

Wiesława Łysiak-Szydłowska
Prof. dr hab. n. med.
Wydział Nauk o Zdrowiu
Powiślańska Szkoła Wyższa
82-500 Kwidzyn

Gdynia, dn. 31.10. 2018

Ocena

rozprawy doktorskiej **mgr Aleksandry Koniecznej**

pt.: „Ocena potencjalnej roli bisfenolu A w patogenezie zespołu wielotorbielowatości jajników”.

Podstawą rozprawy doktorskiej są 4 publikacje o sumarycznym IF 5.238, punktacja MNiSW 87. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszą autorką i Jej udział, zgodnie z oświadczeniami współautorów, był dominujący.

1. **Konieczna A.**, Rutkowska A., Rachoń D. 2015. „Health risk of exposure to bisphenol A (BPA)” Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, nr 1, 5-11. Punktacja **MNiSW: 14**
2. **Konieczna A.**, Rutkowska A., Szczepańska N., Namieśnik J., Rachoń D. 2018 „Canned food as a source of bisphenol A (BPA) exposure – estimation of consumption among young women from Gdansk, Poland” Medycyna Środowiskowa Environmental Medicine, nr 21, 1-4. Punktacja **MNiSW: 8**
3. Szybiak (**Konieczna**) **A.**, Rutkowska A., Wilczewska K., Wasik A., Namieśnik J., Rachoń D. 2017. „Daily diet containing canned products significantly increases serum concentrations of endocrine disruptor bisphenol A in young women” Polish Archives of Internal Medicine, nr 4, 278-280. **IF: 2.658**; punktacja **MNiSW: 30**
4. **Konieczna A.**, Rachoń D., Owczarek K., Kubica P., Kowalewska A., Kudłak B., Wasik A., Namieśnik J. 2018. „Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome”. Reproductive Toxicology, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.09.000>; **IF: 2.580**; punktacja **MNiSW: 35**

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym nr NKBBN/423/2014.

Praca była finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki grant nr 2014/15/B/00999.

Ostatnie lata cechują się szczególnym zainteresowaniem świata nauki nad wpływem czynników środowiskowych, wynikających z działania człowieka, na jego organizm. Można tu wymienić m.in. ostatnie doniesienia nad wpływem pestycydu „ roundup” na indukcję procesu nowotworowego czy związku między autyzmem a produktami degradacji insektycydu DDT. Żywe zainteresowanie budzi

wśród ekologów, i nie tylko, aspekt zdrowotny powszechnego stosowanie różnego typu tworzyw sztucznych a przede wszystkim ocena ich bezpieczeństwa. Przedstawione do oceny publikacje mgr Aleksandry Koniecznej doskonale wpisują się w powyższy nurt badań. Ich przedmiotem była rola bisfenolu A w patogenezie wielotorbielowatości jajników.

Bisfenol A (BPA) jest związkem powszechnie używanym w produkcji różnego rodzaju tworzyw sztucznych nadający im plastyczność. Jest m. in. składnikiem żywic epoksydowych pokrywających wewnętrzne powierzchnie pojemników do przechowywania żywności; chroni żywność przed kontaktem z metalem ale sam ulega migracji do przechowywanych produktów. Ze względu na swoją strukturę BPA przypomina hormony płciowe i w związku z tym może prowadzić do zaburzeń endokrynych.

Rozprawa doktorska mgr Aleksandry Koniecznej składa się z 4 związanych tematycznie publikacji. Pierwsza z nich ma charakter przeglądu; omówione jest syntetycznie aktualne piśmiennictwo dotyczące ryzyka zdrowotnego ekspozycji na BPA. Związek ten może dostawać się do organizmu drogą pokarmową, wziewną lub transdermalną. Wydalany jest z organizmu drogą nerek w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym. Wyniki badań przedstawionych w tej publikacji sugerują, że BPA wpływa na działanie hormonów płciowych objawiające się zaburzeniami płodności, przedwczesnym dojrzewaniem, pojawianiem się nowotworów hormono-zależnych u kobiet i u mężczyzn. Do tych zaburzeń zalicza się również zespół wielotorbielowatości jajników. Cytowane dane doświadczalne sugerują, że patomechanizm związany jest z przysadkową stymulacją sekrecji FSH i LH.

Ekspozycja na BPA jest powszechna i praktycznie niemożliwa do uniknięcia. To nie tylko spożywcze produkty konserwowane przechowywane w różnych pojemnikach czy środki kosmetyczne ale również soczewki kontaktowe, wypełnienia dentystyczne oraz kurz zawierający drobinki plastiku.

Badania doświadczalne na zwierzętach z kolei wykazały, że ekspozycja na BPA związana jest z wystąpieniem objawów zespołu metabolicznego: otyłości, zaburzeń tolerancji glukozy i profilu lipidowego.

Staranna analiza przedmiotowego piśmiennictwa pozwoliła Doktorantce na sformułowanie własnej hipotezy badawczej jako: **„Ekspozycja kobiet na powszechnie występujący BPA może mieć związek z występowaniem i charakterystyką hormonalną kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS).”**

A jako cele szczegółowe następujące zagadnienia:

1. Oszacowanie stopnia narażenia na BPA związanego ze spożyciem określonych produktów.
2. Ocena czy spożycie puszkowanych produktów prowadzi do wzrostu stężenia BPA w surowicy kobiet
3. Ocena stężenia BPA w surowicy kobiet oraz ich potencjalnego wpływu na profil hormonalny oraz metaboliczny tych kobiet.

W drugiej pracy mgr Konieczna analizowała ryzyko narażenia na BPA na podstawie częstości spożycia produktów o znanej, różnej zawartości tego składnika. Badanie obejmowało 277 kobiet, które wypełniały kwestionariusz żywieniowy sprofilowany względem wielkości spożycia BPA od $<10\text{ng/g}$ do $>100\text{ng/g}$ produktu. W badanej grupie kobiet zaobserwowano regularne spożywanie żywności o niskiej i umiarkowanej zawartości BPA.

W trzeciej pracy przeprowadzono badanie interwencyjne na 20 osobowej grupie kobiet w wieku 20-25 lat. Grupa badana (10 osób) przez okres tygodnia spożywała produkty o znanej zadeklarowanej zawartości BPA a grupa kontrolna pozostawała przez cały czas na diecie nie zawierającej produktów puszkowanych. W „0” (t-1), w dniu 7 (t-2), tydzień po zakończeniu interwencji (t-3) oznaczano stężenie BPA w surowicy. W grupie kontrolnej stężenia BPA utrzymywały się na stałym poziomie przez cały czas eksperymentu natomiast w grupie interwencyjnej stężenie BPA w punkcie t-2, bezpośrednio po zakończeniu specjalnej diety, było 3-krotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej i była to różnica wysoce znamienna ($p < 0.0008$). W punktach t-1 i t-3 nie było znamiennych różnic w stężeniu BPA w obu grupach. Tym samym Doktorantka wykazała, że żywność jest źródłem środowiskowego estrogenu, który może mieć działanie patogenne w wyniku interakcji z endogennymi hormonami.

W czwartej pracy mgr Konieczna badała korelację między profilem hormonalnym/metabolicznym a stężeniem BPA w surowicy kobiet (106 osób) z wielotorbielowatością jajników (PCOS) w porównaniu do grupy kontrolnej (80 osób) w podobnym wieku i BMI. W grupie kobiet z PCOS stwierdzono znamienne wyższy poziom BPA w stosunku do grupy kontrolnej. Poziom BPA dodatnio korelował ze stężeniem testosteronu i indeksem wolnych androgenów. Nie stwierdzono korelacji między BPA a innymi badanymi parametrami antropometrycznymi czy biochemicznymi. Jako wniosek z przeprowadzonych badań mgr Konieczna sugeruje, że stała ekspozycja nawet na niskie stężenia BPA może mieć znaczenie w patogenezie hiperandrogenizmu u kobiet z PCOS.

Metody analityczne. Mgr Konieczna poprawnie dobrała metody analityczne potrzebne Jej w realizacji założonego celu; zwróciła uwagę na konieczną wysoką jakość wykonywanych badań rutynowych ocenianych współczynnikiem zmienności (CV). Doktorantka potrafiła również nawiązać współpracę z Wydziałem Chemii Politechniki Gdańskiej co pozwoliło na wykorzystanie unikalnej techniki tandem mass spect do oceny stężenia BPA w surowicy. Poprawność doboru badań jak i jakość wykonywanych analiz nie budzi zastrzeżeń.

Metody statystyczne zostały dostosowane do potrzeb prowadzonego badania: liczebności grup, ilości badanych parametrów i były oparte na programie Prism 5.0 dla Mac OS X (Graph Pad Software, San Diego, US).

Dyskusja i wnioski znajdują pełne odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach badań.

Uwagi recenzenta:

1. Sformułowanie celu badania p.1 : na żadnym etapie pracy nie zbadano „stopnia ekspozycji” na BPA; nie znajduje to również odzwierciedlenia we wnioskach.
2. Czy zweryfikowano ewentualną migrację BPA z plastikowych pojemników służących do pobierania krwi i wykonywania badań.

Przedstawione uwagi mają charakter dyskusyjny i nie wpływają na bardzo wysoką ocenę wartości rozprawy doktorskiej mgr Koniecznej. Przedstawiła Ona dowodnie, że potrafi jasno sformułować problem badawczy, swobodnie posługuje się piśmiennictwem naukowym, umie dobrać właściwy profil metod analitycznych i co nie mniej ważne, poprawnie opisać badane zjawiska.

Wnioski końcowe.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr ^{ALEKSANDRY} Agnieszki Koniecznej ma wysoką wartość merytoryczną; cechuje ją logiczna i konsekwentna linia rozwojowa. Doktorantka założyła sobie bardzo ambitne cele ale potrafiła je zrealizować. Praca ma nie tylko wartość poznawczą ale niesie w sobie ogromny ładunek o znaczeniu społecznym.

Uważam, że mgr ^{ALEKSANDRA} Agnieszka Konieczna spełnia wszystkie kryteria wymagane do uzyskania stopnia dr nauk o zdrowiu (Ustawa z dn 14.03. 2003) i związku z tym wnioskuję o dopuszczenie mgr ^{ALEKSANDRY} Agnieszki Koniecznej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu GUMed o wyróżnienie powyższej rozprawy **nagrodą naukową** a skłania mnie do tego:

- wybór aktualnego tematu badań o dużej wartości poznawczej
- doskonały dobór metod badawczych
- umiejętność nawiązania współpracy w wielospecjalistycznym zespole
- publikacja wyników badań w czasopismach o dużym znaczeniu międzynarodowym.

M. Jyska