

Prof. dr hab. n. med. Anna Skoczyńska
Niepubliczna Wyższa Szkoła Medyczna
we Wrocławiu, Wydział Profilaktyki i Zdrowia
ul. Nowowiejska 69, 50-340, Wrocław
emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
e-mail: Ahskoczynska@gmail.com
tel. 605 634 498

Wrocław, 06.05.2025

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR MONIKI SIJKO-SZPAŃSKIEJ

**pt. „Analiza zależności między wielkością spożycia wybranych składników pokarmowych
a profilem metabolicznym osób dorosłych środowiskowo narażonych na arsen”**

Podstawą sporządzenia recenzji jest uchwała Rady Dyscypliny Technologii Żywności i Żywienia Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie nr 37/TŻiŻ/2024/2025 z dnia 14 marca 2025 i pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny, Prof. dr hab. Ewy Jakubczyk z dnia 19 marca 2025 roku. Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora jest prowadzone na podstawie Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz.U z 2024 r., poz. 1571 z późn. zm.) oraz Uchwały nr 89-2022/2023 Senatu SGGW z 26 czerwca 2023 r.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Moniki Sijko-Szpańska w dziedzinie nauk rolniczych, dyscyplinie technologia żywności i żywienia, dotyczy analizy zależności między wielkością spożycia wybranych składników pokarmowych a profilem metabolicznym osób dorosłych zawodowo narażonych na arsen. Arsen obecny w zwiększonych ilościach w wodzie pitnej, glebie, produktach spożywczych, w wielu krajach rozwijających się, ale także uprzemysłowionych, może stanowić istotne zagrożenie dla zdrowia populacji. W różnych postaciach wywiera zróżnicowane, wielokierunkowe działania toksyczne na organizm człowieka, a ponadto działa rakotwórczo. Coraz lepiej poznawane są mechanizmy toksycznego działania arsenu. Jest to działanie wolnorodnikowe, a także działanie metaboliczne, w wyniku aktywacji szeregu wewnątrzkomórkowych torów sygnalizacyjnych. Poznawanie tych mechanizmów otwiera drogę dla szeroko zakrojonych poszukiwań wzajemnych zależności między arsenem i niskocząsteczkowymi produktami naturalnych endogennych metabolitów. Wybór tematu

rozprawy doktorskiej jest więc dobrze uzasadniony, wpisując się w problematykę współczesnej medycyny żywienia, medycyny pracy, toksykologii i ochrony zdrowia.

Wartość naukowa rozprawy

Rozprawa doktorska mgr Moniki Sijko-Szpańska składa się z trzech publikacji w języku angielskim, opatrzonych wprowadzeniem i streszczeniem w języku polskim. Dwie publikacje ukazały się w czasopiśmie *Toxics*, w numerze 9(10) w roku 2021, jedna praca w czasopiśmie *Metabolites* w 2023 roku, numerze 13 (1). Sumaryczny impact factor tych publikacji wynosi 11,692, liczba punktów MNiSW 240. Dwie pierwsze publikacje stanowią wstęp teoretyczny do badań przeprowadzonych przez Doktorantkę i opisanych w trzeciej publikacji. We wstępie Doktorantka prezentuje i analizuje współczesną wiedzę na temat wpływu składników pokarmowych na metabolizm i toksyczność arsenu. Są to dwa przeglądy systematyczne z lat 1980-2020; pierwszy dotyczy badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych oraz badań *in vitro*, drugi badań klinicznych i epidemiologicznych nad toksycznym wpływem arsenu na organizm człowieka. W obu publikacjach zastosowana metodologia (określenie tematu badań i kryteriów włączenia, poszukiwanie odpowiednich artykułów, analiza jakości uwzględnionych badań i synteza wyników badań) jest prawidłowa, a wartość naukowa przeglądów jest duża i świadczy o szerokim zakresie wiedzy Doktorantki i krytycznym podejściu do wyników badań. Przeglądy badań *in vitro* i *in vivo* wskazują na indukowane przez arsen zmiany metaboliczne, takie jak efektywność metylacji oraz zależność tych zmian od składników pokarmowych, przede wszystkim witamin z grupy B i cynku. W badaniach na zwierzętach suplementacja folianów i cynku prowadziła do zmniejszenia patologii narządowej indukowanej przez arsen. Wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach nie są jednoznaczne, natomiast prowadzone u dzieci lub dorosłych (w sumie w 20-tu badaniach klinicznych) są niepełne. Nie w każdym badaniu zawierały pełne dane dotyczące zawartości arsenu w płynach ustrojowych lub tkankach, składu stosowanej diety i skutków zdrowotnych zachodzących zmian. Ograniczało to wiarygodność zastosowanych analiz, szczególnie w odniesieniu do wpływu donorów grup metylowych i efektywności metylacji w metabolizmie arsenu. Doktorantka poddała rzetelnej i krytycznej analizie wyniki przeglądanych badań i wysunęła wniosek o potrzebie głębszej oceny zmian metabolicznych indukowanych przez arsen w odniesieniu do stosowanej diety. Przeprowadzenie tej oceny stanowiło główny cel badań. Realizowano go poprzez badanie wzajemnych zależności między wielkością spożycia wybranych składników pokarmowych a profilem metabolicznym osób zawodowo narażonych na arsen.

W skali globalnej stężenia arsenu w atmosferze są stosunkowo niskie, a udział drogi inhalacyjnej w całkowitej ekspozycji na arsen nie przekracza kilku procent (jest to 40-90 nanogramów arsenu dziennie). W niektórych krajach, w tym w Polsce, podwyższone stężenia

arsenu w powietrzu są jednak rejestrowane nie tylko w zakładach emitujących arsen (kopalniach i hutach miedzi) ale także w pobliżu antropogenicznych źródeł emisji. Doktorantka przeprowadziła badania z udziałem 116 osobowej grupy pracowników huty miedzi podzielonych na grupę 41 mężczyzn z ponadnormatywnym stężeniem arsenu w moczu pobranym po zakończeniu zmiany i 75 mężczyzn ze stężeniem arsenu mieszczącym się w granicach normy przyjętej dla pracowników. Dobór grup badanych w jednej z trzech hut miedzi w Polsce podnosi wartość naukową rozprawy. Wartość naukową podnosi ilościowa analiza wyników 3-dniowego kwestionariusza żywieniowego z oceną wielkości spożycia składników pokarmowych zaangażowanych w metabolizm arsenu, przeprowadzona z użyciem programu Dieta 6.0, i "Albumu fotografii produktów i potraw", z odniesieniem do norm na poziomie średniego szacowanego zapotrzebowania. O dużej wartości naukowej rozprawy świadczy zastosowanie metody metabolomiki niecelowanej jako potencjalnej metody diagnostycznej do oceny zmian indukowanych przez arsen, składniki pokarmowe i oceny interakcji między nimi.

Wartość merytoryczna rozprawy

Należy podkreślić dużą wartość merytoryczną rozprawy. Doktorantka umiejętnie wprowadza czytelnika w tematykę badawczą, jasno formułuje hipotezę badawczą główną i trzy hipotezy szczegółowe zgodne z tematem rozprawy, jasno przedstawia zakres prowadzonych badań, opisuje etapy badań z zakresu metabolomiki niecelowanej z użyciem systemu ultraefektywnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrem masowym oraz etapy przetwarzania i identyfikacji danych metabolomicznych, a także przedstawia narzędzia statystyczne do analizy danych. Wykorzystanie ultrasprawnej chromatografii cieczowej pozwoliło na uzyskanie większej precyzji, wyższej czułości oraz skróconych czasów analizy w porównaniu do HPLC. Zastosowana strategia analizy niecelowanej pozwoliła na określenia różnic w składzie jakościowym i ilościowym pomiędzy badanymi próbkami moczu powyżej granicy wykrywalności metodyki analitycznej. Ogromna ilość uzyskanych przez Doktorantkę danych wymagała odpowiedniego opracowania i zastosowania programów do przetwarzania uzyskanych wyników.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badanie opisane w publikacji pt. „Metabolic changes and their associations with selected nutrients intake in the group of workers exposed to arsenic” prezentuje znaczące oryginalne osiągnięcie Doktorantki. Podział badanych pracowników huty na dwie grupy o różnych stężeniach arsenu całkowitego i nieorganicznego w moczu pozwala na ocenę zmian metabolicznych zależnie od krótko-terminowego stopnia ekspozycji. Oznaczanie spożycia produktów zawierających donory grup metylowych i kofaktory metylacji uzasadnione jest faktem, że metylacja zmniejsza toksyczność arsenu, przestawiając metabolizm arsenu głównie na tor

zwiększonego wytwarzania głównie DMA, który jest mniej toksyczny od innych postaci arsenu i łatwiej od nich wydalany z moczem. Analiza wyników badań kwestionariuszowych w obu grupach pracowników wykazała podobne średnie spożycie metioniny, naturalnych witamin B i cynku oraz niższe, niż zalecane, spożycie folianów. Wyniki badań z zakresu metabolomiki niecelowanej wykazały zmiany w intensywności sygnałów metabolitów przemian aminokwasów, witamin, węglowodanów, lipidów, glikanów i nukleotydów, towarzyszące ekspozycji na arsen.

Oryginalne osiągnięcie Doktorantki

Osiągnięciem ważnym naukowo i praktycznie jest nie tylko wykazanie zmian na poziomie metabolizmu metioniny, cysteiny, tryptofanu, tyrozyny, histydyny, witamin z grupy B i cynku, wciągniętych w metabolizm arsenu, ale także wykazanie ujemnych zależności pomiędzy wybranymi składnikami pokarmowymi wpływającymi na zawartość arsenu nieorganicznego w moczu a intensywnością sygnału metabolitów związanych z procesami utleniania i redukcji, aktywnością prozapalną czy uszkodzeniem DNA. Doktorantka przedstawia także potencjalne kliniczne skutki działania nieorganicznego arsenu związane ze zmianami metabolicznymi opisanymi przez Doktorantkę. Występowanie tych zależności uzasadnia praktyczny efekt badania wskazujący na korzyści postępowania dietetycznego w prewencji toksycznych skutków działania arsenu. W toksykologii zastosowana przez Doktorantkę strategia analizy niecelowanej może odgrywać kluczową rolę w odkrywaniu biomarkerów ekspozycji, efektów i indywidualnej wrażliwości na arsen.

Krytyczny sposób przedstawienia wyników i analiz oraz umiejętna ich interpretacja na tle literatury krajowej i światowej, pozwoliły na sformułowanie jasnych i poprawnych wniosków. Uzasadniają one potrzebę szkolenia wszystkich osób narażonych zawodowo i środowiskowo na arsen oraz personelu medycznego na temat znaczenia diety w redukcji toksyczności arsenu.

Recenzowana rozprawa jest poprawna redakcyjnie, jakkolwiek nie jest wolna od pewnych niedociągnięć. Kilkakrotnie w tekście (np. str. 18-19) skróty MMA i DMA, bez podania wartościowości arsenu w tych związkach, są opisywane jako kwas monometyloarsenowy (MMA) i dimetyloarsenowy (DMA) lub jako monometyloarsonowy i dimetyloarsynowy (według mnie dwie ostatnie formy są poprawne). Wniosek 2 w streszczeniu rozprawy w języku polskim na stronie 48 jest niejasny. O które badanie chodzi? Która grupa jest grupą środowiskowo narażoną na arsen? Która grupa jest grupą kontrolną? Czy badania własne to te, które są przedstawione w publikacji nr 3? W kolejnym etapie warto byłoby przeprowadzić badania wśród mężczyzn z niskimi stężeniami arsenu w moczu (nienarażonych zawodowo na arsen). Takie badania przeprowadzono u kobiet (Sijko-Szpańska, M.; Kozłowska, L. Analysis of Relationships between

Metabolic Changes and Selected Nutrient Intake in Women Environmentally Exposed to Arsenic. *Metabolites* 2024, 14, 75. [https://doi.org/ 10.3390/metabo14010075](https://doi.org/10.3390/metabo14010075)).

Ocena końcowa

Wykazanie przez Doktorantkę, prawdopodobnie po raz pierwszy, ujemnych zależności między wybranymi składnikami pokarmowymi i profilem metabolicznym u pracowników huty miedzi narażonych na arsen, stanowi istotne oryginalne osiągnięcie naukowe. Wnioski o korzyściach postępowania dietetycznego w prewencji toksycznych skutków działania arsenu mają znaczenie praktyczne. Wykazanie przez Doktorantkę różnic w zawartości różnych biocząsteczek zależnie od stopnia ekspozycji na arsen wytycza dalsze kierunki badań, które mogą prowadzić do odkrycia biomarkerów o wartości diagnostycznej i prognostycznej.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Moniki Sijko-Szpańskiej pt. „Analiza zależności między wielkością spożycia wybranych składników pokarmowych a profilem metabolicznym osób dorosłych środowiskowo narażonych na arsen” w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U z 2024 r., poz. 1571 z późn. zm.) oraz Uchwały nr 89-2022/2023 Senatu SGGW z 26 czerwca 2023 r. i wnioskuję do Rady Dyscypliny Technologia Żywności i Żywnienia Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie o dopuszczenie mgr Moniki Sijko-Szpańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

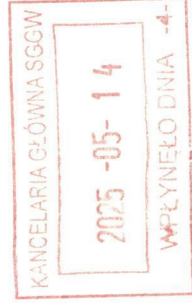
Wnioskuję także o wyróżnienie rozprawy doktorskiej; szeroka wiedza na temat występowania i działania arsenu, wybór tematu o dużym znaczeniu medycznym i społecznym, wartość naukowa i użyteczna badań, wielokierunkowe podejście do rozwiązywania problemu badawczego, dobór odpowiednich metod, w tym zaawansowanej technologii oznaczeń biomolekuł, krytyczna interpretacja wyników badań oraz wytyczenie kierunku dalszych badań uzasadniają w mojej opinii nagrodzenie Doktorantki wyróżnieniem.

06.05.2025

data sporządzenia recenzji

Agnieszka Skoczylas

podpis recenzenta



R



2024

PRIORYTET

PRIORYTET

Biurowo Obsługi Nauki

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego

w Warszawie

ul. Nowoursynowska 166

02-787 WARSZAWA