



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: martaz@imp.lodz.pl

Łódź, 02 listopada 2016

Dr hab. n. med. Marta Wiszniewska, prof. IMP
Kierownik Oddziału Chorób Zawodowych
Kliniki Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarza Tomasza Pawłowskiego
pt. „Ocena wpływu par rtęci na wartości ciśnienia tętniczego
u pracowników zakładów chemicznych przyjmujących preparat
wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA)”**

Rtęć jest metalem powszechnie występującym w środowisku naturalnym, ma też szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach przemysłu. Mając na uwadze szkodliwe właściwości rtęci i jej związków dla środowiska, organizacje międzynarodowe oraz poszczególne kraje podjęły działania mające na celu ochronę środowiska przed antropogeniczną emisją rtęci oraz ochronę zdrowia człowieka przed szkodliwym działaniem rtęci.

Środowiskowe narażenie na związki rtęci zachodzi głównie drogą pokarmową, zwłaszcza przy stosowaniu diety bogatej w ryby i owoce morza. Innym źródłem narażenia na organiczne związki rtęci były szczepionki, w których stosowano tiomersal jako środek zapobiegający rozwojowi bakterii i grzybów oraz amalgamaty stomatologiczne zawierające 50% rtęci w swoim składzie.

Do ekspozycji zawodowej na rtęć dochodzi między innymi w zakładach produkujących chlor metodą elektrolizy rtęciowej. Pomimo uznanego szkodliwego wpływu rtęci na zdrowie ekspozowanych pracowników, liczba badań klinicznych dotyczących wpływu par rtęci metalicznej na ciśnienie tętnicze jest niewielka. Badanie prezentowane przez Doktoranta zostało przeprowadzone wśród pracowników zatrudnionych w narażeniu na pary rtęci podczas demontażu aparatury i budynków wykorzystywanych wcześniej do produkcji chloru metodą rtęciowej elektrolizy. Badana grupa była więc unikatowa w skali kraju, a oczekiwanym efektem badania była ocena



Ośrodek Współpracujący z WHO
Akredytacja Polskiego Centrum Akredytacji

związku między narażeniem na rtęć elementarną i wartościami ciśnienia tętniczego. Należy zwrócić uwagę, że praca dotyczy ważnego problemu zarówno w toksykologii, jak i medycynie pracy.

Cel podjętego przez Doktoranta badania - ocena wpływu par rtęci na ciśnienie tętnicze u pracowników zakładów chemicznych zatrudnionych w narażeniu na rtęć oraz próba określenia mechanizmu ewentualnych zmian w układzie naczyniowym indukowanych przez pary rtęci - należy uznać za istotny, oryginalny i interesujący.

Cel pracy został zrealizowany poprzez porównanie parametrów czynnościowych układu krążenia (ciśnienia tętniczego, ciśnienia tętna, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca i zapisu 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego w wybranej grupie osób), wskaźnika kostka-ramię, wskaźników lipidowych i stężeń substancji wazoaktywnych oznaczonych w grupach pracowników zatrudnionych w narażeniu na pary rtęci w odniesieniu do grupy pracowników nienarażonych zawodowo na rtęć. Kolejnym celem była ocena wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na wartości ciśnienia tętniczego u pracowników narażonych na działanie par rtęci metalicznej. Oceniano także wpływ suplementacji preparatem PUFAs na metabolizm lipidów i stężenie substancji wazoaktywnych w surowicy, przydatność PUFAs w modyfikowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływ PUFAs na całkowite obciążenie organizmu rtęcią, określane na podstawie stężenia rtęci w moczu.

Przedstawiona rozprawa zawiera łącznie 130 stron maszynopisu (w tym 39 tabel i 25 rycin). Układ pracy jest typowy, o zachowanych proporcjach, składa się ze wstępu, uzasadnienia i celu badań, przedmiotu badań (materiału i metod), a dalej prezentacji wyników, ich omówienia, dyskusji oraz wniosków. Pracę kończy streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz piśmiennictwa obejmujący 159 pozycji. Piśmiennictwo zostało prawidłowo dobrane i składa się głównie z publikacji anglojęzycznych z ostatnich lat. Do rozprawy dołączono również wzory: zgód na udział w badaniach i na przetwarzanie danych oraz ankiety dla pracowników, formularz badania ciśnienia tętniczego i wskaźnika kostka-ramię (ABI) oraz skrócony wydruk badania ABPM u pracowników z badanych grup.

Wstęp, napisany w oparciu o bogate i poprawnie dobrane piśmiennictwo, pozwalające na usystematyzowanie faktów dotyczących zagadnień będących przedmiotem rozprawy, logicznie wprowadza czytelnika w jasno sprecyzowany cel pracy.

Badanie przeprowadzono u 99 mężczyzn, pracowników zakładów chemicznych produkujących chlor. Wśród nich było 63 mężczyzn narażonych zawodowo na pary rtęci elementarnej zatrudnionych przy niszczeniu hal elektrolizerów i demontażu aparatury służącej do wytwarzania chloru metodą rtęciowej elektrolizy, podzielonych na dwie grupy zależnie od stężenia rtęci w moczu. Grupę kontrolną stanowiło 36 pracowników tych samych zakładów chemicznych, nienarażonych zawodowo na rtęć, ze stężeniem rtęci w moczu bliskim narażeniu środowiskowemu.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu - decyzja nr KB 133/2015 z 26 marca 2015 roku, a wszyscy uczestnicy podpisali formularz świadomej zgody przed włączeniem do badania.

Badanie przeprowadzono w dwóch etapach: przed- i po sześciu miesiącach stosowania preparatu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. W obu etapach badaniach przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, pomiar ciśnienia tętniczego i wskaźnika kostka-ramię (ABI), oraz wykonano elektrokardiogram, badania toksykologiczne i biochemiczne.

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.

Celem dokonania analizy statystycznej posłużono się metodami z pakietu statystycznego Statistica 12.0. Do badania normalności rozkładów zmiennych stosowano test W Shapiro-Wilka. Zastosowano odpowiednio: test U Manna-Whitneya (dla porównań pomiędzy grupami zmiennych niezależnych), test ANOVA rang Kruskala-Wallisa z testem post hoc (test Dunn) – dla porównania w więcej niż dwóch grupach istotności poziomu cech oraz test kolejności par Wilcoxon (dla porównań w grupach zmiennych zależnych). Dla zmiennych jakościowych posłużono się tabelami wielodzzielczymi i testem Chi kwadrat. W przypadku rozkładów normalnych zastosowano testy parametryczne ANOVA z testami post hoc (testem Tukeya, testem NIR dla nierównych licznosci). Korelacje liniowe oceniano na podstawie analizy porządku rang Spearmana. 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. Stwierdził m.in. występowanie związku pomiędzy zwiększonym stężeniem rtęci w moczu i podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, najwyższe wartości ciśnienia skurczowego (SBP) występowały w grupie pracowników najbardziej narażonych na pary rtęci, niższe w grupie o niższych wartościach Hg-U i najniższe w grupie kontrolnej. Autor zaobserwował również najwyższe wartości ciśnienia tętna (PP), najwyższe stężenia endoteliny 1 i najmniejsze tlenku azotu (NO) w grupie pracowników o niższych wartościach Hg-U. W przeprowadzonych analizach statystycznych wykazał dodatnią korelację liniową pomiędzy stężeniem rtęci w moczu i ET-1 w surowicy, ujemną między Hg-U i ABI oraz ujemną pomiędzy stężeniem symetrycznej dimetyloargininy (SDMA) w surowicy, a wartościami średniego ciśnienia tętniczego (MAP). Autor zaobserwował również u pracowników zatrudnionych w narażeniu na pary rtęci, po 6 miesiącach stosowania preparatu PUFAs, istotny wzrost SBP i ciśnienia rozkurczowego (DBP), podczas gdy w grupie kontrolnej podwyższeniu uległo tylko SBP. Związek pomiędzy stosowaniem PUFAs i wzrostem SBP potwierdził modelem regresji logistycznej wieloczynnikowej. W badaniu autor wykazał niepełne działanie antylipemiczne PUFAs i wzrost stężenia potasu

u pracowników narażonych na pary rtęci, co może sugerować wczesny etap upośledzenia funkcji nerek. Co więcej w grupach narażonych na rtęć, po półrocznym stosowaniu PUFAs, zaobserwował istotny spadek stężenia rtęci w moczu.

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. Narażenie na pary rtęci, niezależnie od czynników zakłócających, takich jak wiek, BMI, lipidogram, używki, jest związane z występowaniem podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego;
2. Wzrost ciśnienia tętniczego jest związany ze wzrostem syntezy i/lub uwalniania śródbłonkowych czynników wazoaktywnych, szczególnie endoteliny 1;
3. Zmiany SDMA, czułego biomarkera upośledzenia funkcji nerek, mogą wskazywać na nerkowo-pochodne tło nadciśnienia tętniczego u pracowników zatrudnionych w narażeniu na pary rtęci;
4. U pracowników zawodowo narażonych na pary rtęci preparat wielonienasyconych kwasów tłuszczowych działa mniej korzystnie na lipidogram surowicy niż u pracowników nienarażonych na rtęć;
5. Obniżenie po 6 miesiącach suplementacji preparatem PUFAs obciążenia organizmu rtęcią jest obserwacją wymagającą kolejnych badań i wyjaśnienia mechanizmów zachodzących zmian.

Pytanie recenzenta dotyczy kontroli wartości ciśnienia tętniczego u pracowników z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym (13% grupy). Czy w badanej grupie znajdowały się osoby, które nie przyjmowały regularnie leków na nadciśnienie tętnicze i czy miało to wpływ na przeprowadzone analizy? Czy w drugim etapie badania rozpoznano nowe przypadki nadciśnienia tętniczego?

Jedynie uwagi krytyczne recenzenta to:

- Wykaz skrótów powinien raczej znajdować się na początku pracy, byłoby to wygodniejsze dla czytelnika.
- W Tabeli 11 na stronie 44 w grupie 'pracownicy z liczbą plomb amalgamatowych >5 (liczba osób i % badanych)' ogółem powinno być 5 osób (5%).

Uwagi te 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. Wyniki dociekań doktoranta mogą stanowić istotną przesłankę do dalszych badań nad skutkami działania rtęci.

Podjęcie istotnej tematyki badawczej, oryginalność koncepcji, nakład pracy wykonanej przez Doktoranta, Jego wiedza 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 warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy 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 Tomasza Pawłowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

Marta Wiszniewska

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
specjalista medycyny pracy
3 4 5 1 2 5 5