

Prof. dr hab. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności

Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zagrożenia dla męskiej płodności od okresu płodowego do dojrzałości płciowej Disorders of testicular development (gonadal dysgenesis) from fetal life to the adulthood

Abstrakt:

Zaburzenie rozwoju jąder (dysgenезja gonad) w życiu płodowym łączy się z zaburzeniami ich czynności hormonalnej i gametotwórczej w okresie dojrzałości. Brak lub zmniejszenie wydzielania testosteronu przez płodowe komórki Leydiga prowadzi do zaburzeń różnicowania męskich wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych, a także zaburzeń determinacji płci psychicznej. Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antymüllerowskiego (AMH) przez komórki Sertolego łączy się z przetrwaniem przewodów Müllera i obecnością żeńskich wewnętrznych narządów płciowych u osobników z męską płcią genetyczną. Dalszą konsekwencją kliniczną zaburzeń organogenezy jąder jest rozwój hipogonadyzmu hipergonadotropowego w okresie spodziewanego dojrzewania płciowego i brak płodności. Jednak oprócz klasycznej dysgenезji gonad, ujawniającej się odwróceniem cech płciowych, istnieją prawdopodobnie jej niepełne, utajone formy. Nie występują wówczas zaburzenia różnicowania płciowego, ale zaburzenia „łagodniejsze”, takie jak wnetrostwo, obniżona płodność i zwiększone ryzyko zmian nowotworowych wywodzących się z komórek płciowych (ang. *germ cell tumor* – GCT). Wszystkie te zaburzenia mają prawdopodobnie wspólną etiologię, zaproponowano więc, aby stworzyć z nich jeden zespół chorobowy nazywany zespołem dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome* – TDS).

W ostatnich 60. latach obserwuje się postępujące zwiększenie częstości występowania zaburzeń należących do zespołu TDS. Uważa się, że mogą one być spowodowane zanieczyszczeniem środowiska naturalnego na skutek rozwoju współczesnej cywilizacji. Niekorzystny wpływ na męski układ płciowy mają przede wszystkim tzw. ksenoestrogeny. Mają one zróżnicowaną strukturę chemiczną i występują wśród syntetycznych substancji o zastosowaniu przemysłowym, rolniczym i medycznym. Mogą wiązać się z receptorem estrogenowym i naśladować działanie estrogenów, a także mogą działać antyandrogenicznie. Niektóre ksenoestrogeny są akumulowane w sieciach pokarmowych, a przez to stają się potencjalnie szkodliwe nie tylko dla organizmów żyjących obecnie, ale także dla przyszłych pokoleń.

Niemalý udział w zaburzeniu męskiej płodności przypisuje się również czynnikom środowiskowym, takim jak podwyższona temperatura, promieniowanie elektromagnetyczne, przewlekły stres, otyłość, siedzący tryb życia, a także palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu. Konsekwencją działania większości wymienionych czynników jest stres oksydacyjny, który spowodowany jest zachwianiem równowagi między wytwarzaniem tzw. reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*, ROS) a działaniem ochronnego systemu antyoksydacyjnego odpowiedzialnego za ich neutralizowanie i usuwanie. RFT prowadzą do zmniejszenia liczebności plemników, zaburzenia ich czynności, zmniejszenia ruchliwości i nieprawidłowej morfologii oraz uszkodzenia DNA, a ostatecznie

utrudnienia zapłodnienia lub rozwoju zarodka. Większość czynników środowiskowych związanych ze stylem życia jest modyfikowalnych. Poprawę jakości parametrów nasienia i płodności można również w niektórych przypadkach uzyskać stosując substancje o działaniu antyoksydacyjnym.

Słowa kluczowe: jądro, testosteron, estrogeny, dysgenезja gonad, ksenoestrogeny, niepłodność

Abstract

Disorders of testicular development (gonadal dysgenesis) in fetal life are associated with disorders of their hormonal and gametogenic activity in the adulthood. The lack or reduction of testosterone secretion by the fetal Leydig cells lead to disorders in the differentiation of male internal and external genital organs as well as disturbances in the determination of the psychic sex. Abnormal secretion of anti-Müllerian hormone (AMH) by Sertoli cells is associated with the survival of Müllerian ducts and the presence of female internal genitalia in individuals with a male genetic sex. A further clinical consequence of organogenesis disturbances is the development of hypergonadotrophic hypogonadism during the period of expected puberty and lack of fertility. However, in addition to the classic gonadal dysgenesis, which reveals the reverse of sexual characteristics, there are probably its incomplete, latent forms. There are no disorders of sexual differentiation, but "milder" disorders such as cryptorchidism, decreased fertility and increased risk of testicular germ cell tumours (GCT). All of these disorders probably have a common etiology, thus it was proposed to create one clinical syndrome called the testicular dysgenesis syndrome (TDS).

In the last 60 years, there has been a progressive increase in the incidence of disorders belonging to the TDS syndrome. It is believed that they may be caused by pollution of the natural environment as a result of the development of modern civilization. Adverse effects on the male sexual system are primarily caused by the so-called xenoestrogens. They have a variable chemical structure and occur among synthetic substances of industrial, agricultural and medical use. They can bind to the estrogen receptor and mimic the action of estrogens, and can also act as antiandrogens. Some xenoestrogens accumulate in the food network, and thus become potentially harmful not only to living organisms, but also to future generations.

Notable involvement in the male fertility disorder is also attributed to environmental factors such as elevated temperature, electromagnetic radiation, chronic stress, obesity, sedentary lifestyle, as well as smoking and alcohol abuse. The consequence of most of these factors is oxidative stress, which is caused by the imbalance between the production of so-called reactive oxygen species (ROS) and the protective antioxidant system responsible for their neutralization and elimination. ROS leads to a reduction in sperm count, impaired function, decreased motility and abnormal morphology and DNA damage, and ultimately impaired fertilization or embryo development. Most environmental factors associated with lifestyle are modifiable. Improvement in the quality of semen and fertility parameters can also be achieved in some cases by using antioxidant substances.

Key words: testis, testosterone, estrogens, gonadal dysgenesis, xenoestrogens, infertility

Prawidłowa czynność hormonalna płodowych jąder warunkuje organogenezę wewnętrznych i zewnętrznych męskich narządów płciowych. Różnicowanie narządów płciowych w kierunku męskim odbywa się pomiędzy 6 a 20 tygodniem życia płodowego pod wpływem wytwarzanych przez jądra androgenów, a także hormonu antymüllerowskiego (AMH, ang. *antimüllerian hormone*). Testosteron wytwarzany jest przez komórki Leydiga gruczołu śródmiaższowego jąder i stymuluje przekształcanie przewodów śródnerczowych (Wolffa) w wewnętrzne narządy płciowe męskie tj. najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne i brzuszną część gruczołu krokowego. Do

powstania zewnętrznych narządów płciowych męskich z wzgórka płciowego i zatoki moczowo-płciowej niezbędny jest dihydrotestosteron (DHT), 3-krotnie silniejszy androgen powstający z testosteronu przy udziale enzymu 5-alfa reduktazy w tkankach obwodowych. Z kolei AMH wydzielany jest przez komórki Sertolego w kanalikach plemnikotwórczych jąder i wywołuje zanik zawiązków żeńskich wewnętrznych narządów płciowych (przewody przyśródnerczowe - Müllera) u płodów męskich (Kula, Słowikowska-Hilczer, 2003).

Prawdopodobnie testosteron wydzielany przez jądra w okresie okołoporodowym ma znaczenie także dla determinacji rozwoju struktur mózgu odpowiedzialnych za męską identyfikację płciową. Wykazano, że raz wykształcone poczucie przynależności płciowej jest nieodwracalne, a obustronna kastracja w okresie przeddojrzewaniowym nie zmienia wcześniej zdeterminowanego kierunku rozwoju identyfikacji płciowej (tamże).

Brak lub zmniejszenie wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga prowadzi do zaburzeń rozwoju płciowego (ZRP, ang. *disorders of sex development* - DSD). Nieprawidłowe wydzielanie AMH przez komórki Sertolego łączy się z przetrwaniem przewodów Müllera i obecnością żeńskich wewnętrznych narządów płciowych u osobników z męską płcią genetyczną. W przypadku całkowitego braku organogenezy gonad obustronnie obecne są pasma tkanki łącznej włóknistej przypominające zrąb jajnika, ale bez pęcherzyków jajnikowych. Narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne, a także identyfikacja płciowa są tu zwykle typu żeńskiego, gdyż gonada taka nie wydziela testosteronu (Słowikowska-Hilczer i in., 2013)

W przypadku słabego różnicowania gonad w kierunku jąder stwierdza się strukturę gonady męskiej, ale z zaburzeniami rozwoju kanalików plemnikotwórczych. Zaburzenie czynności hormonalnej takich jąder może być różnie nasilone (brak do prawie prawidłowej czynności) i w związku z tym narządy płciowe mogą być żeńskie lub nie w pełni zmaskulinizowane. Płeć psychiczna w takich przypadkach jest trudna do przewidzenia w okresie noworodkowym (tamże).

Różnego stopnia zahamowanie organogenezy gonad nazywa się dysgenezją. Histopatologicznie wyróżnia się trzy typy dysgenezji jąder: 1) czystą lub całkowitą, gdzie zamiast struktur jądra obustronnie stwierdza się pasma łącznotkankowe przypominające zrąb jajnika, 2) mieszaną, gdzie po jednej stronie znajduje się słabo rozwinięta struktura jądra, a po drugiej pasmo łącznotkankowe i 3) częściową, kiedy stwierdza się obustronnie strukturę jądra, jednak z zaburzeniami rozwoju kanalików plemnikotwórczych (Słowikowska-Hilczer i in., 2015). Niepełna organogeneza jąder łączy się z zaburzeniami ich czynności hormonalnej już w życiu płodowym, czego konsekwencją są zaburzenia różnicowania i rozwoju męskich narządów płciowych

oraz zaburzenia determinacji męskiej identyfikacji płciowej (Słowikowska-Hilczer i in., 2000).

Jednak oprócz klasycznej dysgenезji jąder, ujawniającej się m.in. pełnym odwróceniem męskich cech płciowych w kierunku żeńskim (u osób z męską płcią genetyczną), istnieją jej niepełne, utajone formy, przy których nie występują zaburzenia różnicowania płciowego (Wohlfart-Veje i in., 2009). Skakkebaek i in. (2001) stworzyli hipotezę, według której zaburzenia rozwojowe męskiego układu płciowego m.in. wnetrostwo, spodziectwo, a także niepłodność spowodowana uszkodzoną spermatogenezą i nowotwory jąder wywodzące się z komórek płciowych (ang. *germ cell tumours* – GCT), można zaliczyć do jednej grupy, nazwanej zespołem dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome* – TDS). TDS obejmuje nieodwracalne zaburzenia, które wynikają z nieprawidłowego rozwoju jąder w okresie prenatalnym. Charakterystyczną cechą wszystkich zaburzeń zaliczanych do tego zespołu jest zwiększone ryzyko wystąpienia GCT. Różne odmiany TDS łączą podobne zmiany histopatologiczne w strukturze jąder. Kanaliki plemnikotwórcze mają zmniejszoną średnicę i zawierają niedojrzałe komórki Sertolego, czasem same komórki Sertolego (ang. *Sertoli cell only syndrome* – SCOS), ciała hialinowe i zwapnienia oraz komórki wewnątrzkanalikowego raka jądra (*carcinoma in situ* – CIS) (Rajpert-DeMeyts, Hoei-Hansen, 2007). Przestrzenie międzykanalikowe są poszerzone, a komórki Leydiga występują w nadmiernej liczbie. Bardzo rzadko w takich sytuacjach produkowane są w jądrach plemniki (Słowikowska-Hilczer i in., 2017).

Ciężkie postaci TDS (klasyczna forma dysgenезji jąder, której towarzyszą zaburzenia różnicowania narządów płciowych) występują stosunkowo rzadko: 0,77/10 tys. żywych urodzeń/rok w Europie w latach 1980-2017 (EUROCAT, 2017). W Niemczech wady narządów płciowych występują z częstością 2/10 tys. urodzeń/rok. Natomiast łagodne formy TDS są bardziej powszechne np. wnetrostwo – 120-150/10 tys. noworodków płci męskiej/rok, spodziectwo – 7,96/10 tys. noworodków płci męskiej/rok. Tendencje w obniżaniu się liczebności plemników w nasieniu odnotowano w kilku krajach europejskich oraz w USA (Swan i in., 2001).

Obecny stan wiedzy nie pozwala na pełne zrozumienie mechanizmów patogenezy TDS. Szereg badań klinicznych i doświadczalnych potwierdziło, że zaburzenie organogenezy jąder spowodowane różnymi przyczynami prowadzi do upośledzenia czynności komórek Sertolego i Leydiga w okresie płodowym, co z kolei jest przyczyną zaburzeń rozwojowych męskiego układu płciowego (ZRP). Stwierdzono, że procesy różnicowania płodowych komórek Leydiga są regulowane przez komórki Sertolego (Joensen i in., 2008). Zaburzenie interakcji między tymi komórkami może być przyczyną zmniejszonej sekrecji testosteronu przez płodowe

komórki Leydiga, co z kolei może prowadzić do zahamowania proliferacji komórek Sertoliego. Liczba komórek Sertolego zwiększa się w tym samym czasie, kiedy poziomy testosteronu są wysokie, w okresie płodowym i kilka miesięcy po urodzeniu. W jądrach dojrzałych mężczyzn liczba komórek Sertolego jest głównym determinantem odpowiedniej wydajności wytwarzania plemników. Tak więc, obniżenie poziomu testosteronu w dysgenetycznych jądrach płodowych i noworodkowych, prowadzi do zmniejszenia liczby komórek Sertolego, a w konsekwencji do zmniejszenia liczby plemników. Ponadto z powodu nieprawidłowego różnicowania komórek Sertolego nie wytwarzają one czynników parakrynych i hormonów, co w konsekwencji prowadzi do braku stymulacji różnicowania płodowych komórek płciowych (gonocytów) i często do ich przemiany nowotworowej. Androgeny stymulują także ekspresję czynnika *Insl3* (ang. *insulin-like factor 3* - INSL3), który ma istotne znaczenie dla procesu zstępowania jąder.

Klinicznie najważniejszymi objawami ciężkich postaci dysgenезji jąder są: 1) lokalizacja gonad w jamie brzusznej lub kanałach pachwinowych, 2) obojnacze lub żeńskie zewnętrzne narządy płciowe u osobnika z chromosomem Y lub jego częścią w kariotypie, 3) słabo rozwinięte męskie i żeńskie lub tylko żeńskie narządy płciowe wewnętrzne, 4) niskie stężenie testosteronu we krwi i obniżona w stosunku do rówieśników rezerwa wydzielnicza testosteronu w teście z hCG przed i w okresie dojrzewania, 5) podwyższone stężenia LH i FSH już w okresie przeddojrzewaniowym i bardzo wysokie u dorosłych (Słowikowska-Hilczler i in., 2013).

Wady rozwojowe męskiego układu płciowego występują coraz częściej. W Polsce stanowią one ok. 13% wad wrodzonych i zajmują 3. miejsce po wadach układu krążenia i układu kostnego (EUROCAT 2017). Najczęstszą wadą jest spodziectwo (lokalizacja ujścia cewki moczowej przesunięta w kierunku krocza na brzusznej stronie trzonu prącia). Wiele danych wskazuje także na coraz częstsze występowanie wnętrostwa (tamże).

Wzrasta także częstość występowania jawnych GCT w tempie 2-3,5%/rok w krajach skandynawskich i ok. 5%/rok w Polsce i Niemczech. Większe tempo wzrostu częstości zachorowań na te nowotwory występuje u mężczyzn młodych, poniżej 30. roku życia. Najczęściej nowotwory jąder stwierdzane są w Danii (ok. 12 nowych przypadków/100 tys. mężczyzn/rok). Nowotwory jąder są obecnie najczęstszymi nowotworami u młodych mężczyzn rasy białej (Looijenga, 2014).

Tymczasem objawy zaburzonego rozwoju jąder mogą się ujawniać u zdrowych pod innymi względami mężczyzn w trakcie lub po dojrzewaniu płciowym, dlatego te przypadki mogą być niezauważone w okresie dziecięcym. Prawdopodobnie najczęstszym objawem jest uszkodzenie spermatogenezy (azoospermia lub dużego stopnia oligozoospermia <5 mln/ml plemników w

nasieniu) i związana z tym niepłodność. Badania Carlsen i in. (1992) wykazały pogarszające się od ok. 50 lat parametry jakości nasienia. Autorzy przeprowadzili tzw. meta-analizę na podstawie publikacji z lat 1938-1990 dotyczących płodności mężczyzn. Stwierdzili, że liczba plemników w tym okresie stopniowo zmniejszała się ze średnio 113 mln/ml w latach 40. do 66 mln/ml w latach 80. XX wieku. W późniejszych badaniach opisywano także pogorszenie się morfologii (cech budowy) plemników, a także ich ruchliwości. Takiej tendencji nie zaobserwowano jednak w Finlandii, gdzie średnia liczebność plemników w nasieniu wynosi 124 mln/ml i jest największa w Europie. W Danii 20% młodych zdrowych mężczyzn ma koncentrację plemników poniżej 20 mln/ml (dolna granica normy zalecanej przez WHO w 1999 r., według nowszych zaleceń z 2010 r. – 15 mln/ml) i ok. 40% ma mniej plemników niż 40 mln/ml, co uznaje się za granicę, poniżej której stwierdza się liniową zależność między liczebnością plemników i częstością występowania ciąży (Bonde i in., 1998).

Gorszy stan nabłonka plemnikotwórczego wiąże się z innymi parametrami dysgenezy jąder m.in. zmniejszoną średnicą kanalików plemnikotwórczych, pogrubiałą błoną kanalikową, poszerzonymi przestrzeniami międzykanalikowymi, obecnością kanalików z niedojrzałymi komórkami Sertolego (Guminska i in., 2010). W badaniu USG stwierdza się niehomogenną strukturę jąder i liczne mikrozwapnienia. Objętość dysgenetycznych jąder jest zmniejszona (poniżej 12 ml).

Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie przypadki gorszych parametrów nasienia, a przez to obniżonego potencjału płodności, oraz wnętrza i zaburzeń rozwoju męskich narządów płciowych, są konsekwencją zaburzeń rozwoju jąder. Przyczyna męskiej niepłodności może mieć podłoże czysto genetyczne np. mutacje odcinka AZF (ang. *azoospermic factor*) na ramieniu długim chromosomu Y. Nieprawidłowe wyniki badania nasienia mogą być także spowodowane niedrożnością przewodów najądrza lub nasieniowodów, stanem zapalnym w układzie płciowym lub trybem życia. Z kolei zaburzenia zstępowania jąder, czy wady rozwojowe układu płciowego mogą być spowodowane brakiem wrażliwości na androgeny lub niedoborem 5 α -reduktazy. TDS może jednak odgrywać istotną rolę w gwałtownym zwiększaniu się problemów związanych z męskim układem płciowym, czego nie można tłumaczyć jedynie zmianami genetycznymi, a raczej wpływem środowiska (Toppari i in., 2010; Skakkebaek i in., 2016).

W ostatnich 50. latach obserwuje się wzrastającą częstość występowania zaburzeń dotyczących męskiego układu płciowego. Przypuszcza się, że przyczyną tych zaburzeń mogą być zanieczyszczenia środowiska naturalnego przez substancje pochodzenia przemysłowego, zwłaszcza w regionach o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego. Wzrasta liczba dowodów, że może to być problem globalny, chociaż stwierdza się znaczne różnice geograficzne w częstości występowania tych zaburzeń.

Pojawiają się doniesienia opisujące zaburzenia czynności układu płciowego nie tylko u ludzi, ale także w świecie zwierzęcym, włączając ssaki, ptaki, ślimaki, ryby i gady. Nawet niedźwiedzie polarne na Dalekiej Północy mają problemy z rozrodem (Vos i in., 2000).

Wiele badań wykazało związek między częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego a wzmożoną ekspozycją na czynniki środowiskowe o działaniu biologicznym naśladującym estrogeny (tzw. ksenoestrogeny), które mają także działanie antyandrogenne (Słowikowska-Hilczer, 2006). Ksenoestrogeny zalicza się do szerokiej grupy nazywanej w piśmiennictwie angielskim *endocrine disrupting compounds* (EDC) lub *endocrine disruptors* (ED). W nomenklaturze polskiej brakuje dobrego określenia dla EDC, a stosowane czasem sformułowanie "modulatory hormonalne" nie do końca oddaje charakter tych związków, które raczej zaburzają niż modulują gospodarkę hormonalną. Lepszym określeniem wydaje się być termin "pseudohormony".

Pseudohormony, w tym ksenoestrogeny, nie mają jednolitej struktury chemicznej. Do tej grupy zalicza się zarówno związki alifatyczne, jak i aromatyczne, niektóre z nich zawierają w strukturze metale ciężkie lub halogeny. Przynależność poszczególnych związków do pseudohormonów determinowana jest nie przez strukturę chemiczną, ale przez sposób działania na organizmy żywe. Mogą one zaburzać biosyntezę estrogenów i androgenów, zwiększać lub zmniejszać metabolizm hormonów i zmieniać hormonalną homeostazę. Wydaje się, że ich wpływ na męski układ płciowy jest szczególnie niebezpieczny w okresie płodowym. Męski płód wytwarza białka alfa-fetoproteinę (AFP) i globulinę wiążącą steroidy płciowe (ang. *sex hormone binding globulin* – SHBG), które wiążą estrogeny pochodzące od matki. W ten sposób płód jest chroniony przed działaniem matczynych estrogenów. Ksenoestrogeny nie są wiązane przez te białka. Prowadzi to do ekspozycji płodów męskich na estrogeny wpływ czynniki środowiska zewnętrznego (Delbes i in., 2006). Podejrzewa się, że dzięki temu mogą one uczestniczyć w patogenezie TDS oraz patogenezie GCT (Rajpert-DeMeyts, 2006). Podając ksenoestrogen ftalan dibutyli (*dibutyl phthalate* – DBP) stworzono model zwierzęcy naśladujący zmiany, jakie są obserwowane u mężczyzn z TDS (Mylchreest i in., 1998). U 60% noworodków szczura płci męskiej poddanych w okresie płodowym działaniu DBP obserwowano zaburzenia organogenezy jąder, wnetrostwo, spodziectwo i niepłodność. Opisywano zahamowanie wydzielania testosteronu, hiperplazję komórek Leydiga, komórki Leydiga obecne wewnątrz kanalików plemnikotwórczych, występowanie wielojądrzastych gonocytów i kanalików z niedojrzałymi komórkami Sertolego oraz opóźnienie różnicowania komórek okołokanalikowych. Innymi czynnikami, które mogą zaburzać rozwój jąder

w okresie płodowym, są wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, wcześniactwo, palenie papierosów przez matkę w okresie ciąży (Main i in., 2006).

Podsumowując, płodność mężczyzn ulega pogorszeniu, a w związku z tym istnieje pilna potrzeba nadania priorytetu działaniom zapobiegającym niekorzystnym wpływom czynników środowiskowych na męską płodność, szczególnie w wysoko uprzemysłowionych krajach, w których maleje populacja.

Bibliografia:

- Bonde J.P., Ernst E., Jensen T.K. i in. (1998), Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners, *Lancet*, 352, 1172-1177.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N. i in. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Bulletin*, 305, 467-471.
- Delbès G., Levacher C, Habert R. (2006), Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development, *Reproduction*, 132(4), 527-538.
- EUROCAT, 2017. <http://www.eurocat-network.eu/>
- Guminska A., Oszukowska E., Kuzanski W. i in. (2010), Less advanced testicular organogenesis is associated with a higher incidence of germ cell neoplasia, *International Journal of Andrology*, 33, 153-162.
- Joensen U.N., Jorgensen N., Rajpert-DeMeyts E. i in. (2008), Testicular Dysgenesis Syndrome and Leydig cell function. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102, 155-161.
- Kula K., Słowikowska-Hilczer J. (2003), Konsekwencje zaburzeń działania hormonów płciowych w obrębie centralnego układu nerwowego: zmiany behawioralne, anatomiczne i czynnościowe, *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 4, 19-39.
- Looijenga L.H. (2014), Testicular germ cell tumors, *Pediatric Endocrinology Reviews*, Suppl 2, 251-262.
- Main K.M., Jensen R.B., Askund C i in. (2006), Low birth weight and male reproductive function, *Hormone Research*, 65, 116-122.
- Mylchreest E., Cattley R.C., Foster P.M.D. (1998), Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Journal of Toxicological Sciences*, 43, p. 47-60.
- Rajpert-DeMeyts E. (2006), Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Human Reproduction Update*, 12, 303-323.

- Rajpert-DeMeyts E., Høi-Hansen C.E. (2007), From gonocytes to testicular cancer: the role of impaired gonadal development, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1120, 168–180.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-DeMeyts E., Main K.M. (2001), Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction*, 16, 972-978.
- Słowikowska-Hilczer J. (2006), Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *Central European Journal of Medicine*, 3, 205-227.
- Słowikowska-Hilczer J., Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H i in. (2017), Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertility and Sterility*, 108(5), 822-831.
- Słowikowska-Hilczer J., Kula K. (2000), Kliniczne konsekwencje zaburzeń organogenezy jądra i obwodowego działania steroidów płciowych. *End. Diab. Chor. Przem. Mat.*, 6, Supl. 1, 51-56.
- Słowikowska-Hilczer J., Szarras-Czapnik M., Marchlewska K., Filipiak E. (2013), Zespół dysgenetycznych jąder: patogeneza i konsekwencje kliniczne, *Endokrynologia Pediatryczna*, 1(42), 67-76.
- Słowikowska-Hilczer J., Szarras-Czapnik M., Wolski J.K. i in. (2015), The risk of neoplasm associated with dysgenetic testes in prepubertal and pubertal/adult patients, *Folia Histochem Cytobiol.*, 53(3), 218-226.
- Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. (2000), The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives*, 108, 961-966.
- Toppari J., Virtanen H.E., Main K.M., Skakkebaek N.E. (2010), Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): Environmental connection. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88, 910-919.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. i in. (2016), Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility, *Physiological Reviews*, 96(1), 55-97.
- Vos J.G., Dybing E., Greim H.A. i in. (2000), Health effects on endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Critical Reviews in Toxicology*, 30, 71-133.
- Wohlfart-Veje C., Main K.M., Skakkebaek N.E. (2009), Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clinical Endocrinology*, 71, 459-465.