast-food”. Brak w diecie produktów mlecznych, zbożowych, brak roślin strączkowych, ryb, warzyw i owoców – to powszechne grzechy żywieniowe wpływające na stan zdrowia oraz płodność. W roślinach strączkowych, np. w soczewicy, grochu, fasoli, oprócz białka znajdują się witaminy A, K, C oraz mikroelementy, takie jak magnez, żelazo czy wapń. Powyższe drogocenne mikroelementy, a także wiele witamin, znajduje się również w warzywach i owocach. Z kolei ryby stanowią bogate źródło długołańcuchowych kwasów tłuszczowych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania błon komórkowych [2]. W konsekwencji ciągle spożywanie diety typu „fast-food” ogranicza dostarczanie do organizmu niezbędnych czynników odżywczych, a to one w dużej mierze warunkują jego prawidłowe funkcjonowanie [22,29].

Stosowanie leków jest również jedną z przyczyn powstawania zaburzeń płodności u mężczyzn. Wykazano znaczący wpływ na płodność między innymi: kortykosteroidów, soli litu czy neuroleptyków [20]. Wiele z tych zmian jest odwracalna i ustępuje po odstawieniu leku lub po zmniejszeniu dawki [20]. Wykazano również, że u mężczyzn stosujących regularnie marihuanę występują zaburzenia poziomu testosteronu. Obserwowano zarówno znaczny spadek testosteronu w surowicy, jak i jego wzrost, w zależności m.in. od dawki i czasu ekspozycji [25]. Regularne stosowanie marihuany związane było również z obniżeniem jakości nasienia [25]. Heroina natomiast powodowała zaburzenia funkcji seksualnych oraz zmiany parametrów nasienia nawet po zaprzestaniu jej używania [20]. Inne często w obecnych czasach stosowane leki związane z terapią przeciwnowotworową niosą za sobą ryzyko doprowadzenia nawet do bezpłodności, np. w związku z ingerencją w replikację DNA [20]. Z otrzymanych przez nas wyników badań przeprowadzonych na jądrach myszy wynika, że leki psychotropowe istotnie wpływają np. na zmiany ekspresji czynników wzrostu, decydujących o prawidłowym funkcjonowaniu jąder. Ponadto podanie myszom czynnika indukującego stres oksydacyjny – lipopolisacharydu *E. coli* (LPS) - również negatywnie wpływa na ekspresję czynników wzrostu [publikacja w druku].

Leczenie niepłodności u mężczyzn

Po zdiagnozowaniu przyczyny występowania niepłodności u mężczyzn, lekarz podejmuje decyzję

o sposobie leczenia. W większości przypadków zaleca się zmianę stylu życia. Wskazane jest również wprowadzenie aktywności fizycznej oraz stosowanie diety bogatej w białka, mikroelementy czy witaminy. Ważne jest, by spożywać jaja, ser biały, rośliny strączkowe, dużą ilość warzyw oraz owoców. Należy też wykluczyć z diety alkohol i zaprzestać palenia papierosów. Wskazany jest systematyczny ruch na świeżym powietrzu. Odpowiednia długość snu jest równie ważna jak dieta. Postępowanie takie z jednej strony wydaje się być nieinwazyjne, z drugiej jednak strony wymaga samozaparcia i dyscypliny. Często już takie zmiany wystarczają do powrotu płodności u mężczyzn.

Innym stosowanym rozwiązaniem jest terapia hormonalna. Ma ona na celu zoptymalizowanie poziomu testosteronu. Może również wpływać na poziom FSH, przez co stymuluje spermatogenezę lub ma za zadanie regulowanie poziomu testosteronu do estrogenów [7]. Do leczenia niepłodności wykorzystuje się również agonistów dopaminy (DA) czy inhibitory aromatazy [7].

Podsumowanie

Podsumowując, dzisiejszy problem niepłodności mężczyzn jest wielopoziomowy. Ponieważ prawidłowe funkcjonowanie układu rozrodczego regulowane jest nadrzędnie w mózgu, ale niedyspozycje występują w obszarze jąder, to trudno jednoznacznie określić, w którym miejscu powstaje niepłodność. Wiadomo natomiast, że istnieje wiele czynników szkodliwych, których unikanie w znaczący sposób może wpływać na poprawę płodności u mężczyzn.

Bibliografia

1. Agarwal, A., Desai, N.R., Makker, K., Varghese, A., Mouradi, R., Sabanegh, E., Sharma, R. (2009). Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertility and Sterility*, 92: 4, 1318-1325.
 2. Balas, J., Pawlicka, M., Jacórzyński, B., Filipek, A., Domina, P., Mielniczuk, E., Daniewski, M. (2001). Zawartość tłuszczu i skład kwasów tłuszczowych w wybranych rybach morskich. *Roczniki PZH*, 2001, 52, Nr 4.
 3. Blom, E. (1981). Ocena morfologiczna wad plemników buhaja. I. Zmiany patologiczne plemników w świetle wyników nowych badań [The morphological estimation of the spermatozoa defects of bull II. The proposal of new classification of spermatozoa defects]. *Medycyna Weterynaryjna* 37:3, 104–106.
 4. Bojar, I., Witzak, M., Wdowiak, A. (2013). Biological and environmental conditionings for a sperm DNA fragmentation. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 20: 4, 865-868.
 5. Chen, S.J., Allam, J.P., Duan, Y.G., Haidl, G. (2013). Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288; 1, 191-199.
 6. Christian, C.A., Moenter, S.M. (2010). The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. *Endocrine Reviews*, 31: 544–577.
 7. Dabaja, A.A., Schlegel, P.N. (2014). Medical treatment of male infertility. *Translational Andrology and Urology*, 3: 9-16.
 8. Darszon, A., Nishigaki, T., Beltran, C., Treviño, C.L. (2011). Calcium channels in the development, maturation, and function of spermatozoa. *Physiological Reviews*, 91: 4, 1305-1355.
 9. De Iuliis, G.N., Newey, R.J., King, B.V., Aitken, R.J. (2009). Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One*, 4: 7, e644622.
 10. DeCoursey, T.E. (2013). Voltage-Gated Proton Channels: Molecular biology, physiology, and Pathophysiology of the Hv family. *Physiological Reviews*, 93: 599–652.
 11. Dusza L. (2001). *Fizjologia zwierząt z elementami anatomii*. Olsztyn: Wydawnictwo Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, ISBN 83-7299-058-1.
 12. Herbison, A.E. (2008). Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Research Reviews*, 57: 277–287.
 13. Izmet'eva, O.S., Parshkov, E.M., Zhavoronkov, L.P., Izmet'ev, V.I., Litovkina, L.V., Voron'ko, Ia.V. (2003). Effects of electromagnetic field of thermal intensity on the hypophysis-thyroid unit of the neuroendocrine system. *Radiatsionnaja biologiiia, radioecologiiia*, 43: 5, 597-600.
 14. Li, L., Donald, J.M., Golub, M.S. (2005). Review on testicular development, structure, function, and regulation in common marmoset; *Birth Defects Research Part B*, 5: 450–469.
 15. Lishko, P.V., Kirichok, Y., Ren, D., Navarro, B., Chung, J.J., Clapham, D.E. (2012). The control of male fertility by spermatozoan ion channels. *Annual Review of Physiology*, 74: 453-475.
 16. Maleszewski, M. (2011) Zapłodnienie i zapłodnienie *in vitro*. *Kosmos*, 60: 5-16.
 17. Marchlewicz, M., Szypulska-Koziarska, D., Grzegorzółka, A., Kruk, J., Duchnik, E., Wiszniewska, B. (2016). Ochrona przed stresem oksydacyjnym w męskim układzie płciowym. *Pomeranian Journal of Life Sciences*, 62: 44-52.
 18. Morgentaler, A., Stahl, B.C., Yin, Y. (1999). Testis and temperature: An historical, clinical, and research perspective. *Journal of Andrology*, 20: 189-195.
 19. Okamura, Y., Fujiwara, Y., Sakata, S. (2015). Gating mechanisms of voltage-gated proton channels. *Annual Review of Biochemistry*, 84: 685-709.
 20. Pasternak-Winiarska, A. (2019). Wybrane czynniki środowiskowe a ryzyko niepłodności mężczyzn. *Kosmos*, 68: 2, 239-247.
-

21. Petersen, S.L., Ottem, E.N., Carpenter, C.D. (2004). Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biology of Reproduction*, 69: 1771–1778.
22. Pini, T., Parks, J. Russ, J., Dzieciatkowska, M., Hansen, K.C., Schoolcraft, W.B., Katz-Jaffe, M. (2020). Obesity significantly alters the human sperm proteome, with potential implications for fertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37: 777–787.
23. Rui, B.R., Shibuya, F.Y., Kawaoku, A.J.T., Losano, J.D.A., Angrimani, D.S.R., Dalmazzo, A., Nichi, M., Pereira, R.J.G. (2016). Impact of induced levels of specific free radicals and malondialdehyde on chicken semen quality and fertility. *Theriogenology*, 90: 11-19.
24. Sakai, Y., Suetake, I., Itoh, K., Mizugaki, M., Tajima, S., Yamashina, S. (2001). Expression of DNA methyltransferase (Dnmt1) in testicular germ cells during development of mouse embryo; *Cell Structure and Function*, 6: 685–691.
25. Sansone, A., Dato, C.D., Angelis, C., Menafra, D., Pozza, C., Pivonello, R., Isidori, A., Gianfrilli, D. (2018). Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 3.
26. Segretain, D., Gilleron, J., Carette, D., Denizot, J., Pointis, G. (2010). Differential time course of FSH/FSH receptor complex endocytosis within Sertoli and germ cells during rat testis development; *Developmental Dynamics*, 4: 1113–1123.
27. S´anchez-S´anchez, V., Camp, E., Garcia-Espana, A., Leal-Tassias, A.L., Mullor, J. (2010). Medaka Oct4 is expressed during early embryo development, and in primordial germ cells and adult gonads. *Developmental Dynamics*, 2: 680–687.
28. Stefanidis, K., Belitsos, P., Fotinos, A., Makris, N., Loutradis, D., Antsaklis, A. (2011). Causes of infertility in men with Down syndrome. *Andrologia*, 43: 5, 353-357.
29. Teerds, K.J., de Rooij, D.G., Keijer, J. (2011). Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Human Reproduction Update*, 17: 667-683.
30. Walczak-Jędrzejowska R. (2015). Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu. *Postępy Andrologii Online*, 2: 5-15.

Dr hab. Anna Tabęcka-Lonczyńska, Katedra Biotechnologii, Instytut Biologii i Biotechnologii, Kolegium Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Rzeszowski, Kolbuszowa. E-mail: annaurz@wp.pl (A. Tabęcka-Lonczyńska)

Dr Katarzyna Stachowicz, Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii imienia Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków. E-mail: stachow@if-pan.krakow.pl (K. Stachowicz); ORCID: 0000-0003-4330-7128