

Kraków, 19.11.2018 rok.

Recenzja pracy doktorskiej Doroty Zamkowskiej

„Wpływ ekspozycji na parabeny i triklosan na jakość nasienia i stężenie hormonów płciowych”

Zaburzenia płodności par stanowią nadal aktualny i ważny problem dla współczesnej medycyny rozrodu. Przyjmuje się, że czynnik męski stanowi przyczynę niepłodności u 50 % par. Najlepszym wyznacznikiem męskiej płodności jest ocena jakości nasienia. Istnieje wiele czynników wpływających na jakość nasienia, z których czynniki środowiskowe i styl życia mają największe znaczenie. Do związków mających szkodliwy wpływ na jakość nasienia należą parabeny i triklosan, stosowane powszechnie jako środki konserwujące i antybakteryjne. Parabeny to grupa organicznych związków chemicznych stosowanych jako środki konserwujące w kosmetykach, lekach i żywności. Pod względem chemicznym są estrami kwasu 4-hydroksybenzoesowego (PHBA), różniącymi się grupą funkcyjną. Wykazują działanie grzybobójcze, są aktywne przeciwko drożdżom i pleśniam, jednak odznaczają się niską aktywnością przeciwbakteryjną. Podobne zastosowanie ma triklosan, który jest środkiem grzybobójczym i bakteriostatycznym. Jest używany najczęściej w antybakteryjnych mydłach, dezodorantach, pastach do zębów, kosmetykach, tkaninach antybakteryjnych, plastikach i innych produktach. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że wybór tematu pracy doktorskiej przez lekarz medycyny Dorotę Zamkowską wydaje się być bardzo trafny.

Przedstawiona do recenzji praca lekarz medycyny Doroty Zamkowskiej „Wpływ ekspozycji na parabeny i triklosan na jakość nasienia i stężenie hormonów płciowych” ma typowy układ, charakterystyczny dla pracy doktorskiej i składa się z 11 rozdziałów obejmujących 116 stron. Praca została napisana poprawnie pod względem formalno-językowym oraz stylistycznym. Dobór literatury zarówno we wstępie pracy oraz w dyskusji świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu oraz samodzielności naukowej autorki. Szczególnie dyskusja zasługuje na wyróżnienie, ponieważ autorka w sposób bardzo krytyczny odniosła się do wyników swoich badań w aspekcie prawidłowo dobranego krajowego i zagranicznego piśmiennictwa, co świadczy o umiejętności wykorzystania źródeł. W pracy określono jeden cel główny oraz dwa cele szczegółowe. W ocenie recenzenta wystarczyłby w zupełności jeden cel główny, gdyż cele szczegółowe są jedynie rozwinięciem celu głównego.

Oceniając metodykę, należy stwierdzić, że została ona zaplanowana w sposób prawidłowy. Zarówno zastosowane metody badawcze jak i narzędzia badawcze nie budzą żadnych zastrzeżeń. Projekt badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej działającej przy Instytucie Medycyny Pracy. Badanie ma charakter prospektywny i jest częścią projektu PBZ-MEiN „Epidemiologia zagrożeń prokreacyjnych w Polsce – wielośrodkowe prospektywne badanie kohortowe” wykonanego w latach 2007 – 2012. Do projektu zakwalifikowano wstępnie 580 mężczyzn, jednakże do analizy z przyczyn formalnych pozostało 315 mężczyzn. Analizę nasienia przeprowadzono w oparciu o wartości referencyjne dla 5 centyla i 95 % przedziału ufności dla poszczególnych parametrów nasienia zgodnie z rekomendacjami WHO z 2010 roku. Wyniki zaprezentowano bardzo czytelnie w formie 26 tabel i 2 wykresów. Otrzymane wyniki zostały poddane prawidłowej analizie statystycznej. W rozdziale dotyczącym metodyki autorka powinna szczegółowo przedstawić metody statystyczne, które wykorzystwała analizując uzyskane wyniki. Hipotezy statystyczne weryfikowane były na poziomie istotności statystycznej $p < 0.05$.

Oceniając wyniki należy stwierdzić, że w dostępnym piśmiennictwie ukazało się niewiele publikacji oceniających związek między ekspozycją na parabeny i triklosan a zdrowiem reprodukcyjnym mężczyzn. Narażenie na pięć używanych w przemyśle parabenów (metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, izobutylowy) oceniono w oparciu o analizę moczu pacjentów. Wyniki ich stężeń były różne do tych z dostępnego piśmiennictwa. Należy podkreślić, że przedstawiona do recenzji dysertacja jest pierwszym badaniem, w którym oceniano, aż pięć stosowanych w przemyśle parabenów. Podobnie oceniano stężenia triklosanu w moczu, otrzymując różnice w wynikach w porównaniu do badań innych autorów. Różnice w stężeniu parabenów oraz triklosanu należy tłumaczyć w większej liczebności badanej grupy przez autorkę oraz z faktu, że mają one krótki okres półtrwania. W pracy wykazano, że poszczególne parabeny negatywnie wpływają na: ruchliwość i morfologię plemników, objętość ejakulatu, parametry kinematyczne plemników oraz na odsetek plemników o niedojrzałej chromatynie. Natomiast ekspozycja na triklosan pogarsza morfologię plemników oraz obniża indeks fragmentacji plemników z uszkodzeniami wysokimi. Również są to jedne z pierwszych wyników w dostępnym piśmiennictwie przedmiotu.

Oceniając wpływ parabenów i triklosanu na wybrane parametry układu hormonalnego badanych mężczyzn również otrzymano interesujące wyniki. Wykazano negatywny wpływ butyloparabenu na stężenie testosteronu, natomiast nie stwierdzono wpływu triklosanu na analizowane parametry układu hormonalnego. Należy zgodzić się z autorką dysertacji, że ograniczenia przeprowadzonego badania wynikają z faktu, iż miało ono charakter badania przekrojowego a różnice w metodach badawczych oraz między populacjami wpływają na odmienność wyników i trudność w ich interpretacji. Analizowany temat warty jest przeprowadzenia większych i bardziej wystandaryzowanych badań naukowych. Ponadto w opinii recenzenta świadomość społeczna dotycząca związków endokrynnie czynnych jest bardzo niska, szczególnie w aspekcie ich negatywnego wpływu na płodność. Nie należy zapominać także, że zarówno parabeny i triklosan mają niekorzystny wpływ na przebieg ciąży

i są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju wad wrodzonych. Tym bardziej należy podkreślić, znaczną wartość poznawczą pracy lekarz medycyny Doroty Zamkowskiej.

W pracy, oceniając grupę badaną uwzględniono także liczne czynniki zakłócające (wiek, choroby współistniejące, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, okres abstynencji seksualnej przed badaniem nasienia), których negatywny wpływ na wyniki uwzględniono w analizie statystycznej, co niewątpliwie podniosło wiarygodność przeprowadzonego badania.

Dysertację doktorską kończy 6 wniosków, które w całości wynikają z przeprowadzonego badania i odpowiadają celom pracy. W pracy wykazano istotny negatywny wpływ związków endokrynnie czynnych na parametry nasienia oraz triklosanu na układ endokrynnny męczyzny.

Podsumowując należy stwierdzić, że wysoka wartość naukowa rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Doroty Zamkowskiej „Wpływ ekspozycji na parabeny i triklosan na jakość nasienia i stężenie hormonów płciowych” pozwala wnioskować do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi o dopuszczenie lekarz medycyny Doroty Zamkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Kierownik Kliniki Położnictwa i Perinatologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego



Prof. nadzw. dr hab. med. Hubert Huras