



Łódź dnia 12 maja.2022

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA W DZIEDZINIE
NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU W DISCYPLINIE
NAUKI O ZDROWIU**

Agnieszki Jankowskiej

**„Wpływ narażenia na ftalany w życiu płodowym i po urodzeniu
na rozwój neurobehawioralny dzieci w wieku wczesnoszkolnym**

zrealizowanej w Instytucie Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera

Zakład Środowiskowych i Zawodowych Zagrożeń Zdrowia

pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Kingi Polańskiej

Przedstawiona mi do recenzji praca na stopień doktora składa się z cyku publikacji obejmującego 4 prace oryginalne opublikowane w recenzowanych czasopismach o łącznym wskaźniku Impact Factor = 22,397 pkt i sumarycznej punktacji MNiSW =480.

Dysertacja zawiera: Cykl publikacji stanowiących treść rozprawy doktorskiej, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Piśmiennictwo, Wykaz prac naukowych doktorantki n=14,

Analizę bibliometryczną dorobku publikacyjnego. W rozdziale Załączniki zamieszczono: publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, oświadczenia współautorów publikacji, oświadczenie promotora, oświadczenie osoby ubiegającej się o stopień doktora, Zgody Komisji Bioetycznej .

Autorka rozprawy podjęła się oceny wpływu narażenia na ftalany w życiu płodowym i po urodzeniu na rozwój neurobehawioralny dzieci w wieku szkolnym.

Ftalany to sole lub estry kwasu ftalowego, które znajdują się w wielu produktach codziennego użytku. Zaburzając gospodarkę hormonalną organizmu oraz wzmagając powstawanie stanów zapalnych, mogą przyczynić się do przedwczesnych zgonów. Mogą zagrażać zarówno zdrowiu dorosłych, jak i dzieci.

Ftalany mają szerokie zastosowanie w przemyśle. Służą głównie jako tzw. plastyfikatory, które poprawiają trwałość tworzyw sztucznych. Wykazano że ftalany mogą znajdować się: w żywności (m.in. w produktach mlecznych, mięsie, rybach, olejach i tłuszczach) i w opakowaniach produktów żywnościowych, w kosmetykach (np. lakiery do włosów, lakiery do paznokci) i produktach do higieny osobistej, w sprzęcie medycznym (np. dreny, wenflony, pojemniki do przechowywania próbek materiału biologicznego), w detergentach i środkach czyszczących, w ubraniach a także w lakierach, farbach, klejach i produktach budowlanych

Obecnie toczy się szeroka dyskusja nad szkodliwością tych związków dla ludzi. Ftalany mają szkodliwy wpływ na zdrowie reprodukcyjne i układ hormonalny. Wskazują na to badania epidemiologiczne i związek z: zaburzeniami neurologicznymi jak zaburzenia zachowania czy opóźnienia językowe, otyłością, cukrzycą, nieprawidłowym rozwojem narządów rozrodczych chłopców (np. mogą powodować spodziectwo) oraz wczesnym początkiem dojrzewania dziewcząt., być może także z osłabieniem odporności

poszczepiennej. Najmłodsze dzieci są szczególnie podatne na ich działanie ze względu na większą ekspozycję w stosunku do masy ciała niż u osób dorosłych. Ftalany zostały również powiązane ze zmianami w produkcji hormonów tarczycy, które mają kluczowe znaczenie dla prawidłowego wzrostu, rozwoju mózgu i metabolizmu. Ponadto potwierdzono korelację pomiędzy prekonceptyjną ekspozycją matek na ftalany a ryzykiem porodu przedwczesnego.

Te niepokojące doniesienia są podstawą do tworzenia regulacji stosowania ftalanów. Komisja Europejska zdecydowała o ograniczeniu stosowania ftalanów w produktach konsumenckich (dyrektywa 2005/84/WE), w tym od 2017 roku:

- DBP – ftalanu dibutyłu,
- BBP –ftalanu benzylu butyłu,
- DEHP – ftalanu di 2-etyloheksylu,
- DIBP – ftalanu diizobutyłu.

Obecnie środowisko naukowe szeroko eksploruje problematykę związaną ze stosowaniem ftalanów, tylko w latach 2020 i 2021 pojawiało się powyżej 1000 publikacji rocznie o tej tematyce. Wiedza o chemicznych zagrożeniach środowiskowych powinna być podstawą do modyfikacji i racjonalizowania zachowań, tak aby zmniejszyć efekty ekspozycji. Jest także ważnym elementem promocji zdrowia w dziedzinie na ogół niestety mało znanej społeczeństwu i lekarzom, jednak o zwiększającym się znaczeniu we współczesnym świecie. Tak więc wybór tematyki badań celem oceny pełnego spektrum ekspozycji dzieci w Polsce na ftalany (11 różnych związków) i analiza wpływu tej ekspozycji na rozwój neurobehawioralny dzieci w wieku 7 lat jest jak najbardziej uzasadniony.

Przeprowadzone analizy oparto o dane pochodzące z Polskiej Kohorty Matka-Dziecko (REPRO_PL). Kohorta utworzona została w 2007 roku w celu oceny wpływu czynników środowiskowych i związanych ze stylem życia na przebieg i wynik ciąży oraz zdrowie i

rozwój neurobehawioralny dzieci. Do badania kwalifikowano pacjentki do 12 tygodnia ciąży pojedynczej niezagrożonej poronieniem i nie pochodzącej z zapłodnienia z wykorzystaniem technik ART. Z badania wykluczono pacjentki z określonymi w protokole chorobami przewlekłymi. Badanie uzyskało zgodę komisji Bioetycznej Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi. Analizy przedstawione w rozprawie doktorskiej obejmują subpopulację kohorty badania REPRO-PL. W ten sposób prezentowane w publikacjach dane pochodzą ze: 150 próbek pobranych w okresie prenatalnym w III trymestrze ciąży, 148 próbek pobranych od dzieci w wieku 2 lat i 250 próbek pobranych od dzieci w wieku 7 lat.

W I publikacji doktorantka podjęła się oceny narażenia na 11 ftalanów i wybranych czynników socjoekonomicznych determinujących narażenie dzieci w wieku 7 lat. W tym celu w próbkach moczu dzieci w wieku 7 lat oceniano 21 metabolitów 11 ftalanów w tym 7 ftalanów o niskiej masie cząsteczkowej (LMW) i 4 ftalany o wysokiej masie cząsteczkowej (HMW). Analizę ilościową przeprowadzono metodą HPLC na Uniwersytecie w Bochum. Najwyższe stężenia odnotowano dla: sumy metabolitów: ftalanu di-izo-butyłu (DiBP), ftalanu di-etylo heksylu DEHP) i ftalanu di-n butyłu (D'nBP). Porównując je ze stężeniami u matek i dzieci w wieku 2 lat, u dzieci 7-letnich stężenia te okazały się najwyższe. W modelu wieloczynnikowym metabolity ftalanu di-izo-decyłu (DiDP) w istotny sposób powiązane były z wartościami wskaźnika BMI u dzieci. Obserwowano także różnice w zależności od miejsca zamieszkania (wyższe stężenia HMW w obszarach wiejskich) oraz sytuacji socjoekonomicznej rodziców (niższe stężenia LMW w rodzinach o bardzo dobrej sytuacji ekonomicznej). Wśród dzieci karmionych piersią > 6 miesiąca życia stwierdzono niższe stężenia DiNP i MCPP (ftalany di-izo-nonylu i mono-3-karboksypropylu. Biorąc pod uwagę wysokie stężenia metabolitów w moczu, codzienne spożycie ftalanów w badanej populacji dzieci polskich było wyższe w porównaniu do wcześniejszych obserwacji pochodzących z Austrii, Portugalii czy Danii.

W publikacji II doktorantka przedstawia zależności pomiędzy ekspozycją na ftalany w okresie prenatalnym i wczesnym dzieciństwie a rozwojem neurobehawioralnym dzieci 7 letnich. W badaniach kohorty dziecięcej wykorzystano Kwestionariusz Silnych i Słabych Stron (SDQ) oraz Skalę Inteligencji i rozwoju dla dzieci w wieku 5-10 lat (IDS). W analizie wieloczynnikowej wykazano że stężenie ftalanu mono-etylu MEP w okresie prenatalnym w sposób istotny statystycznie wiązało się z ryzykiem występowania problemów w kontaktach z rówieśnikami. Ponadto wraz ze wzrostem stężenia MEP i MnBP w moczu 2 latków zaobserwowano niższe wyniki inteligencji płynnej i zdolności poznawczych. Ciekawą obserwacją był poprawa zdolności poznawczych i inteligencji płynnej 7- latków wraz ze wzrostem stężenia oxo-MEHP (ftalan oxo-mono-2 etylohexylu.).

Kolejna III publikacja prezentuje zależności pomiędzy ekspozycją na ftalany w wieku 7 lat a ich rozwojem neurobehawioralnym. Istotne statystycznie zależności potwierdzono pomiędzy zachowaniem dzieci (SDQ) a stężeniami MMP (ftalan mono-metylu), i DnBP (ftalan di-n butylu). W przypadku tego drugiego związku obserwowano także istotne statystycznie objawy nadaktywności i zaburzeń koncentracji. Istotne zależności potwierdzono pomiędzy stężeniami DMP (ftalan dimetylu) i DEP (ftalan dietylu) a kompetencjami matematycznymi.

Publikacja IV to precyzyjny przegląd piśmiennictwa i aktualnego stanu wiedzy dotyczącej zależności pomiędzy prenatalną ekspozycją na ftalany a rozwojem neurobehawioralnym. W analizie uwzględniono 11 prospektywnych badań kohortowych prowadzonych na różnych kontynentach (Ameryka, Azja, Europa) i publikowanych w latach 2015-2020. Analizowano zróżnicowane liczebnie n=86-518, i wiekowo 27 tyg-16 rż kohorty. Nie uzyskano jednak spójnych wyników dotyczących zależności pomiędzy prenatalną ekspozycją na ftalany a rozwojem neurobehawioralnych.

Podsumowując :

Wyniki i wnioski prezentowane w publikacjach, dokładnie odpowiadają postawionym przez doktorantkę celom badania. Przedstawiona praca pod względem merytorycznym spełnia ustawowe warunki, które powinna spełniać praca doktorska, stanowi oryginalne, samodzielne rozwiązanie problemu naukowego. Świadczy o bardzo dużej wiedzy teoretycznej kandydatki, umiejętności poprowadzenia badań naukowych, analiz statystycznych i konstrukcji wniosków.

Zastosowane przez doktorantkę metody badań oraz analizy statystyczne są bardzo dobrze dobrane i nie budzą zastrzeżeń. Publikacje wchodzące w skład cyklu osiągnęły bardzo wysoki Impact Factor, przewyższający wartości zazwyczaj wymagane na stopień doktora n. medycznych czy doktora nauk o zdrowiu. Na uwagę zasługuje też bardzo staranne opracowanie redakcyjne rozprawy doktorskiej i wyjątkowa poprawność językowa.

Jedyną moją uwagą, a raczej zapytaniem do Doktorantki jest: w jaki sposób planuje upowszechnić wyniki tej pracy (poza literaturą naukową), tak aby wiedza ta dotarła w szerszym zakresie do społeczeństwa i pracowników ochrony zdrowia?

Tak więc, zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dr med. Jerzego Nofera w Łodzi o dopuszczenie mgr **Agnieszki Jankowskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na stopień złożoności prowadzonych analiz, ich wagę naukową i doskonale opublikowane wyniki badań **wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**

KIEROWNIK
Kliniki Neonatologii, Intensywnej Terapii
i Patologii Noworodka
Instytutu CZM
dr hab. n. med. Ewa Gulczyńska
prof. Instytutu