

PIOTR POLKOWSKI<sup>1</sup>, MAREK MĘDRAŚ<sup>1</sup>, PAWEŁ JÓŻKÓW<sup>2</sup>, EWA ZAGODZKA<sup>3</sup>

## Czy relatywny hiperestrogenizm plazmy nasienia jest związany ze stopniem uszkodzenia gonad?

### Is Relative Hiperestrogenism of Seminal Plasma Related to the Degree of Gonadal Impairment?

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Zakład Medycyny Sportu AWF we Wrocławiu

<sup>3</sup> Pracownia Andrologiczna, Diagnostyka Laboratoryjna Niepłodności Męskiej we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** W plazmie nasienia często stwierdza się większe stężenie estrogenów niż w surowicy krwi. Patofizjologiczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane.

**Cel pracy.** 1. Ocena relacji zachodzących między stężeniem estradiolu w plazmie nasienia i surowicy krwi. 2. Analiza związku między stężeniem estradiolu w nasieniu a stopniem zaburzeń spermatogenezy. 3. Określenie zmian stężenia estradiolu w plazmie nasienia i surowicy krwi w wyniku stymulacji ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG) w zależności od stopnia uszkodzenia spermatogenezy.

**Materiał i metody.** Badaniami objęto 32 mężczyzn z idiopatyczną oligozoospermia normogonadotropową (grupa II) i 18 azoospermicznych mężczyzn (grupa III) konsultowanych z powodu niepłodności małżeńskiej. Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych, normospermicznych mężczyzn, mających dzieci (grupa I). U wszystkich badanych oznaczono stężenie estradiolu (E2) w plazmie nasienia i w surowicy krwi w warunkach podstawowych i po stymulacji hCG. Ocenę seminologiczną nasienia wykonano według kryteriów WHO.

**Wyniki.** Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy stężenia E2 w surowicy krwi między badanymi grupami. Po stymulacji hCG stężenie E2 w surowicy krwi wzrastało w każdej grupie, ale istotna różnica występowała między stężeniami E2 w grupie normospermii i oligospermii (odpowiednio  $70,42 \pm 16,73$  i  $107,54 \pm 28,95$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). Stężenie E2 w plazmie nasienia u mężczyzn normospermicznych wynosiło  $70,45 \pm 19,84$ , u oligospermicznych  $147,53 \pm 27,35$ , a u azoospermicznych  $169,38 \pm 50,73$  pg/ml (różnice stężeń E2 między grupami oligospermii i normospermii oraz azoospermii i normospermii były istotne;  $p < 0,05$ ). W teście z hCG zaobserwowano wzrost stężenia E2 w plazmie nasienia w każdej z grup. W grupie mężczyzn normospermicznych był to wzrost o 261% ( $p < 0,05$ ), oligozoospermicznych o 432% ( $p < 0,001$ ), a azoospermicznych o 258% ( $p < 0,01$ ). W warunkach podstawowych u mężczyzn normospermicznych stężenie E2 w plazmie nasienia było mniejsze niż w surowicy krwi ( $27,02 \pm 9,78$  vs  $31,65 \pm 6,29$  pg/ml), u mężczyzn oligozoospermicznych większe ( $34,16 \pm 11,84$  vs  $33,23 \pm 8,35$  pg/ml), a największe w grupie azoospermii ( $65,53 \pm 13,15$  pg/ml vs  $24,06 \pm 7,55$  pg/ml). Różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

**Wnioski.** Przeprowadzone badanie dowodzi występowania zjawiska relatywnego hiperestrogenizmu plazmy nasienia (względem surowicy krwi) nasilającego się wraz ze stopniem uszkodzenia gonad. Test z hCG wskazał jedynie na znaczny udział gonad w ostatecznym stężeniu E2 w plazmie nasienia i surowicy krwi. Zwraca uwagę wyraźna odpowiedź na stymulację hCG ze strony E2 u mężczyzn z zaburzeniami spermatogenezy. Długotrwałe utrzymywanie się dużego stężenia estradiolu w nasieniu, nierzadko przekraczającego wartości stwierdzane w surowicy, może być nieobojętne dla procesów spermatogenezy i dojrzewania plemników. Istotne jest w kontekście silnych mutagennych i kancerogennych właściwości estradiolu (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 717–723).

**Słowa kluczowe:** nasienie, estradiol, plazma nasienia, spermatogeneza.

#### Abstract

**Background.** Estradiol (E2) concentration in seminal plasma often exceeds its level in serum. Pathophysiological role of this phenomenon is unknown.

**Objectives.** 1. Evaluation of relationship between estradiol concentration in seminal plasma and serum. 2. Analysis of connection between seminal plasma estradiol concentration and the degree of gonadal impairment. 3. Assessment of connection between seminal plasma estradiol concentration and the degree of gonadal impairment.

sment of changes in estradiol concentration in seminal plasma and serum after hCG stimulation dependent on the degree of gonadal damage.

**Material and Methods.** The study comprised 50 men (32 with idiopathic, normogonadotropic oligozoospermia – group II, and 18 with azoospermia – group III) counselled because of infertility. The control group consisted of 26 healthy, normospermic men having children (group I). Radioimmunological assays were used for measuring estradiol concentration in seminal plasma and serum (baseline and after hCG stimulation). Parameters of semen were evaluated according to WHO criteria.

**Results.** We did not find statistically significant differences of serum E2 concentration among studied groups. After hCG stimulation serum E2 increased in each group and we noted a significant difference of E2 levels between the normospermic and oligozoospermic groups (respectively  $70.42 \pm 16.73$  i  $107.54 \pm 28.95$  pg/ml;  $p < 0.05$ ). Seminal plasma E2 in normospermic men was  $70.45 \pm 19.84$ , in oligospermic  $147.53 \pm 27.35$  pg/ml, and azoospermic  $169.38 \pm 50.73$  pg/ml (differences between oligozoospermic vs normospermic and azoospermic vs normospermic groups were significant;  $p < 0.05$ ). After hCG stimulation we observed an increase of seminal plasma E2 in each of the examined groups. In normospermic men the increase reached 261% ( $p < 0.05$ ), in oligozoospermic 432% ( $p < 0.001$ ) and in azoospermic 258% ( $p < 0.01$ ). In normospermic men baseline seminal plasma E2 was lower than serum E2 ( $27.02 \pm 9.78$  vs  $31.65 \pm 6.29$  pg/ml), in men with oligozoospermia – higher ( $34.16 \pm 11.84$  vs  $33.23 \pm 8.35$  pg/ml), and the highest in men with azoospermia ( $65.53 \pm 13.15$  pg/ml vs  $24.06 \pm 7.55$  pg/ml). However the differences did not reach statistical significance.

**Conclusions.** Our data is suggestive for a phenomenon of relative hiperestrogenism in seminal plasma (when compared with serum estradiol levels) that seems to be positively correlated with the degree of gonadal damage. Stimulation with hCG indicated a considerable contribution of gonadal secretion for E2 concentration in seminal plasma and serum. Appreciable is a strong response of E2 to hCG stimulation in men with gonadal impairment. Long persisting high concentration of estradiol in semen, which often exceeds its level in serum, may affect spermatogenesis and sperm cell differentiation. It is important especially in context of mutagenic and carcinogenic properties of estradiol (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 717–723).

**Key words:** semen, estradiol, seminal plasma, spermatogenesis.

Niewiele wiadomo na temat biologicznej roli estradiolu (E2) w ludzkim nasieniu. W gonadach męskich i pozostałych narządach męskiego układu rozrodczego stwierdza się wyraźną ekspresję receptorów estrogenowych i aktywność aromatazy [1]. Dostępne dane literaturowe nie wyjaśniają, czy zachodzi związek między stężeniem estradiolu w nasieniu a aktywnością spermatogenezy, parametrami seminologicznymi i zdolnością zapładniającą spermy [2, 3].

Innym zagadnieniem do rozwiązania jest mechanizm prowadzący do większego stężenia estradiolu w nasieniu niż w surowicy krwi. Rozważano w tym kontekście między innymi aktywny transport estradiolu bądź miejscową, pozagonadalną syntezę estradiolu w innych narządach męskiego układu rozrodczego, np. w najądrzach. Pod uwagę brano także zjawisko absorpcji płynu nasiennego [4, 5]. Ponieważ duże stężenie estradiolu w tym środowisku jest u mężczyzn zjawiskiem długotrwałym, problematyka ta wydaje się szczególnie istotna w kontekście bardzo silnych mutagennych i kancerogennych właściwości estradiolu [6].

Celem pracy były: 1) ocena relacji zachodzących między stężeniami estradiolu w plazmie nasienia i surowicy krwi, 2) analiza związku między stężeniami estradiolu w plazmie nasienia a uszkodzeniem gonad (u osób z oligozoospermia i azoospermia w porównaniu z płodnymi mężczyznami eugonadalnymi, 3) określenie zmian stężenia estradiolu w plazmie nasienia i surowicy w następstwie stymulacji hCG.

## Material i metody

Badaniami objęto 50 mężczyzn w wieku 19–48 lat (średnio  $28,9 \pm 6,4$  lat), którzy zgłosili się po poradę andrologiczną do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu. Każdego z pacjentów poinformowano o celu i sposobie przeprowadzenia badania, na które wyraził świadomą zgodę. Projekt badania zaakceptowała Komisja Bioetyczna Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Podstawą kwalifikacji pacjenta do badanej grupy był patologiczny wynik badania ogólnego nasienia (dwukrotnie potwierdzony, wykonywany po 5-dniowym okresie wstrzemięźliwości płciowej) oraz badania hormonalne w surowicy (LH, FSH, testosteron całkowity, prolaktyna).

Grupę oligozoospermii idiopatycznej normogonadotropowej stanowiło 32 mężczyzn w wieku 19–39 lat (średnio  $29,1 \pm 5$  lat), u których w badaniu seminologicznym stwierdzono 5–20 milionów plemników w 1 ml oraz 30–50% form o prawidłowej ruchliwości.

Grupa azoospermii liczyła 18 mężczyzn w wieku 20–40 lat (średnio  $28,1 \pm 6,7$  lat), u których w badaniach nasienia nie stwierdzono obecności plemników.

Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych, normospermicznych mężczyzn w wieku 21–42 lat (średnio  $28,3 \pm 6,0$  lat) mających potomstwo.

Wszyscy badani byli w dobrym ogólnym stanie zdrowia. Badania internistyczne i andrologiczne

**Tabela 1.** Podstawowe stężenia hormonu luteinizującego (LH), folikulotropowego (FSH), całkowitego testosteronu (TT) w osoczu badanych mężczyzn (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe)**Table 1.** Basal serum levels of luteotropic hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and total testosterone (TT) in studied men (mean  $\pm$  SD)

|             | Grupa I (Group I) | Grupa II (Group II) | Grupa III (Group III) | p  |
|-------------|-------------------|---------------------|-----------------------|--|
| LH (mIU/l)  | 3,28 $\pm$ 0,68   | 4,43 $\pm$ 1,87     | 9,41 $\pm$ 4,76       | III vs I; $p < 0,001$<br>II vs I; $p = 0,13$ |
| FSH (mIU/l) | 4,4 $\pm$ 1,17    | 6,13 $\pm$ 1,9      | 18,57 $\pm$ 8,94      | III vs I; $p < 0,001$<br>II vs I; $p < 0,05$ |
| TT (ng/ml)  | 7,14 $\pm$ 2,47   | 5,56 $\pm$ 2,36     | 3,98 $\pm$ 1,47       | III vs I; $p < 0,05$<br>II vs I; $p = 0,24$  |

ne nie wykazały u pacjentów istotnych odchyleń od normy z wyjątkiem zmniejszenia wymiarów (średnica około 1,5 cm) i konsystencji jąder w przypadkach azoospermii. W tej grupie wszyscy pacjenci charakteryzowali się hipogonadyzmem hipergonadotropowym (w zakresie FSH), tym samym wykazując cechy skrajnego uszkodzenia jąder (tab. 1). Mężczyźni z grup oligozoospermii i normospermii byli normogonadotropowi.

Objęci badaniami mężczyźni w okresie ostatnich 6 miesięcy pozostawali na zwykłej diecie, żaden z nich nie przyjmował leków mogących mieć wpływ na wyniki oznaczeń hormonalnych i seminologicznych.

Badania hormonalne były wykonywane w laboratorium Kliniki Endokrynologii i Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu. Badania seminologiczne przeprowadzono w Pracowni Andrologicznej Diagnostyki Laboratoryjnej Niepłodności Męskiej we Wrocławiu według kryteriów WHO. Krew do badań pobierano z żyły odłokciowej rano około godz. 8.30, a surowicę zamrażano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  do chwili wykonania oznaczeń.

Ejakulat po upłynięciu, trwającym 30 minut (w temperaturze pokojowej  $20^{\circ}\text{C}$ ), odwirowywano w celu oddzielenia elementów upestakowanych (1000 g, 10 min). Uzyskaną w ten sposób plazmę nasienia zamrażano do czasu wykonania oznaczeń.

Do oznaczenia estradiolu w surowicy zastosowano metodę radioimmunologiczną (RIA), używając zestawów Coat-A-Count firmy Diagnostic Products Corporation (DPC, USA). Czułość metody wynosiła 8 pg/ml, swoistość 100%, współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej 7,0%, a międzyseryjnej 8,1%.

## Test z hCG

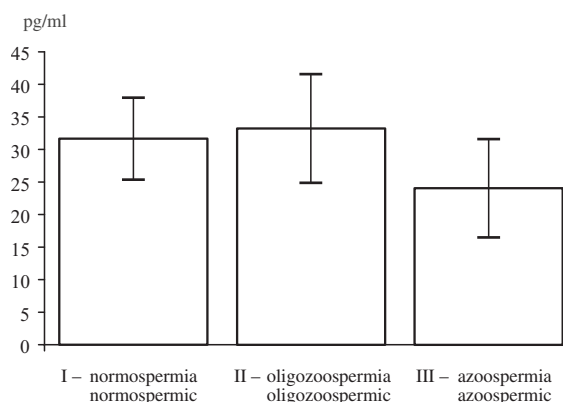
Stężenie estradiolu oceniano w warunkach podstawowych oraz po upływie 2 dni od otrzymania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, preparat Biogonadyl Wytwórni Surowic i Szczepionek w Lublinie) w łącznej dawce 6000 j.m. domięśniowo.

Opracowanie statystyczne polegało na porównaniu średnich wartości badanych cech i analizie zależności między nimi. Hipotezę normalności rozkładu weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Ponieważ rozkłady wartości ocenianych wskaźników odbiegały od modelu Gaussowskiego, posłużono się testem Levena (zmienne niepowiązane) i testem Wilcozona (zmienne powiązane). Różnice uznawano za istotne statystycznie przy  $p < 0,05$ .

## Wyniki

### Surowica – warunki podstawowe

W warunkach podstawowych średnie stężenie estradiolu w surowicy krwi w grupie mężczyzn z normospermia wynosiło  $31,65 \pm 6,29$  pg/ml, w grupie mężczyzn z idiopatyczną oligozoospermia normogonadotropową  $33,23 \pm 8,35$  pg/ml, a w grupie azoospermii  $24,07 \pm 7,55$  pg/ml. Różnice stężeń między mężczyznami normospermicznymi i oligospermicznymi oraz normospermicznymi i azospermicznymi były nieistotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,8$  i  $p = 0,2$ ) (ryc. 1).

**Ryc. 1.** Stężenie estradiolu w osoczu w warunkach podstawowych (I vs II;  $p = 0,8$ ; I vs III;  $p = 0,2$ )**Fig. 1.** Serum estradiol concentration (baseline) (I vs II;  $p = 0,8$ ; I vs III;  $p = 0,2$ )

## Surowica – po stymulacji hCG

Po podaniu hCG w grupie normospermii średnie stężenie estradiolu w surowicy krwi było najmniejsze (podobnie jak w warunkach podstawowych) i wynosiło  $70,42 \pm 16,73$  pg/ml (zwiększenie o 122%;  $p < 0,001$ ). U pacjentów z grupy idiopatycznej oligozoospermii normogonadotropowej średnie stężenie estradiolu w surowicy po stymulacji hCG zwiększyło się do  $107,54 \pm 20,95$  pg/ml (zwiększenie o 224%;  $p < 0,001$ ), a w grupie azoospermii  $107,42 \pm 41,35$  pg/ml (zwiększenie o 347%;  $p < 0,001$ ) (ryc. 2).

W teście z hCG bezwzględna różnica stężeń estradiolu w surowicy między grupami normospermii i azoospermii nie była istotna statystycznie ( $p = 0,15$ ). Istotna statystycznie była natomiast różnica stężeń między grupami normospermii i oligozoospermii ( $p < 0,05$ ).

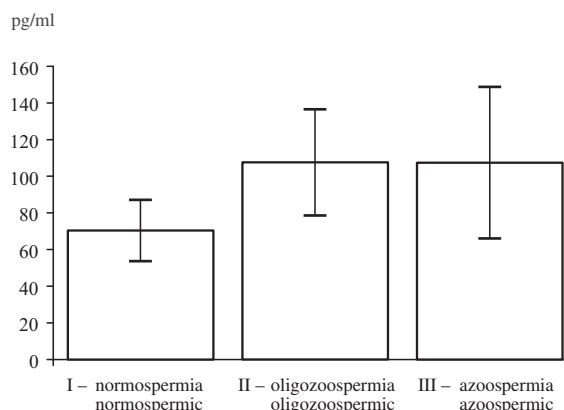
## Plazma nasienia – warunki podstawowe

W warunkach wyjściowych w plazmie nasienia mężczyzn normospermicznych stwierdzono najmniejsze średnie stężenie estradiolu, które wynosiło  $27,02 \pm 9,78$  pg/ml. W grupie oligozoospermii idiopatycznej stężenie estradiolu było większe i wyniosło  $34,16 \pm 11,84$  pg/ml, najwyższą wartość natomiast odnotowano w grupie pacjentów z azoospermią –  $65,53 \pm 13,15$  pg/ml. Różnice między stężeniami estradiolu w plazmie nasienia w grupie normospermii i oligozoospermii oraz normospermii i azoospermii były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) (ryc. 3).

## Plazma nasienia – po stymulacji hCG

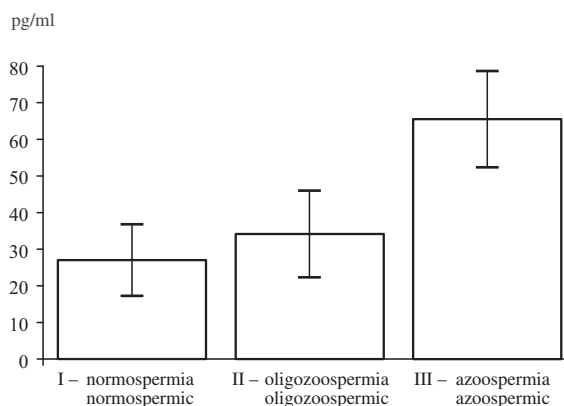
Po podaniu hCG średnie stężenie estradiolu w plazmie nasienia mężczyzn normospermicznych zwiększyło się do  $70,45 \pm 19,84$  pg/ml (zwiększenie o 261%;  $p < 0,05$ ), a u pacjentów z grupy oligozoospermii idiopatycznej do  $147,53 \pm 27,35$  pg/ml (największa odpowiedź na bodziec stymulujący, zwiększenie o 432%;  $p < 0,001$ ), tym samym przekraczając wartość stwierdzaną w tym teście w surowicy. U pacjentów z azoospermią stwierdzono zwiększenie stężenia estradiolu w plazmie nasienia do najwyższej bezwzględnej wartości wśród badanych grup  $169,38 \pm 50,73$  pg/ml (choć zwiększenie to wynosiło 258%;  $p < 0,001$ ). W stosunku do wartości podstawowych w grupie azoospermii zanotowano jednak mniejsze zwiększenie stężenia estradiolu w plazmie nasienia niż w grupie oligozoospermii (ryc. 4).

Po podaniu hCG bezwzględne różnice stężeń estradiolu w plazmie nasienia między grupami nor-



**Ryc. 2.** Stężenie estradiolu w osoczu po stymulacji hCG (III vs I;  $p = 0,15$ ; II vs I;  $p < 0,05$ )

**Fig. 2.** Serum estradiol concentration after hCG stimulation (III vs I;  $p = 0,15$ ; II vs I;  $p < 0,05$ )



**Ryc. 3.** Stężenie estradiolu w plazmie nasienia w warunkach podstawowych (III vs I;  $p < 0,05$ ; II vs I;  $p < 0,05$ )

**Fig. 3.** Seminal plasma estradiol concentration (baseline) (III vs I;  $p < 0,05$ ; II vs I;  $p < 0,05$ )

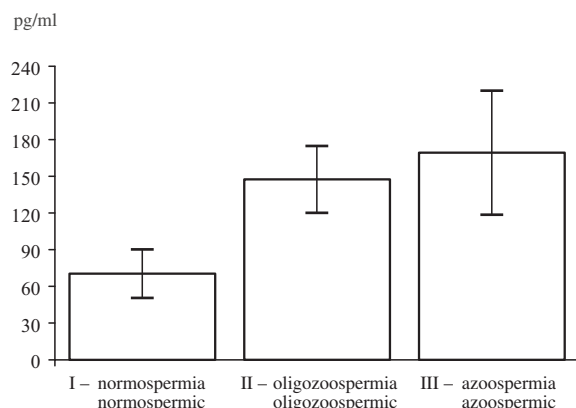
mospermii i oligozoospermii oraz normospermii i azoospermii nie były istotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,07$  i  $p = 0,1$ ). U pacjentów z azoospermią średnie stężenie estradiolu w plazmie nasienia po podaniu hCG było największe spośród badanych grup, w grupie oligozoospermii natomiast było większe niż w grupie normospermii. W wyniku stymulacji hCG stężenie E2 w surowicy zwiększyło się najbardziej w grupie azoospermii (o 347%), w plazmie nasienia natomiast zwiększenie estradiolu było największe w grupie oligozoospermii (o 432%).

## Omówienie

### Surowica krwi – warunki podstawowe

U mężczyzn, u których przeprowadzono badanie z powodu upośledzonej płodności, stężenie





**Ryc. 4.** Stężenie estradiolu w plazmie nasienia po stymulacji hCG (III vs I;  $p = 0,1$ ; II vs I;  $p = 0,07$ )

**Fig. 4.** Seminal plasma estradiol concentration after hCG stimulation (III vs I;  $p = 0,1$ ; II vs I;  $p = 0,07$ )

estradiolu w surowicy nie jest miarodajne [7]. Otrzymane przez autorów wyniki potwierdzają tę obserwację. W warunkach podstawowych stwierdzono nieistotne statystycznie różnice średnich stężeń estradiolu w surowicy między grupami mężczyzn z normospermia, oligo- i azospermia.

## Surowica krwi – test z hCG

Wykonany test z hCG potwierdził zwiększenie stężenia estradiolu, nasilające się w miarę pogłębiania się uszkodzenia gonad. Stymulacja preparatem hCG spowodowała istotne statystycznie zwiększenie średniego stężenia E2 w surowicy w każdej z badanych grup ( $p < 0,001$  dla wszystkich grup). Test z hCG ujawnił bardzo wyraźną odpowiedź u mężczyzn z zaburzeniami spermatogenezy i była ona największa w stanach skrajnego uszkodzenia gonad (azoospermia). Być może tak duża rezerwa wydzielnicza wynika z zaburzeń wewnętrzjądrowej regulacji parakrynej, polegającej na braku hamowania syntezy estrogenów przez elementy komórkowe, między innymi wczesnych etapów spermatogenezy – spermatocyty pachytene i wczesne spermatydy [8]. Jak wykazano wcześniej, tak duża odpowiedź E2 na stymulację hCG może być czynnikiem ograniczającym możliwość uzyskania pozytywnego wyniku terapii preparatami hCG w przypadkach oligozoospermii idiopatycznej normogonadotropowej [9].

## Plazma nasienia – warunki podstawowe

W przeprowadzonych badaniach, w warunkach podstawowych, w grupie normospermii śre-

dnie stężenie estradiolu w plazmie nasienia ( $27,02 \pm 9,78$  pg/ml) było nieznamiennie mniejsze niż w surowicy ( $31,65 \pm 6,29$  pg/ml;  $p = 0,66$ ). Wyniki nie odbiegały od wcześniejszych obserwacji [10, 11].

W grupie oligozoospermii idiopatycznej normogonadotropowej stężenie estradiolu w plazmie nasienia ( $34,16 \pm 11,84$  pg/ml) było większe, choć nieznamiennie, niż w osoczu krwi ( $33,23 \pm 8,35$  pg/ml;  $p = 0,68$ ). W grupie azospermii stężenie estradiolu w plazmie nasienia było również większe ( $65,53 \pm 13,15$  pg/ml) niż w osoczu ( $24,06 \pm 7,55$  pg/ml), a różnica stężeń była bliska granicy istotności statystycznej ( $p = 0,07$ ). Dane te odzwierciedlają tendencję do zwiększania się stężenia E2 w nasieniu wraz z pogłębianiem się stopnia uszkodzenia gonad i są zgodne z obserwacjami autorów francuskich [2], chociaż w podobnych grupach badanych mężczyzn stwierdzili oni większe średnie wartości estradiolu w plazmie nasienia. W grupie kontrolnej, utworzonej z mężczyzn płodnych, stężenie estradiolu wyniosło  $162,4 \pm 52,5$  pg/ml, w grupie oligozoospermii  $267,5 \pm 104,3$  pg/ml, a w grupie azospermii wydzielniczej  $256,1 \pm 85,5$  pg/ml. Wspomniani wyżej autorzy nie stwierdzili istotnej różnicy stężenia E2 w plazmie nasienia między grupami azospermii obturacyjnej (mężczyźni po wazektomii lub z niedrożnością ogona najądrza) a grupą kontrolną, co może sugerować istotny udział pierwotnego uszkodzenia gonad w patogenezie względnego hiperestrogenizmu w nasieniu.

Singer et al. otrzymali mniej jednoznaczne wyniki. U mężczyzn normospermicznych średnie stężenie estradiolu całkowitego w plazmie nasienia wynosiło  $10,5 \pm 4,4$  pg/ml, u mężczyzn z umiarkowaną oligozoospermia  $11,2 \pm 4,5$  pg/ml, a u mężczyzn z ciężką oligozoospermia  $10,9 \pm 5,5$  pg/ml. Autorzy nie zanotowali korelacji między obserwowanymi stężeniami estradiolu a liczbą plemników w nasieniu [12]. Odmienność uzyskanych wyników może być spowodowana między innymi różną czułością zastosowanych metod laboratoryjnych.

## Plazma nasienia – test z hCG

Odmienne niż w surowicy, największą odpowiedź na stymulację hCG stwierdzono w grupie oligozoospermii (432%). W grupach normo- i azospermii procentowe zwiększenie stężenia estradiolu po zadziałaniu bodźca było zbliżone. Test ten wskazał jedynie na wyraźny wpływ bodźca na komórki Leydiga i stężenie estradiolu w plazmie nasienia.

W innych badaniach wykazano, iż w leczo-

nych farmakologicznie przypadkach oligozoospermii normogonadotropowej obserwuje się często hiperestrogenną odpowiedź na stosowane leki, co może być czynnikiem zmniejszającym stymulujący wpływ, np. antyestrogenów. W przypadkach natomiast, w których tej hiperestrogennej odpowiedzi ze strony E2 nie było, stwierdzono znamienne statystycznie poprawę obrazu nasienia (u około 5% leczonych) i ciąży u partnerek [9].

Ogólna interpretacja opisywanych wyżej zjawisk nie jest prosta. Wiadomo, że estrogeny są syntetyzowane w męskim układzie rozrodczym przez co najmniej trzy rodzaje komórek: komórki Sertoliego, Leydiga oraz komórki germinalne [13]. Poziom estradiolu w płazmie nasienia według jednych autorów może być związany z poziomem FSH (stymulacja komórek Sertoliego zwiększa się w miarę nasilania się zaburzeń spermatogenezy) [14], według innych takiego związku nie ma.

W przeprowadzonych badaniach największe stężenie E2 stwierdzono w grupie azoospermii charakteryzującej się również największym poziomem FSH.

Wykazano, że głównymi komórkami docelowymi dla estradiolu w ludzkich jądrach są komórki nabłonka przewodników wyprowadzających, wykazujące dużą koncentrację receptorów estrogenowych  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) oraz w mniejszym stopniu komórki rozrodcze szeregu spermatogenezy, komórki Leydiga i najądrzy, gdzie występują także receptory estrogenowe  $\beta$  (ER $\beta$ ) [15]. Niedawno zidentyfikowano i scharakteryzowano nowy receptor estrogenowy o masie cząsteczkowej 29 kDa, obecny na powierzchni błony komórkowej plemników, różniący się od wcześniej poznanych re-

ceptorów  $\alpha$  i  $\beta$ . Bierze on udział w pozagenomowym oddziaływaniu estradiolu na gamety męskie, wyrażającym się bardzo szybką aktywacją dwóch szlaków sygnałowych: dokomórkowego napływu jonów wapniowych oraz fosforylacji reszt tyrozynowych białek. W rezultacie dochodzi do modulacji reakcji akrosomalnej i kapacytacji w odpowiedzi np. na progesteron w żeńskich drogach płciowych [16].

Duże stężenie estradiolu stwierdzane w płazmie nasienia nieplodnych mężczyzn, klasyfikowanych dotąd jako niewyjaśniony czynnik męski, może sugerować istnienie nadczynności estrogennej męskiego układu rozrodczego. Mechanizmy prowadzące do tego zjawiska pozostają nieznane. Normalizacja estradiolu w płazmie nasienia może jednakże okazać się ważnym kierunkiem terapeutycznym w leczeniu zaburzeń spermatogenezy, zwłaszcza w związku z pojawieniem się takich preparatów, jak selektywne modulatory receptorów estrogenowych.

Z przedstawionych danych wynika, że u części mężczyzn z zaburzeniami spermatogenezy występuje zwiększone stężenie estradiolu w płazmie nasienia (większe niż u osób normospermicznych oraz większe w nasieniu niż w surowicy krwi). Zwiększenie stężenia estradiolu w płazmie nasienia stwierdza się wraz z większym stopniem uszkodzenia gonad. Ten relatywny hiperestrogenizm płazmy nasienia może być nieobojętny dla przebiegu spermatogenezy, a utrzymując się przez wiele lat, także dla wszystkich narządów, w których znajduje się nasienie. Estradiol jest uznawany za jeden z najsilniejszych czynników muta- i onkogennych.

## Piśmiennictwo

- [1] Hess RA, Bunick D, Bahr J: Oestrogen, its receptors and function in the male reproductive tract – a review. *Mol Cell Endocrinol* 2001, 178, 29–38.
- [2] Bujan L, Mieusset R, Audran F, Lumbroso S, Sultan C: Increased oestradiol level in seminal plasma in infertile men. *Hum Reprod* 1993, 8, 74–77.
- [3] Luboshitzky R, Kaplan-Zverling M, Shen-Orr Z, Nave R, Herer P: Seminal plasma androgen/oestrogen balance in infertile men. *Int J Androl* 2002, 25, 345–351.
- [4] Hess RA, Bunick D, Bahr JM: Sperm a source of estrogen. *Environ Health Perspect* 1995, 103, Suppl. 7, 59–62.
- [5] Carreau S, Genissel C, Bilinska B, Levallet J: Sources of oestrogen in the testis and reproductive tract of the male. *Int J Androl* 1998, 22, 211–223.
- [6] Liehr JG: Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestradiol: possible mechanism of uterine and mammary cancer development. *Hum Reprod Update* 2001, 7, 273–281.
- [7] Hargreave T, Elton R: Estradiol and male fertility. *Fertil Steril* 1988, 49, 871–875.
- [8] Dupaix A, Pineau C: Paracrine and autocrine regulations of spermatogenesis. In: *Male Gametes Production and Quality*. Eds.: Hammah S, Mieusset R, INSERM, Paris 1996, 47.
- [9] Mędraś M, Terpiłowski Ł, Kielkiewicz D, Winowski J, Georgios Z: Wyniki testu z klomifenem i choriogonadotropiną u mężczyzn z oligozoospermia przewlekłą leczonych antyestrogenowo. *Pol Tyg Lek* 1996, 6/9, 72–74.
- [10] Reiffsteck A, Dehennin L, Scholler R: Estrogens in seminal plasma of human and animal species: identification and quantitative estimation by gas chromatography-mass spectrometry associated with stable isotope dilution. *J Steroid Biochem* 1982, 17, 567–572.
- [11] Santemma V, Rosati P, Fazzi V, Bolelli GF, Guerzoni C, Fabbrini A: Seminal estrone, estrone sulfate, and estradiol-17 beta levels in fertile and infertile males. *Arch Androl* 1991, 26, 129–134.

- [12] **Singer R, Sagiv M, Bruchis S, Barnet M, Kaufman H, Servadio C:** Total and free testosterone and estradiol in human semen. *Int J Fertil* 1987, 32, 145–148.
- [13] **Hess RA, Bunick D, Lee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubahn DB:** A role of oestrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997, 390, 509–512.
- [14] **Levalle OA, Zylbersztein C, Aszpis S, Mariani V, Ponzio R, Aranda C, Guitelman A, Scaglia HE:** Serum luteinizing hormone pulsatility and intratesticular testosterone and oestradiol concentrations in idiopathic infertile men with high and normal follicle stimulating hormone serum concentrations. *Hum Reprod* 1994, 9, 781–787.
- [15] **Cioccia DR, Vargas-Roig LM:** Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications. *Endocr Rev* 1995, 16, 35–62.
- [16] **Luconi M, Muratori M, Forti G, Baldi E:** Identification and characterization of a novel functional estrogen receptor on human sperm membrane that interferes with progesterone effects. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999, 84, 1670–1678.

### Adres do korespondencji:

Marek Mędraś  
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii i Leczenia Izotopami AM  
Wybrzeże Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
e-mail: medras@endo.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.10.2004 r.

Po recenzji: 4.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 31.01.2005 r.

Received: 7.10.2004

Revised: 4.01.2005

Accepted: 31.01.2005