INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
im. Ludwika Hirszfelda
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
LABORATORIUM IMMUNOLOGII ROZRODU
[redacted]

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI FARMACEUTYCZNE
wpł. dnia 30-09-2026
RDN/22150/2026
L. dz. RN-BF/4100.8.2022

Wrocław, 24.09.2026r

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Kamila Rodaka pt.: Ocena zawartości pochodnych kwasu arachidonowego oraz poziomu nasilenia stresu oksydacyjnego w plazmach nasienia mężczyzn o obniżonej płodności" przedstawionej do obrony na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

1. Ocena formalna

   Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska jest oprawionym dokumentem zawierającym kopie 2 współautorskich artykułów oryginalnych i jednej pracy przeglądowej będących podstawą rozprawy, opatrzonych szczegółowym i bardzo starannie przygotowanym autorskim komentarzem i zawierającym uzasadnienie i opis przeprowadzonych doświadczeń i analiz, uzyskanych wyników i wniosków a także wszystkie niezbędne oświadczenia współautorów prac, i podsumowanie dorobku doktoranta. Analiza oświadczeń współautorów wskazuje na kluczowy udział doktoranta w realizacji badań.

   Praca została wykonana w Katedrze Diagnostyki Laboratoryjnej w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod kierunkiem promotora Pani prof. hab. Ewy Marii Kratz i Pani dr Izabeli Kokot, pełniącej funkcję promotora pomocniczego.

   Artykuły stanowiące podstawę pracy w tym:

   1. Rodak K, Kratz EM. PUFAs and Their Derivatives as Emerging Players in Diagnostics and Treatment of Male Fertility Disorders. Pharmaceuticals (Basel). 2023 May 10;16(5):723. doi: 10.3390/ph16050723.
   2. Rodak K, Grajzer M, Kokot I, Faundez R, Gilowska I, Prescha A, Kratz EM. GC-MS/MS analysis of seminal plasma PUFAs in distinct subgroups of infertile men: diagnostic potential and insight into mechanisms of male infertility. Sci Rep. 2025 Oct 3;15(1):34577. doi: 10.1038/s41598-025-18044-4.
   3. Rodak K, Kokot I, Faundez R, Gilowska I, Kratz EM. Biomarkers and Mechanisms of Male Infertility: Evaluation of Antioxidant Enzymes and Arachidonic Acid Derivatives in Seminal Plasma from Fertile and Infertile Men. Antioxidants (Basel). 2025 Dec 7;14(12):1470. doi: 10.3390/antiox14121470.

   zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR, które w roku 2023 dla czasopisma Pharmaceuticals i w roku 2025 dla czasopism Scientific Reports i Antioxidants plasują się w pierwszym kwartylu w rankingu czasopism naukowych SciMago Journal and Country rank w obszarach odpowiednio wielodyscyplinowym, naukach farmaceutycznych i w biochemii klinicznej. Pan mgr Kamil Rodak jest pierwszym autorem i wraz z Panią prof. Ewą Kratz autorem korespondującym we wszystkich trzech pracach.

Edytorskie przygotowanie rozprawy doktorskiej jest bardzo staranne i zasługuje na wyróżnienie.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

W obliczu zapaści demograficznej obserwowanej w Polsce, seminologia i niepłodność mężczyzn stały się obszarami priorytetowymi zarówno w podstawowych badaniach naukowych jak i w badaniach klinicznych, szczególnie obejmujących andrologię i rozród wspomagany.

Realizowana przez mgr Kamila Rodaka praca doktorska bezpośrednio wpisuje się w nurt badań, których wyniki mogą przyczynić się nie tylko do zwiększenia predykcyjności metod diagnostycznych służących ocenie płodności, ale również pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów sterujących rozrodem człowieka.

Niepłodność jest złożonym problemem, w którego rozwiązanie zaangażowani są androlodzy, ginekolodzy, biolodzy medyczni, diagności laboratoryjni, embriolodzy, psychologowie, dietetycy i specjaliści innych obszarów biologii i medycyny. Tak szeroki wachlarz specjalistów angażowanych w opiece nad parami, które nieskutecznie starają się o potomstwo wynika z faktu, że sukces rozrodczy jest zależny od splatających się uwarunkowań genetycznych, funkcjonalnych właściwości biologicznych gamet i organizmu oraz od czynników środowiskowych. Procesy redundancji nie pozwalają na uzależnienie skutecznego rozrodu od jednego czynnika jednak suma podprogowych nieprawidłowości u obu partnerów bardzo często uniemożliwia posiadanie potomstwa.

Podstawowe badanie nasienia jest jednym z elementów rutynowej diagnostyki służącym predykcji posiadania potomstwa. W mniejszym stopniu a szczególnie w przypadku wyników nieznacznie odbiegających od normy wskazuje na niepłodność. Co więcej pewien odsetek niepłodnych mężczyzn charakteryzują prawidłowe parametry nasienia. Dlatego poszukiwanie nowych, nieinwazyjnych metod mogących mieć wpływ funkcjonowanie gamet męskich stale wpisuje się w nowoczesny i aktualny nurt badań andrologicznych. Stąd wynika wartość badań prowadzonych przez mgr Kamila Rodaka i zespół naukowy kierowany przez prof. Ewę Kratz.

Przedmiotem badań tej rozprawy jest powiązanie obecności wielo- nienasyconych kwasów tłuszczowych (Poli-unsaturated fatty acids- PUFA), ich pochodnych oraz enzymów antyoksydacyjnych w plazmie nasienia z parametrami podstawowego badania nasienia i wskazanie w jaki sposób mogą one wpływać na zdolność nasienia do zapłodnienia opisaną tymi parametrami.

Z punktu widzenia diagnostyki niepłodności u mężczyzn, plazma nasienia pozostaje niedocenionym płynem ustrojowym. Rozwój seminologii w ostatnich latach został zdominowany głównie przez przydatność oceny nasienia do zabiegów IVF natomiast w

mniejszym stopniu był podyktowany postępem w klasycznej andrologii. Ponieważ, w procesie zapłodnienia pozaustrojowego wykorzystywane są tylko plemniki, ocena plazmy nasienia (jej zawartość) z reguły w ogóle nie jest brana pod uwagę. Podobnie w dochodzeniu przyczyn niepłodności badanie plazmy nasienie nie jest uwzględniane. Jednak ostatnio embriolodzy, a także lekarze zajmujący się niepłodnością małżeńską coraz częściej wskazują na znacznie obecności plazmy nasienia w drogach rodnych kobiety jako jeden z warunków skutecznej implantacji a jednocześnie androlodzy wskazują na korzyści płynące z oceny zawartości plazmy nasienia w monitorowaniu postępów leczenia andrologicznego w szczególnie w przypadku azoospermii.

Wstępem do badań mgr Kamila Rodaka jest świetnie napisany artykuł przeglądowy w którym autor w sposób wyczerpujący i jednocześnie syntetyczny przedstawił rolę PUFA i ich pochodnych w diagnostyce i leczeniu zaburzeń płodności u mężczyzn. Opracowanie to, chociaż jest artykułem przeglądowym ma charakter wiele cech monografii. Poszczególne podrozdziały obejmujące pochodzenie i fizjologiczną role PUFA w organizmie, poprzez ich udział w kontroli funkcji plemników i płodności, wpływ na jakość nasienia a także skutki ich enzymatycznych i nieenzymatycznych przemian prowadzących do powstawania eikozanoidów i isoprostanoidów i ich wpływ na patogenezę męskiej niepłodności są bogato ilustrowane i opatrzone oryginalnymi komentarzami autorskimi.

Następnie dwie prace oryginalne wskazują biegłość warsztatową autora i wnoszą nowe istotne elementy wiedzy seminologicznej.

W badaniach mgr Kamila Rodaka po raz pierwszy wykazano, że mediany stężenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych były wyższe u mężczyzn, którzy po roku współżycia z tą samą partnerką nie mieli potomstwa w porównaniu do płodnych, którzy mieli potomstwo w ciągu ostatnich trzech lat. Nasienie niepłodnych mężczyzn charakteryzowały zarówno prawidłowe jak i nieprawidłowe parametry nasienia. Kryteria wykluczające w obu grupach mężczyzn obejmowały choroby zakaźne, choroby zapalne, wady wrodzone układu rozrodczego urazy, choroby metaboliczne i onkologiczne co wskazywało na bardzo staranny dobór grup badawczych. Jedynie uwagę zwraca proporcjonalnie mała liczba pacjentów płodnych i brak wyników podstawowej oceny nasienia w tej grupie.

Jedną z najważniejszych obserwacji było stwierdzenie w grupie pacjentów niepłodnych zwiększonego stężenia kwasów nie tylko z grupy omega-6 (o potencjale prozapalnym) ale również omga -3 (o potencjale przeciwzapalnym). W szczególności zaobserwowano wzrost stężenia kwasu linolowego, gamma-linolowego, EPA i DHA. Podobnie zaobserwowano zmniejszenie mediany stosunku stężeń ALA/LA i zwiększenie mediany stosunku stężeń LA/AA, EPA/ALA, EPA/GLA i EPA/A. Wszystkie te obserwacje są przesłanką do wprowadzenia badania zawartości PUFA jako części seminologicznego badania diagnostycznego. Jednak biorąc pod uwagę wynik analizy krzywych ROC, która wskazała

ograniczoną wartość dyskryminacyjna dla wskazanych powyżej parametrów dalsze badania są konieczne szczególnie uwzględniające większą liczbę pacjentów w grupie pacjentów o udowodnionej płodności. Rozszerzenie badań pozwoliłoby na ustalenia wartości referencyjnych. W tym kontekście nie bez znaczenia pozostaje aspekt metodyczny tej pracy. Mgr Kamil Rodak opracował i zoptymalizował protokół ekstrakcji PUFA z plazmy nasienia i po raz pierwszy wykorzystał technikę GC-MS/MS do oznaczania ich stężeń w tym płynie ustrojowym.

Oczywiście pozostaje do rozważenia, biorąc pod uwagę dostępność warsztatu badawczego, wśród których metod oceny nasienia powinna znaleźć się analiza PUFA czy w badaniu rozszerzonym czy wśród tzw. badań zaawansowanych. Niemniej jednak wyniki badań tej dysertacji wskazują jednoznacznie na konieczność włączenia badań plazmy nasienia do repertuaru badań diagnostycznych w kierunku niepłodności mężczyzn.

Szczególną uwagę, zwraca też wynik wskazujący na wzrost stężenia PUFA w plazmie nasienia w przypadkach teratozoospermii w porównaniu z plazmą nasienia pacjentów niepłodnych o różnym typie nieprawidłowości plemników, a także w porównaniu z plazmą nasienia pacjentów o ustalonej płodności. Wynik ten silnie wspiera zasadność morfologicznej oceny nasienia uwzględniając klasyfikacją nieprawidłowości morfologicznych. Wynik ten pośrednio wskazuje na powiązania przede wszystkim spermiogenezy z metabolizmem nienasyconych tłuszczowych i może być wskazówką diagnostyczną i /lub terapeutyczną dla andrologów i urologów.

Jednak, interpretacja uzyskanych wyników dotyczących obecności PUFA u pacjentów niepłodnych nasuwa dodatkowe pytania. Ocena morfologiczna plemników jest jednym z elementów podstawowego badania nasienia. Wg zaleceń WHO w przedstawionej w 2021 r instrukcji wykonywania podstawowego badania nasienia odsetek plemników w nasieniu nie może być niższy niż 4 %, co wskazuje, że 96 % form morfologicznych plemników uznawanych za nieprawidłowe może znajdować się w nasieniu określanym jako prawidłowe. Doktorant w swojej pracy wskazuję, że w przypadku teratozoospermii podwyższona zawartość PUFA w plazmie nasienia może wynikać z większego uwalniania kwasów tłuszczowych z uszkodzonych plemników. Jednak biorąc pod uwagę odsetek plemników prawidłowych w nasieniu w grupie T w porównaniu z nasieniem z grup A i NI i F, wydaje się, że takie dowodzenie wymaga uzupełnienia. Rodzi się bowiem pytanie czy rzeczywiście różnica wynosząca ok 1% pomiędzy grupami plemników prawidłowych w nasieniu i tych o cechach teratozoospermii może wpływać w wyraźny sposób na zawartość uwalnianych PUFA ? i czy postulowane przez Autora wprowadznie parametru koncentracja plemników o nieprawidłowej morfologii jest wystarczająca? W mojej cenie interesującym również byłoby rozważenie skorelowania w przyszłości zawartości PUFA z morfologią plemników w ejakulacie uwzględniając podział na formy morfologicznych plemników a nie tylko opierając się na proporcji plemników prawidłowych i nieprawidłowych.

Z kolei w przypadku azoospermii przedstawiony w pracy wniosek wskazujący, że obniżone stężenie PUFA może wynikać z braku plemników w ejakulacie wydaje się nie uwzględniać innych przyczyn wahań stężenia PUFA w plazmie nasiennia. W tym kontekście nasuwa się pytanie jaki może być udział samej wydzieliny gruczołów dodatkowych i prostaty w kształtowaniu zawartości PUFA w plazmie nasienia. Wydaje się, że kontrola zawartości fruktozy i PSA mogłaby wskazać proporcje udziału wydzieliny tych gruczołów w powiązaniu z liczbą plemników i pośrednio uwzględnić tkankowe pochodzenia PUFA w plazmie nasienia.

W bardzo dobrze napisanej dyskusji autor wskazuje i dyskutuje zmiany w stężeniu PUFA u badanych pacjentów. Dyskusja jest wyczerpująca i wskazuje na bardzo dobrą znajomość przedmiotu.

Druga część badań oryginalnych, jest rozszerzeniem części pierwszej i dotyczy ilościowego oznaczenia zawartości pochodnych kwasu arachidonowego, produktu będącego pochodną kwasu linolowego w plazmie nasienia i stężenia wybranych enzymów antyoksydacyjnych Intencją autora było sprawdzenie w jaki sposób niepłodność męska może zależeć od statusu antyoksydacyjnego plazmy nasienia w powiązaniu z podstawową oceną nasienia i stężeniem PUFA .

Ponieważ, wiele badań zostało wykonanych w tym obszarze, niektóre silnie potwierdzających tezę o powiązaniu statusu redoks i aktywności enzymów antyoksydacyjnych z niektórymi parametrami podstawowego badania nasienia rodzi się pytanie o kryteria doboru ocenianych związków, które miały służyć potwierdzeniu lub zaprzeczeniu hipotezy o zasadności ich doboru jako biomarkerów męskiej niepłodności W badaniach określano stężenie enzymów należących do grupy enzymów antyoksydacyjnych SOD1, GPX1, NOS1 a także stężenie pochodnych kwasu arachidonowego: PGE, 6-ketoPGF1alpha, F2izoprostanu. Prawdopodobnie dobór tych parametrów nie był przypadkowy jednak nasuwa się pytanie co było kluczem do wyboru np. PGE a nie samego kwasu AA lub braku oceny stężenia katalazy?

W tej pracy na podkreślenie zasługuje, stosunkowo liczna grupa pacjentów niepłodnych, co jest rzadkością w pracach nad wpływem stresu oksydacyjnego na płodność u mężczyzn . Z drugiej strony mała liczba pacjentów płodnych i brak wyników podstawowej oceny ich nasienia jest pewnym mankamentem tej pracy i może wpływać na wynik. Ten ostatni warunek jest zauważony wskazywany przez autora jako ograniczenie badań.

W badaniach nie potwierdzono związku z pomiędzy stężeniami badanych parametrów i stanem płodności mężczyzn a także nie potwierdzono silnego związku pomiędzy stężeniem PUFA i stężeniem eikozanoidów i enzymów antyoksydacyjnych. Wynik ten wpisuje się w ostatnio szeroko dyskutowane zjawisko/okoliczności, w których bardzo dobrze udokumentowany mechanizm biologiczny w tym wypadku szkodliwy wpływ ROS na funkcję plemników nie

znajduje potwierdzenia w badaniach klinicznych a szczególnie widać to w przypadku niepłodności kobiet i mężczyzn.

Naukowcy i klinicyści szukają rozwiązania tego problemu wskazując na konieczność badań kohortowych i wieloośrodkowych, wykorzystujących nowe techniki badawcze a także wskazując na wyniki i skuteczność terapii wynikającej z tych badan np. podaż NASDI u pacjentów z podwyższonym poziomem prostaglandyn.

To, co wyróżnia tę pracę od innych prac z tego obszaru i stanowi jej wartość jest określenie stężeń badanych parametrów w plazmie nasienia mężczyzn płodnych i niepłodnych. Wyniki te mogą być przydatne w metaanalizach dotyczący parametrów charakteryzujących ejakulaty pacjentów z zaburzeniami rozrodu. Badania na dużych populacjach są obecnie tymi, które są podstawą zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych

3. Uwagi końcowe:

Praca wnosi nową wiedzę z zakresu nowoczesnej seminologii. Jest inspiracją do dalszych badań zarówno przesiewowych jak i tych, które służą wyjaśnieniu etipatogenezy niepłodności mężczyzn. Wyrazem dużego doświadczenia naukowego na tym etapie kariery naukowej doktoranta jest świetnie napisane omówienie i streszczenie pracy- starannym językiem w sposób logiczny i jasno wskazujący osiągnięcia cyklu prac. Na uwagę i docenienie zasługuje dotychczasowy ponadprzeciętny dorobek naukowy doktoranta.

Zawarte powyżej uwagi i pytania nie umniejszają wartości merytorycznej pracy. Mam nadzieję, że wyjaśnienie ich przez autora będzie dla Niego pomocą w dalszym planowaniu badań i rozwoju kariery naukowej.

4. Podsumowanie

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Kamila Rodaka pt.: Ocena zawartości pochodnych kwasu arachidonowego oraz poziomu nasilenia stresu oksydacyjnego w plazmach nasienia mężczyzn o obniżonej płodności" przedstawionej do obrony na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu spełnia warunki określone w art.187 ust.1i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U.z 2024 poz.1571 t.j) i zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pani mgr Kamila Rodaka do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora. Jednocześnie zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy.

[redacted]

Podpisane przez: prof. dr hab. Anna Chełmońska-Soyta