

Prof. dr hab. Urszula Godula-Stuglik
Katedra i Klinika Intensywnej Terapii
i Patologii Noworodka w Zabrze

Zabrze, 09.02.2015

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Iwony Kozikowskiej pt: Kumulacja pierwiastków biogenych i metali ciężkich w ludzkim łożysku, wodach płodowych, pępowinie oraz krwi pępowinowej noworodków”.

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Geograficzno-Biologicznego Uniwersytetu Pedagogicznego im. Komisji Edukacji Narodowej w Krakowie z dnia 28.01.2015 o powołaniu mnie na recenzenta w/w pracy, mam zaszczyt przedstawić następującą opinię.

Mgr Iwona Kozikowska podjęła się opracowania zagadnienia z trudnej, aczkolwiek bardzo ciekawej dziedziny, jaką jest toksykologia metali, w tym pierwiastków biogenych i ksenobiotycznych w ludzkich tkankach. Przedstawiona do oceny praca jest jedną z nielicznych dostępnych w piśmiennictwie, w której w sposób nowoczesny i wszechstronny przeprowadzona została analiza związku między wiekiem kobiety, wiekiem ciążowym i wybranymi parametrami demograficznymi noworodka a kumulacją aż 8 pierwiastków w tkankach łożyska ludzkiego, krwi pępowinowej, pępowinie i w płynie owodniowym. Ocenę uzupełniono weryfikacją hipotezy dotyczącej współzależności między zawartościami pierwiastków biogenych a zawartością metali ciężkich w ludzkim materiale biologicznym. Wybór tematu badań uważam za bardzo słuszny i aktualny, gdyż nadmiar lub niedobór wielu pierwiastków, niezależnie od szerokości geograficznej, ciągle stanowi wysoki odsetek przyczyn niepowodzeń perinatalnych i zaburzeń rozwojowych dzieci. Stały postęp wiedzy i technik medycznych w położnictwie i neonatologii sprawiają ponadto, że dzięki ich zastosowaniu zostaje utrzymanych przy życiu wiele noworodków urodzonych przedwcześnie z małą masą ciała. Ich ekspozycja, jeszcze w życiu wewnątrzmacicznym, na metale ciężkie lub narażenie na deficyty pierwiastków biogenych zagraża uszkodzeniem narządów ważnych dla życia i rozwojem ciężkiej patologii, głównie układu oddechowego i narządu wzroku.

Konstrukcja pracy doktorskiej wykonanej pod kierownictwem prof. Roberta Stawarza jest prawidłowa, zgodna z powszechnie przyjętym sposobem przygotowywania tego rodzaju prac. Proporcje między poszczególnymi rozdziałami zachowane zostały w odpowiedni sposób. W „Spisie treści” poprzedzającym tekst pracy, brakuje nazwy rozdziału „Materiał i metody”, jest jedynie wyszczególnienie pod „Celem pracy” podtytułów metod badawczych. Należy zwrócić uwagę, że na zakończenie pracy Doktorantka podała spis skrótów stosowanych w pracy, spis tabel i wykresów, zaś streszczenie przedstawione jest w języku polskim i angielskim. Cennym uzupełnieniem pracy jest

odrębny aneks zawierający poszczególne wyniki oznaczeń 7 pierwiastków w łożysku, pępowinie i krwi pępowinowej oraz rtęci we wszystkich czterech materiałach biologicznych.

Praca doktorska liczy 146 stron wydruku komputerowego, w tym 34 strony aneksu. Rozprawa składa się z 5 głównych rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki i dyskusja. W kolejnych rozdziałach autorka zawarła wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo jest właściwie dobrane, ułożone w porządku alfabetycznym, obejmuje aż 192 pozycje, z których 28% stanowią publikacje z ostatnich 10 lat. Na 192 pozycje piśmiennictwa, 15 prac jest polskich autorów. Pozycja autorów Klawe i Grad z 2010 roku (str.97) nie ma podanego tytułu czasopisma.

W części wstępnej pracy Doktorantka interesująco i obiektywnie, a zarazem wyczerpująco omówiła funkcję łożyska jako bariery i środka transportu oraz czynniki endo- i egzogenne rozwoju człowieka, podkreślając konsekwencje prenatalnej ekspozycji na różne pierwiastki oraz wzajemne zależności między nimi. Szczególną uwagę zwróciła na małą urodzeniową masę ciała oraz na negatywne skutki dla zdrowia matki i dziecka, jakie wywierają metale ciężkie (w tym ołów, metylortęć i kadm). W tym rozdziale, Doktorantka cytuje i omawia publikacje na ten temat powstrzymując się od własnych komentarzy, do których powróci w dyskusji.

W celu pracy Doktorantka postawiła sobie dwie główne hipotezy badawcze, które zaplanowała zweryfikować 9 szczegółowymi hipotezami pomocniczymi. Metody badawcze służące do realizacji założonego celu są dobrane starannie i co należy podkreślić nowoczesne (badanie metodą płomieniowej atomowej spektrometrii absorpcyjnej). Liczebność grup jest wystarczająco reprezentatywna. W rozdziale „Materiał i metody” (na str. 16) użycie określenia „noworodki hypotroficzne i noworodki eutroficzne” nie jest poprawne i należy ją usunąć. Noworodki z niską masą urodzeniową ciała, czyli $\leq 2500\text{g}$, w większości przypadków rodzą się przedwcześnie i mają adekwatną masę ciała do swojego wieku ciążowego, czyli są eutroficznymi wcześniakami, a nie hypotrofikami. Ponadto w pracy nie podano (poza masą ciała), zresztą całkowicie słusznie, kryteriów oceny dojrzałości ciążowej noworodka. Dla potrzeb niniejszych badań wystarczający jest jeden podział noworodków: według ich urodzeniowej masy ciała. Analiza statystyczna nie budzi zastrzeżeń, gdyż posłużono się metodami powszechnie stosowanymi w tego rodzaju badaniach. Wyniki badań są poprawnie opracowane statystycznie oraz przedstawione w sposób czytelny i przejrzysty w tekście pracy, w 29 tabelach i na 37 wykresach. Należy podkreślić dokładność i wzorowy charakter dokumentacyjny, świadczący o dużej pracowitości Doktorantki, która przebadala aż 8 pierwiastków w 4 materiałach biologicznych i praktycznie w 6 podgrupach badanych, uwzględniając wiek matki, wiek ciążowy i urodzeniową masę ciała noworodka.

Doktorantka w opracowanym przez siebie materiale ustaliła, że w krwi pępowinowej jest wysokie stężenie rtęci, a tkanka pępowiny i łożysko stanowią barierę chroniącą płód przed nadmiarem

pierwiastków. Dowiodła również, że w łożyskach kobiet występuje trzykrotnie większe stężenie wapnia niż dotychczas stwierdzano, w tym u młodszych kobiet jest ono wyższe (podobnie jak kadmu) niż u kobiet dojrzałych. Doktorantka wykazała również, że wiek kobiety nie wpływa na zawartość miedzi, magnezu, żelaza i cynku w badanych tkankach oraz zaobserwowała wzajemne zależności między pierwiastkami biogennymi. Udokumentowała brak wpływu, zarówno masy ciała noworodka jak i jego wieku ciążowego, na gromadzenie kadmu, ołowiu i rtęci w badanych tkankach oraz istotny wpływ na wartości magnezu w krwi pępowinowej.

Z cytowanego piśmiennictwa wynika, że Doktorantka zapoznała się szczegółowo z zagadnieniem „kumulacji pierwiastków biogennych i metali ciężkich w ludzkim łożysku, wodach płodowych, pępowinie oraz krwi pępowinowej noworodków”. Świadczy o tym wszechstronnie przeprowadzona dyskusja, w której Doktorantka przytacza wyniki badań autorów zagranicznych i krajowych. W tej części pracy wykazuje dużą dojrzałość i rzeczowość badacza. Ten rozdział potwierdza zdolność Doktorantki do obiektywnej i krytycznej oceny uzyskanych wyników. Wnioski końcowe sformułowane aż w 13 punktach są jasne i znajdują uzasadnienie w wynikach badań. Wskazują, że zamierzenia przedstawione w celu pracy zostały zrealizowane. W mojej ocenie można by, przed publikacją, połączyć drugi wniosek z 12, a także przemyśleć możliwość połączenia informacji z wniosku trzeciego z czwartym i siódmym. Część wniosku trzeciego („niestosowną dietą, używkami lub świadczy o zaburzeniach w funkcjonowaniu przysadczycy”) wydaje się być zbyt śmiałą informacją?, sugestią?, która nie ma odzwierciedlenia w przeprowadzonych badaniach Doktorantki.

Praca mgr Iwony Kozikowskiej stanowi samodzielny dorobek naukowy i wskazuje na umiejętności Doktorantki dostrzegania wieloczynnikowych aspektów kumulacji pierwiastków biogennych i metali ciężkich w ludzkich tkankach. Uważam rozprawę doktorską mgr Kozikowskiej za nowy i cenny wkład do naszej wiedzy perinatologicznej, za pracę oryginalną, stanowiącą istotne wyjaśnienie niewystarczająco dotąd rozpracowanego problemu zawartości pierwiastków w łożysku, pępowinie, wodach płodowych i krwi noworodka. W tym widzę główny element nowości, zarówno w aspekcie poznawczym, jak i praktyczno-klinicznym. W całości oceniam pracę mgr Iwony Kozikowskiej bardzo wysoko i uważam, że całkowicie odpowiada ona warunkom stawianym pracom doktorskim.

Wnioskując o dopuszczenie mgr Iwony Kozikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, pragnę zaproponować wysokiej Radzie Wydziału Geograficzno-Biologicznego Uniwersytetu Pedagogicznego im. Komisji Edukacji Narodowej w Krakowie, nagrodzenie jej wyróżnieniem.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Intensywnej Terapii
i Patologii Noworodka
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Urszula Godula-Stęglik