



Wpływ czynników środowiskowych na występowanie zjawiska niepłodności u mężczyzn

Effect of environmental factors on occurrence of male infertility

Monika Bomba¹, Monika Rusin²

¹ Koło Naukowe przy Katedrze Zdrowia Środowiskowego, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

² Katedra Zdrowia Środowiskowego, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne recenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Bomba M, Rusin M. Wpływ czynników środowiskowych na występowanie zjawiska niepłodności u mężczyzn. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/132202

■ Streszczenie

Wprowadzenie. Niepłodność to niemożność uzyskania ciąży w ciągu jednego roku u pary aktywnej seksualnie, nie stosującej antykoncepcji. Obecnie problem ten dotyka ok. 10–20% par. Wśród przyczyn niepłodności męskiej wyróżnia się czynniki przedjądrowe, jądrowe oraz pozajądrowe.

Cel pracy. Celem pracy jest przegląd dostępnych danych literaturowych na temat wpływu poszczególnych, wybranych czynników środowiskowych na zjawisko niepłodności w populacji mężczyzn.

Skrócony opis stanu wiedzy. Liczne badania wykazały postępujące obniżenie jakości nasienia w populacji mężczyzn. Jednym z czynników odpowiedzialnych za występowanie tego zjawiska mogą być obecne w środowisku metale ciężkie, takie jak ołów, rtęć oraz kadm, a także powszechnie stosowane pestycydy, bisfenol A, jak również dioksyny i furany zaliczane do trwałych związków organicznych. Substancje te negatywnie wpływają na gospodarkę hormonalną organizmu, a także uszkadzają komórki Sertoliego i Leydiga, czego konsekwencją może być zmniejszona liczba i ruchliwość plemników. Styl życia również odgrywa znaczącą rolę w utrzymaniu płodności wśród mężczyzn. Niewłaściwa dieta, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu wpływają między innymi na obniżenie poziomu testosteronu oraz uszkodzenie materiału genetycznego plemników.

Podsumowanie. Wiele substancji chemicznych może negatywnie wpływać na płodność mężczyzn. Należy dążyć do zmniejszenia narażenia na zanieczyszczenia występujące w środowisku oraz do poprawy stylu życia, aktywności fizycznej oraz rezygnacji z używek.

Słowa kluczowe

czynniki ryzyka, niepłodność, czynniki środowiskowe, środowisko, zanieczyszczenie środowiska

■ Abstract

Introduction. Infertility is the inability of a sexually active couple to achieve pregnancy within one year of regular intercourse without the use of contraception. At present, this problem concerns approximately 10–20% of couples. Among the causes of male infertility are distinguished pre-testicular, testicular and extra-testicular factors.

Objective. The aim of the study was to review the available literature data concerning the effect of individual, selected environmental factors on the phenomenon of infertility in the male population.

Brief description of the state of knowledge. Many studies confirmed a progressive deterioration of sperm quality in the male population. Among the factors responsible for the occurrence of this phenomenon are heavy metals present in the environment, such as lead, mercury and cadmium, commonly used pesticides, bisphenol A, as well as dioxins and furans, classified as persistent organic pollutants. These substances exert a negative effect on the body's hormonal balance, and also damage Sertoli and Leydig cells, which may result in reduced sperm count and motility. Life style also plays an important role in maintaining male fertility. Unhealthy diet, tobacco smoking and alcohol consumption reduce testosterone levels and damage the genetic material of sperm.

Summary. Many chemicals can negatively affect male fertility. Efforts should be made to reduce exposure to pollutants in the environment, improve life style, undertake physical activity, and abstain from stimulants.

Keywords

risk factors, infertility, environment, environmental factors, environmental pollution

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Niemożność posiadania potomstwa to problem nie tylko medyczny, ale również społeczny oraz demograficzny. Według definicji sformułowanej przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) wspólnie z Międzynarodowym Komitetem Monitoringu Technologii

Adres do korespondencji: Monika Rusin, Katedra Zdrowia Środowiskowego, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska
E-mail: mrusin@sum.edu.pl

Nadesłano: 07.10.2020; zaakceptowano do publikacji: 05.01.2021; publikacja online: 12.02.2021

Wspomaganego Rozrodu (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies – ICMART) niepłodność to niemożność uzyskania ciąży w ciągu jednego roku przez parę aktywną seksualnie i niestosującą antykoncepcji [1]. Szacuje się, że w różnych krajach problem ten może dotyczyć 10–20% par [2–4]. W 2010 roku na świecie z powodu niepłodności leczyło się ok. 50 mln par, będących w wieku rozrodczym [5].

Płodność mężczyzn zależy od procesu spermatogenezy, polegającego na ciągłej produkcji nasienia przez nabłonek plemnikotwórczy. Rozpoczyna się on w okresie dojrzewania w kanalikach plemnikotwórczych gonady męskiej – jądrach i trwa ok. 74 dni [6]. Plemnik powstaje ze spermatogonii i przechodzi przez kilka procesów mitotycznych, aż do powstania spermatozoidów I rzędu. Następnie rozpoczyna się pierwszy proces mejozy, w wyniku którego powstają spermatozoocyty II rzędu. Drugi podział mejozy prowadzi do przekształcenia się spermatozoidów II rzędu w spermatozooidy. Spermatozoocyty I i II rzędu oraz spermatozooidy są otoczone przez komórki podporowe Sertoliego [6]. Końcowym etapem powstawania plemnika ze spermatozooidy jest spermatogeneza. Przebiega ona w kilku etapach, w trakcie których wytwarzany jest akrosom, szyjka, wstawa z mitochondriami i wstawa, następuje również kondensacja i zmiana kształtu jądra oraz utrata większości cytoplazmy [6]. Cały proces powstawania męskich komórek płciowych kontrolowany jest przez wysokie stężenie testosteronu, dzięki działaniu lutotropiny (LH) na komórki Leydiga i bezpośredniej stymulacji komórek przez folitropinę (FSH) [6]. Powstanie zaburzeń na którymkolwiek etapie może prowadzić do niepłodności [1].

Wśród przyczyn wpływających na występowanie niepłodności męskiej, można wyróżnić takie czynniki jak:

- czynniki przedjądrowe,
- czynniki jądrowe,
- czynniki pozajądrowe [7].

Do czynników przedjądrowych należy przede wszystkim problem z wydzielaniem hormonów płciowych, hipogonadyzm oraz hiperprolaktynemia. Nieprawidłowe wydzielanie hormonów FSH i LH wpływa na opóźniony rozwój płciowy. Ponadto do czynników przedjądrowych zaliczyć możemy zmiany chromosomowe, najczęściej zespół Klinefeltera – kariotyp 47 XXY, objawy kliniczne którego pojawiają się dopiero w okresie dojrzewania [8].

Czynniki jądrowe to wady jąder. Wrodzone, np. wnętrostwo, to brak obecności jądra w worku mosznowym zaraz po urodzeniu. Im dłużej jądra pozostają poza moszną, tym większe problemy z przebiegiem procesu spermatogenezy, spowodowane wyższą temperaturą niż ta, która występuje w worku mosznowym. Leczenie wnętrostwa powinno być wdrożone przed ukończeniem 2. roku życia chłopca [7, 8]. Innymi wadami wrodzonymi są: anorchizm – wrodzony brak jąder, monorchizm – wrodzony brak jednego jądra oraz dysgeneza jąder, mające postać nieprawidłowego funkcjonowania plemnikotwórczego i zaburzeń hormonalnych [7, 8].

Nagromadzenie płynu między osłonami jądra, czyli tak zwane wodniaki jądra, zaliczane są do wad nabytych. Pojawiają się zazwyczaj w wyniku stanów zapalnych albo są objawem rozwijającego się nowotworu jądra. Zmniejszenie objętości i zanik jąder to kolejna z przyczyn występowania niepłodności [9].

Naczyniowymi czynnikami predysponującymi do występowania niepłodności są żyłki powrózka nasiennego.

Umiejscowione są najczęściej po lewej stronie, gdzie łączy się żyła nasienna z lewą żyłą nerkową. Występują u ok. 30% niepłodnych mężczyzn. Skręcenie jąder o 90, 180, a nawet 360 stopni prowadzi do zaciśnięcia powrózka nasiennego, a w konsekwencji do dużego niedokrwienia jąder. Najczęściej dochodzi do tego u młodych chłopców, u których jądra nie są dobrze umocowane w worku mosznowym [7–10].

Wśród najważniejszych przyczyn pozajądrowych niepłodności męskiej należy wymienić wrodzony brak nasieniowodów. U większości chorych obserwowany jest równocześnie niedorozwój pęcherzyków nasiennych oraz azoospermia, przy prawidłowej budowie jąder. Inną przyczyną niepłodności może być także niedrożność nasieniowodów [11].

Spośród najczęściej obserwowanych chorób ogólnoustrojowych predysponujących do niepłodności w populacji mężczyzn jest cukrzyca. W przebiegu tej choroby obserwowane są zaburzenia erekcji oraz obniżenie parametrów nasienia [11, 12].

Szacuje się, że u 40–60% par przyczyną bezdzietności jest problem męskiej niepłodności [10]. Podstawowym parametrem w ocenie płodności u mężczyzn jest badanie nasienia. Wykonuje się je po trwającej od 2 do 7 dni abstinencji seksualnej [10, 13].

Na podstawie danych dostępnych w publikowanych cyklicznie raportach WHO można zaobserwować zmiany norm semenologicznych na przestrzeni czasu, które wynikają z obniżającej się płodności w populacji mężczyzn (tab. 1).

Tabela 1. Normy semenologiczne na przestrzeni lat 1992–2010

Parametr semenologiczny	Normy semenologiczne wg WHO		
	1992	1999	2010
Objętość ejakulatu [ml]	≥ 2	≥ 2	≥ 1,5
Koncentracja plemników [mln/1 ml]	≥ 20	≥ 20	≥ 15
Całkowita liczba plemników w ejakulacie [mln]	≥ 40	≥ 40	≥ 39
Ruchliwość plemników typu A+B [%] – ruch postępowy	>50	50	≥ 32
Ruchliwość plemników typu D – nieruchome [%]	–	< 50	< 60
Morfologia plemników – prawidłowe formy [%]	≥ 30	≥ 30	≥ 4
Żywotność – plemniki żywe [%]	≥ 75	≥ 60	≥ 58

Źródło: [14–16].

Do najczęstszych nieprawidłowości zalicza się takie zaburzenia jak:

- oligospermia – obniżenie liczby plemników poniżej 15 mln/1 ml (dolna granica normy wg wytycznych WHO);
- asthenozoospermia – mniej niż 32% plemników wykazuje ruch postępowy, niezbędny w procesie zapłodnienia;
- teratozoospermia – prawidłowe formy plemników wynoszą mniej niż 4% ogółu;
- oligoasthenoteratozoospermia – zespół zaburzeń liczby, ruchliwości i morfologii plemników;
- azoospermia – całkowity brak plemników w ejakulacie [14, 17].

Obecny stan wiedzy na temat pogarszających się parametrów nasienia skłania do identyfikacji czynników zewnętrznych, a w szczególności czynników środowiskowych będących przyczyną tego problemu. Badania naukowe wykazały negatywny wpływ na męską płodność wielu związków i substancji obecnych w środowisku. Mogą one oddziaływać

na różnych etapach spermatogenezy [18–20]. Z czynnikami o podłożu środowiskowym człowiek ma styczność przez bardzo długi czas, niekiedy nieświadomie. Czynniki te, zarówno fizyczne, jak i chemiczne, mogą występować w jego środowisku bytowania – miejscu zamieszkania czy wykonywania pracy zawodowej, oddziałując w sposób przewlekły. Obecność toksycznych ksenobiotyków w organizmie człowieka może być także wynikiem indywidualnego stylu życia, nawyków, w tym żywieniowych, lub nałogów, takich jak palenie tytoniu czy nadmierna konsumpcja alkoholu [18–20]. Wśród pierwiastków i związków chemicznych, których oddziaływanie może zwiększać ryzyko wystąpienia niepłodności w populacji mężczyzn, wymienić należy: metale ciężkie (kadm, ołów, rtęć), pestycydy, dioksyny, furany, bisfenol A, a spośród czynników fizycznych – temperaturę [10].

Celem pracy jest analiza wpływu wybranych czynników środowiskowych na występowanie zjawiska niepłodności w populacji mężczyzn.

OPIS STANU WIEDZY

Metale ciężkie

Metale ciężkie są jednym z najbardziej rozpowszechnionych zanieczyszczeń występujących w środowisku bytowania człowieka. Stanowią one nieodłączny element środowiska naturalnego, obecny zarówno w organizmach żywych, jak i w materii nieożywionej. Eksploatacja złóż naturalnych oraz wykorzystywanie metali ciężkich w różnych sferach życia człowieka doprowadziły do znacznego zanieczyszczenia środowiska naturalnego tymi pierwiastkami [21].

Ponadnormatywne stężenia metali ciężkich w środowisku wykazują toksyczny wpływ na ludzki organizm. Narażenie na przyjmowanie ich w małych dawkach przez dłuższy czas może być przyczyną zatrucia przewlekłego [21]. Spośród metali ciężkich największy wpływ na zjawisko niepłodności męskiej wykazują pierwiastki takie jak: kadm, ołów i rtęć.

Kadm

Kadm (Cd) występuje naturalnie w skorupie ziemskiej; z tego źródła emitowany jest on na skutek erupcji wulkanów oraz wietrzenia skał i minerałów. Antropogenicznymi źródłami emisji kadmu są przede wszystkim procesy wydobywania i przetwórstwa metali nieżelaznych, jak również spalanie odpadów i ropy naftowej oraz węgla [21].

Kadm charakteryzuje się wysoką zdolnością do bioakumulacji w środowisku, zarówno w produktach pochodzenia roślinnego, jak i tkankach zwierzęcych. Zanieczyszczenie gleb kadmem powoduje jego obecność w roślinach na nich uprawianych. W największym stopniu kadm ulega kumulacji w warzywach korzeniowych, zbożach uprawianych w rejonach silnie uprzemysłowionych oraz roślinach motylkowych [21–23]. W przypadku tkanek zwierzęcych najwyższą zawartością tego pierwiastka charakteryzują się podroby. Spożywanie produktów zanieczyszczonych kadmem stanowi dla człowieka najbardziej istotne źródło narażenia na ten pierwiastek. Jego długi okres półtrwania przekłada się bezpośrednio na kumulację tego pierwiastka w organizmie człowieka. Do narządów wewnętrznych najbardziej wrażliwych na oddziaływanie kadmu należą: wątroba, nerki, kości oraz jądra [23].

Dzieci oraz młodzież stanowią grupę szczególnego ryzyka w przypadku narażenia na metale ciężkie. Cechuje je

szybsze tempo wchłaniania tych pierwiastków z przewodu pokarmowego, większa wrażliwość układu kostnego, a ich system odpornościowy nie jest w pełni ukształtowany [24, 25]. W przypadku narażenia dzieci na kadm na drodze pokarmowej jego toksyczne działanie jest większe niż w przypadku osób dorosłych, z powodu większego poboru tego pierwiastka w przeliczeniu na jednostkę masy ciała [21–24].

Ekspozycja na ten pierwiastek w okresie płodowym może powodować zaburzenia w przebiegu procesu organogenezy, późniejsze problemy ze zstępowaniem jąder i, w konsekwencji, prowadzić do zmian morfologicznych w ich funkcjonowaniu [22, 23].

Przypuszcza się, że kadm może powodować uszkodzenie śródbłonna naczyń i naczyń krwionośnych w jądrach. Wywołuje on stres oksydacyjny wpływający na powstanie reakcji zapalnej, która uszkadza jądra. W konsekwencji zostaje zahamowana synteza testosteronu na skutek śródmiąższowego obrzęku i martwicy w kanalikach nasiennych, co wpływa na upośledzenie przebiegu procesu spermatogenezy [23, 24].

Kolejnym mechanizmem toksycznego działania kadmu jest uszkodzanie połączeń międzykomórkowych w komórkach Sertoliego [22]. Umiarkowane narażenie na kadm może pogarszać jakość nasienia, głównie liczebność, przeżywalność i ruchliwość plemników. Ponadto długotrwała ekspozycja na ten pierwiastek wpływa na obniżenie ogólnej ilości nasienia [22].

Ołów

Ołów (Pb) jest metalem ciężkim szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie, gdzie występuje przede wszystkim w górnej warstwie skorupy ziemskiej. Naturalnymi źródłami emisji ołowiu do środowiska są wybuchy wulkanów, erozja wietrzna skał oraz pożary lasów [26, 27]. Przyczyną zanieczyszczenia środowiska tym pierwiastkiem jest jego emisja, której źródłem jest przede wszystkim sektor transportu (stosowanie benzyny ołowiowej), przemysł, branża wydobywczo-przetwórcza rud ołowiu i innych metali kolorowych, a także zakłady produkujące akumulatory, powłoki kabli, farby, emalie oraz lakiery [26, 27].

W narażeniu środowiskowym na ołów najistotniejszą drogę narażenia stanowi układ pokarmowy, natomiast w ekspozycji zawodowej – układ oddechowy. Przenikając do krwiobiegu, ulega on kumulacji w wątrobie, nerkach i kościach, a narządem krytycznym toksycznego oddziaływania ołowiu jest ośrodkowy układ nerwowy [27].

Kumulacja ołowiu w organizmie prowadzi do zaburzenia aktywności wielu enzymów i funkcji białek. Następuje dysfunkcja śródbłonna naczyniowego: zmiany w wydzielaniu, dystrybucji i działaniu mediatorów śródbłonkowych. Obserwuje się obniżenie masy jąder, najądrzy, prostaty i pęcherzyków nasiennych, zwłóknienie okołokanalikowe i wakuolizację komórek Sertoliego [26, 28, 29]. Zmniejszenie wydzielania testosteronu prawdopodobnie następuje na skutek uszkodzenia komórek Leydiga, co negatywnie wpływa na spermatogenezę. Nasileniu ulega zjawisko azoospermii i teratozoospermii oraz zwiększa się odsetek uszkodzonych plemników [26–29].

Rtęć

Rtęć (Hg) jest jednym z najbardziej toksycznych metali powszechnie występujących w środowisku przyrodniczym. Może ona przybierać różne formy fizyczne oraz chemiczne,

do których zaliczamy: rtęć elementarną, rtęć nieorganiczną i rtęć organiczną. To właśnie te formy, charakteryzujące się różnymi właściwościami, decydują ostatecznie o rozmieszczeniu, toksyczności i mobilności rtęci w środowisku przyrodniczym, a także o zdolności do jej biokumulacji i biomagnifikacji w łańcuchu troficznym [21, 30]. Negatywne oddziaływanie rtęci na organizm człowieka wynika z:

- jego podatności na bioakumulację,
- łatwej absorpcji rtęci z przewodu pokarmowego,
- przenikania tego pierwiastka przez łożysko do zarodka, a także przez barierę krew-mózg,
- kumulacji rtęci w tkance tłuszczowej,
- deponowania jej w narządach, takich jak mózg, nerki, wątroba,
- uszkodzenia struktury DNA [31].

Narażenie zawodowe na rtęć dotyczy przede wszystkim pracowników zatrudnionych w przemyśle wydobywczym, zakładach chemicznych oraz przy produkcji barwników i fungicydów. W populacji generalnej, w ekspozycji środowiskowej główną drogą narażenia jest droga pokarmowa, a szczególnie spożywanie niektórych gatunków ryb morskich i słodkowodnych [31].

Najsilniejszym działaniem toksycznym charakteryzują się sole rtęci Hg^{2+} . Związki rtęciowe Hg^+ ulegają reakcji utleniania do związków rtęciowych, ponieważ są mniej trwałe w środowisku. Ich cechą charakterystyczną jest to, że łatwo wiążą się z białkami, reagują z grupami -SH enzymów, blokując ich fizjologiczną aktywność. Zaburza to biosyntezę białek [32]. Działanie mutagenne, embriotoksyczne i teratogenne rtęci polega na zaburzaniu reakcji enzymatycznych i wywoływaniu zmian w fosforowych wiązaniach DNA [33].

Organiczne i nieorganiczne związki rtęci mogą kumulować się w gruczołach endokrynnych: podwzgórze, przysadce mózgowej, nadnerczach, jądrach, jajnikach oraz tarczycy [33].

W populacji mężczyzn wśród skutków zdrowotnych narażenia na ten pierwiastek najczęściej wymienia się impotencję oraz zmniejszenie liczby, obniżenie ruchliwości oraz nieprawidłową morfologię plemników w ejakulacie, co stanowi bezpośrednią przyczynę zaburzeń płodności [18, 34, 35]. Zaburzenia te mogą być skutkiem wpływu rtęci na proces nekrozy oraz zaburzenie funkcji spermatocytów [18]. Wykazano także, że rtęć negatywnie oddziałuje na funkcjonowanie bariery krew-jądro [36]. Istnieją również doniesienia na temat indukowania przez rtęć zaburzeń steroidogenezy, będących wynikiem zmniejszenia aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm testosteronu [37]. Najbardziej istotnym źródłem narażenia populacji mężczyzn na rtęć, z punktu widzenia wpływu tego pierwiastka na zaburzenia płodności, jest dieta – w szczególności spożywanie zanieczyszczonych ryb oraz skorupiaków [38].

PESTYCYDY

Pestycydy to substancje chemiczne pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, biologicznie czynne, które powszechnie stosowane są jako środki ochrony roślin (ŚOR) uprawnych i pól rolnych [39].

Pestycydy występują powszechnie w otoczeniu człowieka. Większość ŚOR trafia do środowiska podczas nawożenia nawozami sztucznymi pól uprawnych, plantacji i lasów.

Pozostałości można znaleźć w glebie i wodach powierzchniowych, a także w roślinach jadalnych [39].

Skutkami narażenia na pestycydy są zatrucia ostre i/lub przewlekłe. Ze względu na budowę chemiczną podobną do hormonów steroidowych pestycydy zaliczane są do grupy substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego, tzw. związków endokrynnie czynnych (ang. *endocrine-disrupting chemicals* – EDCs). Substancje te mogą działać antagonistycznie do receptorów androgenowych i estrogenowych lub powodować zmiany w ich syntezie, metabolizmie i transporcie. Toksyczność ŚOR powiązana jest z indukowaniem stresu oksydacyjnego, powstawaniem reaktywnych form tlenu, które zaburzają metabolizm komórek [39, 40].

Źródła narażenia na poszczególne rodzaje pestycydów, a także mechanizm ich oddziaływania na płodność w populacji mężczyzn przedstawia tab. 2.

Tabela 2. Wpływ pestycydów na płodność mężczyzn

Pestycydy	Nazwa chemiczna	Zastosowanie, źródła związków w środowisku	Mechanizm działania
Pestycydy chloroorganiczne	Tetrachlorek węgla, chlordan, DDE, DDT, dieldryna	Zakazane w Unii Europejskiej [41]	działanie antagonistyczne do receptorów androgenowych i estrogenowych [44, 45],
Pestycydy fosforoorganiczne	Chloropiryfos, malation, acefat		zaburzenia w wydzielaniu hormonów [46],
Karbaminiany	Aldikarb, karbaryl, metiokarb, maneb	Środki stosowane w celu: ochrony roślin, w leśnictwie, do konserwacji drewna,	zmniejszenie ruchliwości plemników [47],
Neonikotynoidy	Tiametoksam, klotianidyna, imidakloprid	jako substancje przeciw pasożytom [42, 43]	działanie kancerogenne [48],
Pyretroidy	Cyhalotryna, cypermetryna, deltametryna, permetyryna		uszkodzenie kanałów nasiennych [47], zaburzenia steroidogenezy [47]

Źródło: [41–48].

DIOKSYNY I FURANY

Dioksyne i furany to związki chemiczne zaliczane do trwałych zanieczyszczeń organicznych (TZO). W skład tej grupy wchodzi m.in.: polichlorowane i polibromowane dibenzodioksyne (ang. *polychlorinated dibenzodioxin* – PCDD, *polybrominated dibenzodioxin* – PBDD) oraz polichlorowane i polibromowane dibenzofurany (ang. *polychlorinated dibenzofurans* – PCDF, *polybrominated dibenzofurans* – PBDF) [49, 50].

Źródłem przedostawania się dioksyn i furanów do środowiska jest spalanie w zbyt niskiej temperaturze i przy nieodpowiednim udziale tlenu odpadów, w skład których wchodzi substancje chemiczne zawierające chlor lub substancje organiczne pochodzące z odpadów komunalnych czy szlamów z oczyszczalni ścieków. Innym źródłem emisji dioksyn jest sektor transportu, a także przemysł metalurgiczny i chemiczny oraz produkcja środków ochrony roślin, głównie herbicydów [51].

Dioksyne i furany charakteryzują się dużą toksycznością, mają zdolność do bioakumulacji i wykazują trwałość we wszystkich elementach środowiska. Głównym źródłem narażenia człowieka na te ksenobiotyki jest droga pokarmowa. Dioksyne ulegają kumulacji w organizmie, szczególnie

w tkance tłuszczowej i w wątrobie. Ekspozycja na działanie dioksyn powoduje powstawanie wielu niekorzystnych zmian w stanie zdrowia. Najbardziej wrażliwy na ich działanie jest układ immunologiczny. Jego uszkodzenie manifestuje się występowaniem licznych reakcji alergicznych, przede wszystkim skórnych. Za sprawą kumulacji w wątrobie związki te wykazują również działanie hepatotoksyczne [52, 53].

Dioksyny i furany, podobnie jak pestycydy, zaliczane są do grupy substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego (EDCs). Narządami najbardziej wrażliwymi na ich oddziaływanie są: tarczycy, gonady męskie i żeńskie. U płodów płci męskiej, których matki przez długi czas narażone były na oddziaływanie dioksyn, może wystąpić syndrom zwany zespołem dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome* – TDS). Syndrom ten przejawia się nieprawidłowym rozwojem jąder w okresie prenatalnym, co w prowadzi do anomalii w ich funkcjonowaniu, zaburzonego procesu spermatogenezy, niskiego poziomu testosteronu we krwi, skutkujących w życiu dorosłym bezpłodnością. Podwyższone jest wówczas również ryzyko rozwoju nowotworów jąder [54–56]. W przebiegu TDS najczęściej obserwuje się w jądrach zmniejszoną średnicę kanalików plemnikotwórczych zawierających niedojrzałe komórki Sertoliego. Schorzeniu towarzyszą poszerzone przestrzenie międzykanalikowe oraz zbyt wysoka liczba komórek Leydiga [57].

BISFENOL A

Bisfenol A (2,2-bis(p-hydroksyfenylo)propan – BPA) jest organicznym związkiem chemicznym z grupy fenoli. Stosowany jest głównie jako substrat do produkcji tworzyw sztucznych, tzw. poliwęglanów, dlatego można go znaleźć niemal wszędzie. Jest on szeroko rozpowszechniony, używany do produkcji tworzyw sztucznych, takich jak butelki plastikowe, pojemniki na żywność oraz papier termiczny do drukarek i terminali. Jest także składnikiem żywic epoksydowych, farb i lakierów, używanych m.in. do wyściełania metalowych puszek do konserw. Znajduje również zastosowanie w przemyśle spożywczym jako przeciwutleniacz oraz do produkcji tańszych kosmetyków [58, 59].

BPA może migrować z opakowań do żywności i napojów. Badania naukowe udowodniły, że uwalnianie bisfenolu z opakowania do płynu w nim przechowywanego zwiększa się wraz ze wzrostem temperatury płynu, jak również wtedy, gdy naruszona jest struktura tworzywa, np. poprzez pęknięcia, uszkodzenia czy mikrouszkodzenia, powstałe np. przy stosowaniu silnych detergentów lub na skutek zużycia się wyrobu [58, 60].

BPA jest ksenobiotykiem zaliczanym do związków z grupy EDCs, które wykazują zdolność interakcji z układem hormonalnym. Budowa jego cząsteczki podobna jest do żeńskiego hormonu płciowego – estrogenu. Łącząc się z receptorami estrogenowymi w organizmie, może on zaburzać funkcjonowanie gospodarki hormonalnej. W populacji mężczyzn BPA wpływa na pogorszenie jakości nasienia, a w szczególności na obniżenie stężenia i ruchliwości plemników w ejakulacie oraz ich nieprawidłową morfologię. Przypuszcza się, że związek ten może również uszkadzać strukturę DNA plemników. Wykazano, że narażenie na BPA w wieku dziecięcym może mieć wpływ na wystąpienie przedwczesnego pokwitania. Przy długotrwałym narażeniu związek ten stwarza również ryzyko zachorowania na raka prostaty [61–67].

STYL ŻYCIA

Istotnym elementem wpływającym na rozrodczość jest styl życia. Takie czynniki jak: nadwaga i otyłość, mała aktywność fizyczna (w szczególności długotrwała pozycja siedząca), stosowanie używek – alkoholu lub papierosów mogą znacząco wpłynąć na możliwość posiadania potomstwa.

Nadwaga i otyłość

Nieprawidłowo zbilansowana dieta może prowadzić do nadwagi i otyłości, które z kolei stanowią jedną z przyczyn niepłodności [68]. Według danych WHO problem nadwagi i otyłości wciąż się nasila, zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Szacuje się, że na świecie w 2016 roku 39% osób powyżej 18. roku życia miało nadwagę, a 13% było otyłych [69]. W Polsce w tym samym roku problem nadwagi dotyczył 68% mężczyzn w wieku powyżej 20 lat, a otyłości – 25% [70].

Niewłaściwa dieta przejawiająca się spożywaniem żywności przetworzonej, a także zbyt małej ilości świeżych warzyw i owoców może być przyczyną niedoboru witamin oraz mikro- i makroelementów, co prowadzi do powstania wolnych rodników tlenowych. Zaburzenia układu antyoksydacyjnego spowodowane niedoborami składników odżywczych odgrywają istotną rolę w patogenezie męskiej niepłodności. Stres oksydacyjny może wpływać na uszkodzenie błony komórkowej i DNA plemników [71].

Tkanka tłuszczowa pełni rolę endokrynną, wpływając na wydzielanie m.in. hormonów płciowych. Badania dowiodły, że wyższy wskaźnik BMI (ang. *body mass index*) oddziałuje na obniżenie poziomu testosteronu we krwi. Zaburzone wydzielanie tego hormonu prowadzi do zmniejszenia objętości ejakulatu oraz obniżenia liczby plemników. Problemy te w szczególności obserwowane były u mężczyzn otyłych, u których nagromadzenie tkanki tłuszczowej, szczególnie w rejonie brzucha, było największe [72]. Adipocyty, z których zbudowana jest tkanka tłuszczowa, posiadają wiele receptorów, które umożliwiają jej interakcje z układem dokrewnym, nerwowym i odpornościowym. Stężenie leptyny wydzielanej do krwiobiegu przez adipocyty zwiększa się wraz z rosnącą masą tkanki tłuszczowej. Właściwy poziom leptyny pomaga w spalaniu tkanki tłuszczowej i utrzymuje prawidłową masę ciała. Wydzielana w większych ilościach leptyna negatywnie wpływa na syntezę hormonów płciowych. Stymulując oś podwzgórze–przysadka–tarczycy i podwzgórze–przysadka–gonady prowadzi do obniżenia poziomu testosteronu, hormonu luteinizującego i folikulotropowego oraz wzrostu stężenia estradiolu i prolaktyny. Koreluje to ze zmniejszonym stężeniem plemników w ejakulacie oraz obniżoną ich ruchliwością [73]. Do innych przyczyn nadmiernej ilości leptyny w organizmie zalicza się insulinooporność i hiperinsulinemię. Insulinooporność upośledza działanie układu endokrynnego, zwiększa aktywność procesów zapalnych oraz liczbę wolnych rodników tlenowych [74].

Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej wpływa na niewłaściwą temperaturę narządów płciowych, a w szczególności jąder, co w konsekwencji prowadzi do pogorszenia parametrów nasienia [68]. Ponadto może prowadzić do powstawania procesów zapalnych w organizmie. Wzrost liczby leukocytów, obserwowany w trakcie stanu zapalnego, może skutkować obniżeniem ruchliwości i koncentracji plemników oraz zmianami w strukturze DNA [73].

Zaburzenia hormonalne i podwyższony poziom cytokin prozapalnych mogą być także przyczyną zaburzeń erekcji oraz obniżonego libido [75, 76].

Alkohol

Alkohol może znacznie ograniczyć zdolności reprodukcyjne. Już niewielka ilość spożywana często powoduje dysfunkcję wielu układów, m.in. na skutek uszkodzenia układu nerwowego, wątroby oraz narządów endokrynych [77]. Dane Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych wskazują, że w Polsce liczba osób uzależnionych od alkoholu wynosi ok. 800 tys., natomiast ok. 2–2,5 mln Polaków konsumuje alkohol w sposób ryzykowny lub szkodliwy [78].

Za wpływ alkoholu na funkcje seksualne odpowiedzialne są złożone mechanizmy, m.in. pośrednie działanie na podwzgórze, bezpośrednie hamowanie syntezy testosteronu w jądrach lub zwiększenie metabolizmu testosteronu w tkankach obwodowych [77]. W układzie pokarmowym alkohol upośledza przyswajanie cynku [79]. Niedobór cynku powoduje obniżenie poziomu testosteronu, zmniejszenie ilości i jakości nasienia, a także hipogonadyzm, zaburzenia potencji, zmniejszoną żywotność plemników i bezpłodność. Indukowany etanolem stres oksydacyjny wynika z produkcji reaktywnych form tlenu przez mitochondria. Wiąże się to z poważnymi uszkodzeniami komórek, ich martwicą lub apoptozą [77, 80]. Mężczyźni uzależnieni od alkoholu często zgłaszają takie dolegliwości jak występowanie zaburzeń erekcji, przedwczesny lub opóźniony wytrysk, a także zmniejszony popęd seksualny [81]. Wyniki badań wskazują, że po rocznej obserwacji populacji mężczyzn aktywnie spożywających alkohol wysokoprocentowy (min. 180 ml przez okres co najmniej 5 dni w ciągu tygodnia) u 71% badanych zaobserwowano znaczący spadek poziomu libido oraz wzrost częstości występowania zaburzeń erekcji. Ponadto pogorszeniu uległy poszczególne parametry nasienia – obniżeniu uległa ogólna liczba plemników, a także procentowy udział żywych oraz morfologicznie prawidłowych plemników [82]. Natomiast badania prowadzone przez okres 6 lat na grupie mężczyzn uzależnionych od alkoholu wskazały postępujące zmiany w jakości ejakulatu – od zmian w morfologii plemników, przez spadek ich liczby oraz obniżenie żywotności i ruchliwości, po ostatecznie stwierdzoną azoospermie, będącą rezultatem zahamowania dojrzewania komórek w gonadach. Po 3 miesiącach od momentu całkowitego zaprzestania konsumpcji alkoholu parametry nasienia uległy poprawie [83].

Dym tytoniowy

Dym papierosowy powstaje w wyniku niecałkowitego spalania tytoniu. Jest niestabilnym aerozolem składającym się z dwóch faz: cząsteczkowej i gazowej. Faza cząsteczkowa to przede wszystkim substancje smoliste, takie jak wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, w tym benzo-a-piren i fenole, natomiast fazę gazową stanowią m.in. tlenki azotu i dwutlenek węgla, cyjanki oraz nikotyna. Do tej pory zidentyfikowano ponad 4 tys. substancji chemicznych występujących w dymie papierosowym. Mają one działanie toksyczne, drażniące oraz rakotwórcze [84, 85].

Na zaburzenia płodności narażone są zarówno osoby palące aktywnie tytoń, jak i bierni palacze. Ze względu na powszechność tego nałogu palenie tytoniu może stanowić jeden z najważniejszych czynników wpływających na obniżenie płodności w populacji mężczyzn – w 2019 roku w Polsce

do regularnego palenia tytoniu przyznawało się 24% ogółu osób płci męskiej. Prawie połowa z nich (48%) deklarowała, że wypala dziennie 20–29 papierosów, a 38% – 10–19 papierosów [86]. Szacuje się, że płodność mężczyzn palących papierosy nałogowo jest średnio o 30% niższa w porównaniu z niepalącymi równoletkami [87]. U mężczyzn obserwuje się pogorszenie parametrów nasienia, na co wpływ ma benzo[a]piren oraz 7,12-dimethylbenzo[a]antracen obecny w dymie tytoniowym. Nikotyna powoduje uszkodzenie materiału genetycznego męskich komórek rozrodczych, obniżenie liczby plemników oraz zmniejszenie ich aktywności. Reaktywne formy tlenu powstające przy spalaniu tytoniu uszkadzają również błony komórkowe [87–90]. Badania wykazały, że wśród mężczyzn wypalających w ciągu dnia 20 lub więcej papierosów zaobserwowano spadek koncentracji plemników o 19% w porównaniu z niepalącymi [91].

Temperatura jąder

Fizjologicznie obniżona temperatura w jądrach zapewniona jest poprzez umieszczenie worka mosznowego poza obrębem jamy brzusznej. Wzrost temperatury poprzez niezstąpienie jąder, czy występowanie żyłaków powrózka nasiennego, powoduje pogorszenie parametrów nasienia i w konsekwencji spadek płodności [18, 92, 93].

Do czynników zwiększających temperaturę jąder zaliczyć możemy również narażenie zawodowe. Przebywanie w zamkniętych pomieszczeniach, wielogodzinna pozycja siedząca, narażenie na promieniowanie świetlne sprawiają, że zostaje obniżony potencjał płodności. Prawidłowa spermatogeneza zachodzi w temperaturze o ok. 3–4°C niższej niż temperatura ciała. Każdy wzrost temperatury o 1°C powoduje zmniejszenie liczby plemników o ok. 40%. Zmiana nawyków i sposobu ubierania się może znacząco wpłynąć na parametry nasienia [18, 92, 93].

PODSUMOWANIE

Obecnie niepłodność jest problemem dotyczącym wiele par starających się o potomstwo. W diagnostyce niepłodności brany jest pod uwagę zarówno czynnik żeński, jak i męski. Jak ukazują statystyki, w przeciągu ostatnich lat płodność męska uległa obniżeniu, co wskazywane jest coraz częściej jako przyczyna niemożności powiększenia rodziny. Wśród czynników zewnętrznych mających wpływ na płodność w populacji mężczyzn niewątpliwie jednymi z najważniejszych są te, z którymi człowiek ma styczność na co dzień, bowiem występują one w środowisku jego bytowania – miejscu zamieszkania czy wykonywania pracy zawodowej. Niektóre pierwiastki i związki chemiczne, oddziałując nawet w niewielkich stężeniach przez długi czas na organizm człowieka, mogą doprowadzić do zmian w postaci negatywnych skutków zdrowotnych. Do ksenobiotyków najczęściej opisywanych w literaturze w kontekście ich negatywnego oddziaływania na męską płodność, m.in. pogorszenie poszczególnych parametrów nasienia, zalicza się metale ciężkie (kadm, ołów, rtęć), pestycydy, dioksyny, furany oraz bisfenol A. Czynnikiem mającym bardzo duże znaczenie dla zdrowia prokreacyjnego są również te, które wynikają z indywidualnych zachowań i stylu życia, czyli: dieta prowadząca do nadwagi lub otyłości, oraz używki (alkohol, papierosy), a także nieprawidłowa temperatura jąder. Większość z wymienionych czynników jest modyfikowalna, a na ich obecność i oddziaływanie dana

jednostka ma duży wpływ. Większa świadomość mężczyzn w zakresie czynników ryzyka oddziałujących na zdrowie prokreacyjne, poparta odpowiednio prowadzonymi kampaniami informacyjnymi, z pewnością wpłynęłaby na zmniejszenie skali problemu męskiej niepłodności.

PIŚMIENNICTWO

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology. *Hum Reprod*. 2009; 24(11): 2683–2687. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep343>
- McLaren JF. Infertility Evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39(4): 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.09.001>
- Bablok L, Dziadecki W, Szymusik I, et al. Patterns of infertility in Poland – multicenter study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011; 32(6): 799–804.
- Robaina Flores N, Jenaro Rio C, Moreno Rosset C. Couple therapy in infertility. *Papeles del Psicólogo*. 2008; 29(2): 205–212.
- Nagórska M, Bartosiewicz A, Obrzut B, et al. Gender Differences in the Experience of Infertility Concerning Polish Couples: Preliminary Research. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16: 2337. <https://doi.org/10.3390/ijerph16132337>
- Bartel H. Embriologia. Warszawa: PZWL; 2012.
- Wdowiak A, Bazylewicz A, Dolzhenko MN, et al. Technologie medyczne w diagnostyce męskiej niepłodności. *Eur J Med Technol*. 2015; 1(6): 7–17. URL: http://www.medical-technologies.eu/upload/02_tehnologie_medyczne_w_diagnostyce_meskiej_nieplodnosci_-_wdowiak.pdf (21.09.2020)
- Skreczko K. Przyczyny niepłodności w małżeństwie – dramat bezdzietności. *Kwart Nauk*. 2017; 1(29): 216–226. URL: <https://www.stowarzyszeniefidesratio.pl/Presentations0/2017-16Skreczko.pdf> (21.09.2020)
- Łukaszuk K, Koziół K, Jakiel G, et al. Diagnostyka i leczenie niepłodności – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodo i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). *Ginek Perinat Prakt*. 2018; 3(3): 112–118. URL: <http://www.ptmrie.org.pl/pliki/akty-prawne-i-rekomendacje/rekomendacje/Diagnostyka%20i%20leczenie%20niep%20C5%82odno%20C5%9Bci%20-%20rekomendacje%20PTMRIE%20i%20PTGP%202018.pdf> (22.09.2020)
- Koperwas M, Głowacka M. Problem niepłodności wśród kobiet i mężczyzn – epidemiologia, czynniki ryzyka i świadomość społeczna. *Aspekty Zdrowia i Choroby* 2017; 3: 31–49. URL: <http://www.wydawnictwo.wsei.eu/index.php/azch/article/view/579/567> (22.09.2020)
- Wdowiak A, Sadowska M, Bakalczyk S, et al. Przyczyny niepłodności męskiej. In: Gorzel M, editor. *Psychospołeczne aspekty postrzegania zdrowia i urody*. Lublin: Wyższa Szkoła Społeczno-Przyrodnicza im. Wincentego Pola w Lublinie; 2016. p. 123–141. URL: <http://wydawnictwo.wssp.edu.pl/wp-content/uploads/2016/02/rozdzia%C5%82VIII.pdf> (02.12.2020)
- Navarro-Casado L, Juncos-Tobarrá MA, Cháfer-Rudilla M, et al. Effect of experimental diabetes and STZ on male fertility capacity. *Study in rats*. *J Androl*. 2010; 31(6): 584–592. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.007260>
- Wołczyński S, Kuczyński W, Pawelczyk L, et al. Diagnostyka i leczenie niepłodności. *Ginekol Dypl*. 2011; Marzec: 59–88. URL: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/026/original/59-88.pdf?1472203501> (22.09.2020)
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. Geneva: WHO; 2010.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V. Niepłodność – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. *Farm Pol*. 2011; 67(10): 690–697.
- Kołątaj W, Kołątaj B, Karwat D, et al. Male infertility and human environmental pollution. *J Educ Health Sport*. 2017; 7(4): 127–166. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.376852>
- umar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2015; 8(4): 191–196. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170370>
- Kuladip J, Parimal CS. Environmental Toxicants Induced Male Reproductive Disorders: Identification and Mechanism of Action. In: *Acree W. Toxicity and Drug Testing*. Rijeka: InTech; 2012. p. 473–518. <https://doi.org/10.5772/29649>
- Ociepa-Kubicka A, Ociepa E. Toksyczne oddziaływanie metali ciężkich na rośliny, zwierzęta i ludzi. *Inż Ochr Śr*. 2012; 15(2): 169–180. URL: http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.baztech-article-LODD-0002-0015/c/OciepaKubicka_Ociepa_Toksyczne_2_2012.pdf (28.09.2020).
- Taha E, Sayed S, Ghandour N, et al. Correlation between seminal lead and cadmium and seminal parameters in idiopathic oligoasthenozoospermic males. *Cent European J Urol*. 2013; 66(1): 84–92. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.01.art28>
- Jastrzębski T, Kowalska A, Szymala I, et al. Narażenie na kadm w okresie pre- i postnatalnym – jego wpływ na płodność i zdrowie dzieci. *Med Śr – Environ Med*. 2016; 19(3): 58–64. <https://doi.org/10.19243/2016307>
- Olympio KPK, da Rocha Silva JP, da Silva AS, et al. Blood lead and cadmium levels in preschool children and associated risk factors in São Paulo, Brazil *Environ Pollut*. 2018; 240: 831–838. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.124>
- Socha P, Mojska H, Stoś K, et al. Bezpieczeństwo żywności a potrzeba żywieniowe niemowląt i małych dzieci. „Zdrowe Pokolenia” Stowarzyszenie Promocji Zdrowego Żywności Dzieci, Warszawa, 2015. URL: http://www.zdrowepokolenia.org/uploads/news/raport_WWW.pdf?P_HPSESSID=c7q1uliv15i22a80hudn96mg07 (28.09.2020)
- Leon OLL, Pacheco JMS. Effects of Lead on Reproductive Health. *Rijeka: InTech*; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91992>
- Debnath B, Singh WS, Mann K, et al. Sources and Toxicological Effects of Lead on Human Health. *Indian J Med Spec*. 2019; 10(2): 66. https://doi.org/10.4103/INJMS.INJMS_30_18
- Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, et al. Correlation between lead and cadmium concentration and semen quality. *First Int J Androl*. 2015; 47(8): 887–891. <https://doi.org/10.1111/and.12342>
- Sukhn C, Awwad J, Ghantous A, et al. Associations of semen quality with non-essential heavy metals in blood and seminal fluid: data from the Environment and Male Infertility (EMI) study in Lebanon. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(9): 1691–1701. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1236-z>
- Claman P. Men at Risk: Occupation and Male Infertility. *Sexuality, Reproduction and Menopause*. 2004; 2(1): 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.sram.2004.02.005>
- Rice KM, Walker EM Jr, Wu M, et al. Environmental Mercury and Its Toxic Effects. *J Prev Med Public Health*. 2014; 47(2): 74–83. <https://doi.org/10.3961/jpmph.2014.47.2.74>
- Gworek B, editor. *Rtęć w organizmach*. Warszawa: Instytut Ochrony Środowiska – Państwowy Instytut Badawczy – Dział Wydawnictw; 2013.
- Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, et al. Wpływ związków rtęci na organizm człowieka. *Farm Współ*. 2016; 9: 210–216. URL: https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2017/07/Farmacja_4_07.pdf (27.09.2020).
- Mocevic E, Specht IO, Marott JL, et al. Environmental mercury exposure, semen quality and reproductive hormones in Greenlandic Inuit and European men: a cross-sectional study. *Asian J Androl*. 2013; 15(1): 97–104. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.121>
- Bjørklund G, Chirumbolo S, Dadar M, et al. Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019; 125(4): 317–327. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13264>
- Pasternak-Winiarska A. Wybrane czynniki środowiskowe a ryzyko niepłodności mężczyzn. *Kosmos – Probl N Biol*. 2019; 68(2): 239–247. https://doi.org/10.36921/kos.2019_2540
- Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010; 56: 147–167. <https://doi.org/10.3109/19396360903582216>
- Mínguez-Alarcón L, Afeiche MC, Williams PL, et al. Hair mercury (Hg) levels, fish consumption and semen parameters among men attending a fertility center. *Int J Hyg Environ Health*. 2018; 221(2): 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.014>
- Grotowska M, Janda K, Jakubczyk K. Wpływ pestycydów na zdrowie człowieka. *Pomeranian J Life Sci*. 2018; 64(2): 42–50. <https://doi.org/10.21164/pomjlfesci.403>
- Carles C, Bouvier G, Lebaillly P, et al. Use of job-exposure matrices to estimate occupational exposure to pesticides: A review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017; 27(2): 125–140. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.25>
- DzU 2009 nr 14 poz. 76. Konwencja Sztokholmska w sprawie trwałych zanieczyszczeń organicznych, sporządzona w Sztokholmie dnia 22 maja 2001 r.
- Witczak A, Pohoryło A. Ocena zanieczyszczenia żywności pestycydami fosforoorganicznymi a ryzyko zdrowotne konsumentów. *Kosmos. Probl N Biol*. 2016; 4: 503–512. URL: <http://kosmos.icm.edu.pl/PDF/2016/503.pdf> (28.09.2020)
- Kowalska G, Kowalski R. Pestycydy – zakres i ryzyko stosowania, korzyści i zagrożenia. *Praca przeglądowa. Ann Hort*. 2019; 29(2): 5–25. <https://doi.org/10.24326/ah.2019.2.1>
- Roszkó MŁ, Kamińska M, Szymczyk K, et al. Endocrine disrupting potency of organic pollutant mixtures isolated from commercial fish oil evaluated in yeast-based bioassays. *PLoS One*. 2018 May; 13(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197907>
- Song Q, Zhanga Y, Yan L, et al. Risk assessment of the endocrine-disrupting effects of nine chiral pesticides. *J Hazard Mater*. 2017; 338: 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.05.015>
- Yang FW, Zhao GP, Rena FZ, et al. Assessment of the endocrine-disrupting effects of diethyl phosphate, a nonspecific metabolite of organophosphorus pesticides, by in vivo and in silico approaches. *Environ Int*. 2020, February; 135. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105383>

47. Perry MJ, Venners SA, Chen X, et al. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod Toxicol.* 2011; 31(1): 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.08.006>
48. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2015; 72(10): 736–744. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102798>
49. Yu D, Liu X, Liu X, et al. Polychlorinated Dibenzop-p-Dioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Dioxin-Like Polychlorinated Biphenyls in Umbilical Cord Serum from Pregnant Women Living Near a Chemical Plant in Tianjin, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2019, June; 16(12). <https://doi.org/10.3390/ijerph16122178>
50. van den Berg M, Denison MS, Birnbaum LS, et al. Polybrominated Dibenzop-p-Dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls: Inclusion in the Toxicity Equivalency Factor Concept for Dioxin-Like Compounds. *Toxicol Sci.* 2013; 133(2): 197–208. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft070>
51. Cieślak I, Migdał W. Dioksyny, furany i polichlorowane bifenyle – toksyczność i występowanie w środowisku. *Inż Ochr Śr.* 2012; 15(3): 237–247. URL: <http://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element/baztech-19215981-4b37-43bd-96f3-0afd57a8423d> (27.09.2020)
52. World Health Organization. Dioxins and their effects on human health. 2016, Oct. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health> (24.09.2020).
53. Calkosiński I, Rosińczuk-Tonderys J, Bazan J, et al. Influence of dioxin intoxication on the human system and possibilities of limiting its negative effects on the environment and living organisms. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(3): 518–524. <https://doi.org/10.5604/12321966.1120594>
54. Lauretta R, Sansone S, Sansone M, et al. Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 178. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00178>
55. World Health Organization. Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health. Geneva, 2012.
56. Jambor T, Greifova H, Bistakova J, et al. Endocrine Disruptors and Reproductive Health in Males. *Rijeka: InTech;* 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78538>
57. Słowikowska-Hilczur J, Szarras-Czapnik M, Marchlewska K, et al. Zespół dysgenetycznych jąder: patogeneza i konsekwencje kliniczne. *Endokrynol Ped.* 2013; 1(42): 67–76. <https://doi.org/10.18544/EP-01.12.01.1442>
58. Rogala D, Kulik-Kupka K, Spychała A, et al. Bisfenol A – niebezpieczny związek ukryty w tworzywach sztucznych. *Probl Hig Epidemiol.* 2016; 97(3): 213–219. URL: <http://www.phie.pl/pdf/phe-2016/phe-2016-3-213.pdf> (26.09.2020).
59. Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D. Health risk of exposure to bisphenol A (BPA). *Rocz PZH.* 2015; 66(1): 5–11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813067/> (26.09.2020).
60. Rubin BS. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011; 127(1–2): 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>
61. Marcocchia D, Pellegrini M, Fiochetti M, et al. Food components and contaminants as (anti)androgenic molecules. *Genes Nutr.* 2017; 12(6). <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0555-5>
62. Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 132–155. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>
63. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol.* 2010; 30: 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.07.005>
64. Miao M, Zhou X, Li Y, et al. LINE-1 hypomethylation in spermatozoa is associated with Bisphenol A exposure. *Andrology.* 2014; 2(1): 138–144. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00166.x>
65. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Sep; 14(9): 1044. <https://doi.org/10.3390/ijerph14091044>
66. Shen Y, Zheng Y, Jiang J, et al. Higher urinary bisphenol A concentration is associated with unexplained recurrent miscarriage risk: evidence from a case-control study in eastern China. *PLoS One.* 2015 May 26; 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127886>
67. Tse LA, Lee PMY, Ho WM, et al. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environ Int.* 2017; 107: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.06.012>
68. Jeznach-Steinhagen A, Czerwonogrodzka-Senczyna A. Postępowanie dietetyczne jako element leczenia zaburzeń płodności u mężczyzn z obniżoną jakością nasienia. *EOiZPM.* 2013; 9(1): 14–19.
69. World Health Organization. Obesity and overweight. 2020, Apr. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (14.12.2020).
70. Narodowy Fundusz Zdrowia – Departament Analiz i Strategii. Cukier, otyłość – konsekwencje. Podsumowanie. 2018. URL: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/64/mod_resource/content/2/podsumowanie.pdf (14.12.2020)
71. Kostecka M, Bojanowska M. Dieta i styl życia jako czynniki wpływające na płodność. *Kosmos. Probl N Biol.* 2018; 67(2): 425–439. https://doi.org/10.36921/kos.2018_2401
72. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004; 82(4): 863–870. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.056>
73. Havrylyuk A, Chopyak V, Nakonechnyyy A, et al. Nowe aspekty niepłodności partnerskiej: czynnik męski. *Postępy Hig Med Dosw.* 2015; 69: 1228–1238.
74. Bebelska KP, Ehmke Vel Emczyńska E, Gmoch-Gajzlerska E. Otyłość jako czynnik zaburzający procesy rozrodcze. *Nowiny Lekarskie.* 2011; 80(6): 499–507. URL: https://jms.ump.edu.pl/uploads/2011/6/499_6_80_2011.pdf (14.12.2020).
75. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care.* 2007; 30: 911–917. <https://doi.org/10.2337/dc06-1426>
76. Esposito K, Giugliano F, Di PC, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 2978–2984. <https://doi.org/10.1001/jama.291.24.2978>
77. Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of Alcohol on the Endocrine System. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42(3): 593–615. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.008>
78. Czerwińska A, Pawłowski T. Zaburzenia płodności u mężczyzn uzależnionych od alkoholu. *Seksuol Pol.* 2018; 16(2): 61–66.
79. Mońka I, Wiechula D. Znaczenie cynku dla organizmu ludzkiego w aspekcie suplementacji tego pierwiastka. *Ann Acad Med Siles.* (online) 2017; 71: 314–325. URL: <http://psjd.icm.edu.pl/psjd/element/bwmeta1.element/psjd-5950ae75-b0fe-473e-9510-5af3fd369d83> (26.09.2020).
80. Kothari RP, Chaudhari AR. Zinc Levels in Seminal Fluid in Infertile Males and its Relation with Serum Free Testosterone. *J Clin Diagn Res.* 2016 May; 10(5): CC05–CC08. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14393.7723>
81. Pendharkar S, Mattoo SK, Grover S. Sexual dysfunctions in alcohol-dependent men: A study from north India. *Indian J Med Res.* 2016; 144(3): 393–399. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.198681>
82. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril.* 2005; 84(4): 919–924. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.025>
83. Sermondade N, Elloumi H, Berthaut I, et al. Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20(3): 324–327. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.12.003>
84. Vu AT, Taylor KM, Holman MR, et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Mainstream Smoke of Popular U.S. Cigarettes. *Chem Res Toxicol.* 2015; 28(8): 1616–1626. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00190>
85. World Health Organization. WHO study group on tobacco product regulation. WHO Technical Report Series, 1001. Genewa, 2017.
86. Główny Inspektorat Sanitarny. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu. Warszawa, 2019. URL: https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polak%C3%B3w-do-palenia-tytoniu_Raport-Kantar-Public-dla-GIS_2019.pdf (02.12.2020)
87. Ochwanowska E, Stanisławska I, Lyp M, et al. Wpływ dymu tytoniowego na płodność mężczyzn. *Med Śr – Environ Med.* 2017; 20(2): 46–51.
88. Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM, et al. Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod.* 2011; 26(5): 1000–1011. <https://doi.org/10.1093/humrep/der011>
89. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, et al. Lifestyle and semen quality – role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med.* 2014; 60(1): 43–51. <https://doi.org/10.3109/19396368.2013.840687>
90. Shiva M, Gautam AK, Verma Y, et al. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. *Clin Biochem.* 2011; 44: 319–324. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.11.009>
91. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod.* 2007; 22(1): 188–196. <https://doi.org/10.1093/humrep/del364>
92. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, et al. Rekomendacje dotyczące postępowania w męskiej niepłodności. *Post Androl. Online* 2016; 3(2): 17–54. URL: http://www.postepyandrologii.pl/pdf/24-01-2017_06_PAO_Rekomendacje-medyczne_2-2016.pdf (28.09.2020)
93. Maksym RB, Ruta H, Konarski Ł, et al. Znaczenie optymalizacji temperatury jąder dla poprawy płodności męskiej. *Kwart Nauk.* 2019; 3(39): 107–114. <https://doi.org/10.34766/fetr.v3i39.124>