



INSTYTUT MEDYCZYNY PRACY IM. PROF. J. NOFERA

91-348 Łódź, ul. Św. Teresy 8
http://www.imp.lodz.pl
tel. + 48 42 631 47 69
fax + 48 42 631 47 64
mail jolantaw@imp.lodz.pl

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
SZIEKANAT WYDZIAŁU LEKARSKIEGO

wpl. dn. 03 MAJ 2015

Łódz. DL/1478/15
Znak sprawy DL-

Łódź, 7 maja 2015

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Walusiak-Skorupa
Kierownik
Kliniki Chorób Zawodowych i Toksykologii

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarza Macieja Cyrana
pt. „Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na metabolizm
lipidów oraz zawartość rtęci w moczu u pracowników zakładów chemicznych
zatrudnionych przy produkcji chloru”**

Wprowadzone w ostatnich latach programy redukcji emisji rtęci sprawiły, że narażenie zawodowe i środowiskowe istotnie zmniejszyło się, niemniej jednak rtęć jest nadal wykorzystywana w niektórych gałęziach przemysłu, wywierając szkodliwy wpływ na zdrowie eksponowanych pracowników.

Doktorant omawia te zagadnienia w bardzo dobrze skonstruowanym, logicznym wstępie, poświęcając wiele uwagi nie tylko efektom zdrowotnym narażenia na rtęć, ale również omówieniu procesów technologicznych, w przebiegu których może dojść do ekspozycji zawodowej. Następnie szczegółowo omawia mechanizm działania rtęci na poziomie komórkowym, w tym jej wpływ na metabolizm lipidów i w ten sposób doprowadzają do przesłanek, które sprawiły, że rozpoczął badanie przeprowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej. Podkreśla, że problem ekspozycji na rtęć nie zniknie całkowicie ze względu na kumulację w środowisku, co stanowi jeden z najistotniejszych problemów toksykologicznych współczesnej Europy.

Celem podjętego przez Doktoranta badania była ocena wpływu modyfikacji diety z zastosowaniem preparatu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na wybrane czynniki



Ośrodek Współpracujący z WHO
Akredytacja Polskiego Centrum Akredytacji

ryzyka sercowo-naczyniowego, a także na zawartość rtęci w moczu u pracowników zawodowo narażonych na działanie par tego metalu.

Przedstawiona rozprawa zawiera łącznie 159 stron maszynopisu (w tym 28 tabel i 51 rycin). Układ pracy jest typowy, o zachowanych proporcjach, składa się ze wstępu, założeń i celów pracy, przedmiotu badań (materiału i metod), a dalej prezentacji wyników, ich dyskusji zakończonej podsumowaniem oraz wniosków. Pracę kończy streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz piśmiennictwa obejmujący 191 pozycji. Piśmiennictwo zostało prawidłowo dobrane i składa się głównie z publikacji anglojęzycznych z ostatnich lat. Do rozprawy dołączono również wzory: zgod na udział w badaniach i na przetwarzanie danych oraz ankiety dla pracowników.

Badaniem objęto ogółem 98 mężczyzn, przy czym grupa badana liczyła 38 mężczyzn zatrudnionych w zakładach chemicznych przy produkcji chloru w narażeniu na pary rtęci, a grupa kontrolna 60 osób zatrudnionych w zakładach chemicznych w warunkach, w których narażenie na rtęć nie występowało.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (decyzja nr KB-125/2013 z dnia 4.04.2012), a wszyscy uczestnicy podpisali formularz świadomej zgody przed włączeniem do badania

Badania przeprowadzono w grupie pracowników narażonych na pary rtęci i w grupie kontrolnej, przed- i po 3-miesięcznej modyfikacji diety polegającej na wprowadzeniu preparatu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. W modelu badawczym zastosowano dwukrotnie 1000 mg oleju rybnego dziennie – preparat Smart OMEGA firmy Galena - z zachowaniem trzymiesięcznej przerwy między suplementacją. W ocenie efektów działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych uwzględniano czynniki zakłócające, takie jak wiek, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu i występowanie chorób przewlekłych. W analizie wyników uwzględniono staż pracy i stopień obciążenia organizmu rtęcią.

Zaplanowano realizację następujących zadań:

- 1) Ocenę obciążenia organizmu rtęcią na podstawie oznaczeń rtęci w moczu;
- 2) Ocenę stopnia wydolności nerek, jako narządu najbardziej wrażliwego na toksyczne działanie rtęci;

- 3) Badanie metabolizmu lipidów na podstawie oznaczeń stężeń cholesterolu całkowitego, jego frakcji i subfrakcji, a także stężenia białka transportującego estry cholesterolu i białka transportującego fosfolipidy;
- 4) Ocenę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: palenia tytoniu i czynników dietetycznych, wartości ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca oraz wskaźnika masy ciała i ich udziału w całkowitym ryzyku sercowo-naczyniowym.

Użyte metody badawcze nie budzą wątpliwości i pozwoliły na pełną realizację założonych celów. Należy podkreślić doskonały dobór grupy kontrolnej, nie różniącej się od grupy badanej z wyjątkiem - będącej przedmiotem badania - ekspozycji na rtęć. Brakuje jedynie krótkiej informacji, czy osoby z grupy kontrolnej były kiedykolwiek w przeszłości narażone na rtęć, co biorąc pod uwagę, że wszyscy pracują w tym samym zakładzie pracy byłoby możliwe.

Celem dokonania analizy statystycznej posłużono się metodami z pakietu Statistica 10.0. W bardzo wyczerpującej analizie statystycznej znalazły się m.in.: test W Shapiro-Wilka, test U Manna-Whitneya (dla porównań pomiędzy grupami – zmienne niezależne), test ANOVA rang Kruskala-Wallisa z testem post hoc (test Dunn) – dla porównania oraz test kolejności par Wilcoxon (dla porównań w grupach – zmienne zależne). Dla zmiennych jakościowych posłużono się tabelami wielodzzielczymi i testem Chi kwadrat. W przypadku rozkładów normalnych zastosowano testy parametryczne MANOVA z testami post hoc (test Tukeya HSD oraz test HSD dla nierównych licznosci). Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo, pozwalając na racjonalne wnioskowanie z danych wyjściowych.

Wyniki badania Doktorant przedstawił bardzo dokładnie, w czytelny sposób, w tabelach, rycinach i tekście posługując się komentarzem opartym na analizie statystycznej.

Dyskusja, podobnie jak wstęp pracy jest bardzo wyczerpująca, przeprowadzona w sposób uporządkowany i logiczny, świadczy o dużej wiedzy Autora i swobodnym poruszaniu się w tematyce badania.

Na podstawie uzyskanych wyników doktorant sformułował następujące wnioski:

1. Największym problemem metabolicznym w populacji pracowników zatrudnionych w narażeniu na pary rtęci jest podwyższone stężenie triglicerydów. Pozostaje ono w związku ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała, paleniem papierosów i narażeniem na pary rtęci;
2. Zmiany w metabolizmie lipidów u pracowników zatrudnionych w narażeniu na pary rtęci, w tym podwyższona aktywność białka transportującego estry cholesterolu i nieco obniżone stężenie cholesterolu we frakcji HDL zwiększają długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe;
3. Stosowanie preparatu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych bogatych w kwasy omega-3 według schematu: 3 miesiące suplementacji - 3 miesiące przerwy - 3 miesiące suplementacji, wykazuje korzystnie działanie na metabolizm lipidów, częściowo poprzez zwiększanie stężenia cynku w surowicy;
4. Do innych korzystnych efektów stosowania preparatu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych należy redukcja czynników ryzyka chorób układu krążenia: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca;
5. Istnieje uzasadnienie do nieprzerwanego, długoterminowego stosowania preparatu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych bogatych w kwasy omega-3 u pracowników zakładów chemicznych;
6. Do najbardziej korzystnych działań preparatu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych należy obniżanie stężenia rtęci w moczu;
7. Określenie mechanizmu działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na całkowite obciążenie organizmu rtęcią wymaga dalszych badań.

Pytania recenzenta dotyczą kwestii diety w obydwu grupach badanych. Czy w czasie badania jego uczestnicy otrzymywali jakieś zalecenia odnośnie sposobu odżywiania – na przykład, by nie zmieniać dotychczasowego? W jaki sposób oceniano, czy dieta jest monotonna/zróżnicowana, z dużą/malą zawartością poszczególnych składników?

Doktorant nie uniknął drobnych błędów literowych i interpunkcyjnych, które nie rzutują jednak, zdaniem recenzenta, na bardzo pozytywną ocenę dysertacji stanowiącą oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Opracowano ją wyjątkowo starannie i atrakcyjnie graficznie, a jej forma nie budzi wątpliwości. Uzyskane wyniki mogą stanowić

istotną przesłankę do dalszych badań, których zakres Doktorant sam określa w ostatnim wniosku, wskazując na potrzebę określenia mechanizmu działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na całkowite obciążenie organizmu rtęcią.

Podjęcie istotnej tematyki badawczej, oryginalność koncepcji, wiedza Doktoranta z dziedziny, którą wykazał we wstępie i dyskusji, doborze literatury oraz wszechstronna umiejętność posługiwania się warsztatem naukowym w pełni upoważniają mnie do stwierdzenia, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia kryteria i warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w obowiązującej Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) i wystąpienia do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Macieja Cyrana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej ze względu na jej oryginalność i wysoki poziom merytoryczny.

M. Plechta *Wolusia Skerpa*
prof. dr hab. n. med. Jolanta Wolusia Skerpa
lekarz chorób wewnętrznych
specjalista medycyny pracy
specjalista toksykologii klinicznej
6622127