

**Ocena**  
**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek.med. Doroty Zamkowskiej**  
**pt. „Wpływ ekspozycji na parabeny i triklosan na jakość nasienia i stężenie**  
**hormonów płciowych”**

W ostatnich dekadach obserwowane jest sukcesywne pogarszanie się jakości nasienia, wzrastający odsetek par leczących się z powodu niepłodności i wzrost częstości nowotworów jąder. Problemy wywołane obecnością tzw. „czynnika męskiego” dotyczą około 50% par ze zdiagnozowaną niepłodnością. U mężczyzn obserwowane są różnego rodzaju zaburzenia liczby, ruchliwości i budowy plemników prowadzące do obniżenia parametrów nasienia, lecz rzadko będące przyczyną całkowitej niepłodności. Problem niepłodności męskiej jest tym bardziej skomplikowany, że u ponad 60% pacjentów nie udaje się ustalić przyczyny występowania nieprawidłowości nasienia. Wymienia się wiele czynników etiologicznych mogących wpływać na jego jakość, lecz ostatnio wśród najczęściej wymienianych są czynniki związane z rosnącym zanieczyszczeniem środowiska, nie tylko związkami uznawanymi za toksyczne, ale także związkami uznawanymi za nieszkodliwe, powszechnie występującymi w otoczeniu człowieka, których długotrwałe oddziaływanie może jednak przynosić niekorzystne skutki. Do substancji o takim działaniu mogą należeć związki endokrynnie czynne (EDC), w tym występujące w wielu kosmetykach parabeny i triklosan. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na negatywny wpływ ekspozycji na te związki na potencjał reprodukcyjny, natomiast badania w populacji mężczyzn przyniosły jak dotąd sprzeczne wyniki w kontekście wpływu na spermatogenezę i czynność hormonalną jąder. Stało się to podstawą do rozpoczęcia pracy badawczej przez Doktorantkę, a problem, który postanowiła rozwiązać dr Zamkowska jest ze wszech miar współczesny i aktualny.

Przedstawiona do oceny rozprawa zawiera 121 stron tekstu podzielonego na 11 rozdziałów według klasycznego układu, a w tej liczbie 26 tabel i 2 ryciny. Na początku pracy Autorka zamieściła wykaz skrótów usprawniający poruszanie się po tekście. Rozdział 8 i 9 to odpowiednio streszczenia w języku polskim i angielskim. Rozdział 10 stanowi wykaz tabel, rycin i załączników zamieszczonych w dysertacji, znacznie ułatwiający szybki dostęp do interesujących materiałów. Rozdział 11 stanowią załączniki zawierające informację o badaniu i formularz świadomej zgody dla pacjentów, ankiety kwalifikacyjne oceny zagrożeń prokreacyjnych w Polsce, kwestionariusz Cohena, kwestionariusz funkcjonowania rodziny i subiektywnej oceny pracy, użyte w ocenie populacji badanych mężczyzn. Rozprawa została napisana poprawną i przejrzystą polszczyzną dzięki czemu jej lektura nie nastrecza trudności, a drobne błędy edytorskie choć są obecne, to w żadnym stopniu nie ujmują niczego powyższej ocenie. Wykaz piśmiennictwa zawiera 110 odpowiednio dobranych pozycji piśmiennictwa ułożonych w kolejności ich cytowania w tekście. Spośród nich 42 pozycje zostały opublikowane po 2014 roku i w większości dotyczą problematyki jakości nasienia i wpływu czynników chemicznych na spermatogenezę w badaniach zwierzęcych i w populacji mężczyzn.

W rozdziale „Wstęp” Doktorantka zwięźle przedstawia dane dotyczące problemów pogarszającej się jakości nasienia, a następnie przechodzi do szczegółowego omówienia problematyki związków endokrynnie czynnych, zwłaszcza parabenów i triklosanu. W podrozdziałach 1.1.1 i 1.1.2 prezentowane są głównie dane literaturowe dotyczące związków ekspozycji na EDC z funkcją układu rozrodczego męskiego w badaniach na zwierzętach i w badaniach populacji mężczyzn. Sposób opracowania tej części dysertacji świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do rozwiązania problemu badawczego. Kolejne rozdziały „Wstępu” poświęcone zostały funkcjom gonady męskiej oraz sposobom oceny płodności mężczyzn. „Wstęp” nie jest rozwlekły i skupia się na kluczowych dla zrozumienia dalszej

części dysertacji zagadnieniach, co jest jego niewątpliwą zaletą w opinii czytającego. Tym niemniej pozwolę sobie z obowiązku recenzenta na dwie uwagi. Na stronie 11 Doktorantka definiuje niepłodność nieokreśloną (dawniej idiopatyczną) jako niemożność ustalenia etiologii niepłodności u 30% par. Następnie pisze, że problem ten występuje częściej w przypadku niepłodności pochodzenia męskiego. Myli tym samym dwa pojęcia – nieokreślonej niepłodności mającej miejsce gdy pomimo prawidłowych wyników badań diagnostycznych para jest niepłodna z niewiadomych przyczyn, z nieokreśloną niepłodnością męską, której podstawę stanowi ewidentna patologia nasienia, której istoty etiologicznej nie umiemy jednak ustalić. Kolejne zastrzeżenie wiąże się z opisem unaczynienia gonady męskiej na stronie 20. Doktorantka napisała, że jądra unaczynione są przez tętnice jądrowe – prawą odchodzącą od aorty i lewą od tętnicy nerkowej. Nie jest to typowy schemat unaczynienia, gdyż zwykle tętnice jądrowe odchodzą obustronnie od aorty, natomiast prawdą jest, że w zdecydowanej większości przypadków prawa żyła jądrowa uchodzi do żyły głównej dolnej, zaś lewa do unilateralnej żyły nerkowej. Są to drobne zastrzeżenia i nie mają wpływu na merytoryczną wartość pracy.

Cel główny i cele szczegółowe pracy zostały sformułowane precyzyjnie i nie budzą zastrzeżeń. Doktorantka postanowiła ocenić wpływ ekspozycji na parabeny i triklosan na jakość nasienia i stężenie hormonów płciowych u pacjentów z normozoospermią. Celami szczegółowymi były: ocena narażenia grupy badanej na różne odmiany parabenów i triklosan, ocena fizycznych, morfologicznych i kinematycznych parametrów jakości nasienia, ocena struktury chromatyny plemników oraz ocena stężenia hormonów płciowych – FSH, estrogenów i testosteronu w osoczu. Opisane w rozdziale „Materiał i metodyka” badania przeprowadzono w oparciu o prospektywną analizę grupy 344 mężczyzn z normozoospermią diagnozowanych z powodu niepłodności małżeńskiej w Ośrodku Medycynie Wspomaganej Prokreacji Gameta Łódź. Dobór pacjentów do grupy badanej przeprowadzono prawidłowo na podstawie badania nasienia oraz oceny Ankiety Kwalifikacyjnej (załącznik 3). Warto byłoby podkreślić, że pacjenci nie byli narażeni na zwiększone stężenia parabenów i triklosanu zawodowo. Metody oceny parametrów nasienia, analiza komputerowa kinematyki plemników, ocena chromatyny plemnikowej oraz oznaczenia stężeń hormonów w osoczu nie budzą merytorycznych zastrzeżeń, podobnie jak użyte do analizy wyników metody statystyczne. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi.

Wyniki badań przedstawiono na 29 stronach w postaci tekstu, rycin i odpowiadających im tabel z opisami zależności statystycznych. Tabele są czytelne, podobnie jak komentarz, co ułatwia czytającemu interpretację wyników. Udogodnieniem dla czytającego jest również oznaczenie pól tabeli zawierających wyniki statystycznie znamienne innym kolorem. Wyniki są interesujące i stanowią niewątpliwie ważny głos w dyskusji dotyczącej tematu w światowym piśmiennictwie. Pewnym ułatwieniem byłoby zamieszczenie na końcu podrozdziału zawierającego syntetyczne podsumowanie najważniejszych wyników.

Wyniki badań własnych Doktorantka porównuje z danymi z piśmiennictwa w kolejnym rozdziale zatytułowanym „Dyskusja” liczącym 11 stron. Doktor Zamkowska płynnie porusza się w omawianej problematyce, umiejętnie i w sposób krytyczny przedstawiając dane popierające wyniki własne, a także dyskutując z opiniami innych autorów, co stanowi element dojrzałości naukowej Doktorantki. Wnioski w liczbie 6 wynikają z wyników przeprowadzonych badań, choć moim zdaniem wnioski od 2 do 5 stanowią częściową rekapitulację ich wyników. W mojej opinii najważniejszym wnioskiem z pracy jest stwierdzenie dyskretnych zaburzeń jakości nasienia związanych z ekspozycją na powszechnie występujące w naszym otoczeniu parabeny i triklosan u mężczyzn, u których badania diagnostyczne wskazywały na istnienie normozoospermii.

Oceniana rozprawa stanowi samodzielne rozwiązanie problemu badawczego przez lek. med. Dorotę Zamkowską, która wykazała się dobrą znajomością tematu i umiejętnością prowadzenia badań, i jest przygotowana do rozwiązywania kolejnych problemów związanych z tym zagadnieniem. Wspomniane z obowiązku recenzenta drobne uwagi oraz nieścisłości w tekście rozprawy zostały przedyskutowane z Doktorantką i nie wpływają na końcową ocenę wartości pracy. Stwierdzam, że rozprawa odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Doroty Zamkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 22.12.2018.

Prof. dr hab. n. med.  
**JACEK R. WILCZYŃSKI**  
specjalista ginekologii i położnictwa  
specjalista ginekologii onkologicznej  
ZUS 8288719

