

Prof. dr hab. Krzysztof A. Sobiech
Zakład Biologii Człowieka
Wydział Fizjoterapii
Akademia Wychowania Fizycznego
we Wrocławiu
al. I.J Paderewskiego 35
51-612 Wrocław

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. dent. Aleksandry Całkosińskiej

na temat: Ocena wpływu ksantohumolu na efekty biologiczne wywołane działaniem
tetrachlorodibenzo-P-dioksyny (TCDD)

Ocena formalna rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 95 stron tekstu, który jest podzielony na 9 rozdziałów i 4 strony streszczenia. Praca poprzedzona jest wzorowo sporządzonym wykazem stosowanych skrótów, który pozwala łatwiej pokonać meandry tej wielowątkowej pracy.

Rozprawę wykonano w Katedrze i Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej pod kierunkiem Promotorów; Pani prof. dr hab. n med. Marzeny Dominiak oraz promotora pomocniczego dr n med. Macieja Dobrzyńskiego.

W rozprawie zamieszczono 18 tabel i 23 ryciny, które są przejrzyste i dobrze skonstruowane, stanowiąc bardzo dobry materiał dokumentacyjny.

WPLYNEŁO
dnia 12.02.2019
L. dz. 490

Piśmiennictwo liczy 135 pozycje i stanowi przegląd ważniejszych pozycji dotyczących tematyki rozprawy z ostatnich lat. Zdecydowana większość prac pochodzi z ostatnich 15 lat i dotyczy prac obcojęzycznych. Autorka nie ustrzegła się jednak błędów w pozycjach 20 i 32 przedstawionego piśmiennictwa.

Ocena merytoryczna rozprawy

Pragnę na wstępie podkreślić aktualność podjętego tematu pracy. Zarówno w przestrzeni badań naukowych jak i informacji medialnych jesteśmy pod przemożnym wpływem informacji dotyczących dioksyn zaliczanych do trwałych związków organicznych (TZO), które mają znamienny wpływ na stan zdrowego organizmu.

Dioksyny charakteryzuje zdolność wywoływania efektów toksycznych w organizmach żywych, ich zdolność do biokumulacji oraz przenoszenia na znaczne odległości. W 1997 roku Międzynarodowa Agencja Badań nad Nowotworami (IARC) uznała dioksyny za karcynogeny grupy A. Drogami wnikania dioksyn do organizmu jest droga pokarmowa, oddechowa oraz przenikanie przez skórę. Dobra rozpuszczalność dioksyn w tkankach umożliwia ich transport i magazynowanie w tkance tłuszczowej co wpływa na znaczną przewagę drogi alimentarnej wśród źródeł ekspozycji, przyczyniając się tym samym do włączenia dioksyn w łańcuch pokarmowy. Kluczową rolą w patomechanizmie działania dioksyny odgrywa aktywacja receptora AhR, której jedną z wielu konsekwencji jest zaburzenie syntezy włókien kolagenowych, co może skutkować zaburzeniami struktury tkanki kostnej a w tym również tkanek twardych zęba.

Na podstawie przedstawionych przez Autorkę dobrze udokumentowanych danych wynika, że dioksyny stanowią jeden ze środowiskowych czynników ryzyka związanych z występowaniem zaburzeń rozwojowych uzębienia oraz kości twarzoczaszki.

Dioksyny mogą także nasilać przebieg osteoporozy – metabolicznej choroby układu szkieletu kostnego oraz zwiększać ryzyko jej stomatologicznych powikłań. Opisano zależność od czasu i dawki ekspozycji dioksyn na występowanie wrodzonych i nabytych zaburzeń kości.

Równocześnie należy odnotować pochodzące z ostatnich dziesięciu lat prace dotyczące eliminowania negatywnych biologicznych skutków działania dioksyn wśród których można wyróżnić antyoksydanty (tokoferol), substancje przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy) oraz związki flawonoidowe do których należy ksantohumol.

Mając na uwadze zebrane na 36 stronach wstępu starannie wybrane piśmiennictwo tematyczne Autorka sformułowała cztery cele badawcze dotyczące wpływu na skład mineralny kości pokrywy czaszki oraz kończyny tylnej badanych przepiórek japońskich dotyczące:

1. – TCDD
2. – ksantohumolu
3. – TCDD i ksantohumolu poprzez oznaczenie zawartości Ca, P, Mg, Zn, Fe)
4. określenie możliwości zastosowania ksantohumolu w celu redukcji zmian wywołanych przez dioksyny.

Ocena metodologiczna pracy

Przed przeprowadzeniem eksperymentu otrzymano zgodę I Lokalnej Komisji Etycznej do spraw Doświadczeń na Zwierzętach przy IITD PAN we Wrocławiu (nr zgody 52/2015).

Autorka w sposób perfekcyjny charakteryzuje 9 grup przepiórek japońskich wybranych jako model doświadczalny ze względu na znaczącą wrażliwość na dioksyny. Opisuje warunki trwającego 21 dni eksperymentu oraz oznaczenie składu mineralnego kości pokrywy czaszki

(Tab. 2 i następne strony). Ta część pracy zasługuje na pochwałę za skrupulatny opis procedur oraz wiarygodną analizę statystyczną. Wyniki badań przedstawione zostały bardzo przejrzysto i zrozumiale, co potwierdza umiejętność Autorki w prezentowaniu uzyskanych danych, zwłaszcza przy tak dużej ich liczbie. Wymagało to dużego nakładu czasu, wysiłku i cierpliwości o czym świadczą choćby Tab 3 i 4.

Autorka potwierdziła działanie dioksyn na kości ptaków co objawiało się w postaci gwałtownego spadku stężenia fosforu, magnezu, cynku oraz żelaza z wyjątkiem wapnia. Zastosowanie ksantohumolu powodowało wzrost stężenia fosforu i żelaza w kości kończyny tylnej oraz wapnia w kościach pokrywy czaszki. Stosowanie łącznie obu tych substancji w różnych wariantach stężeniach przyniosło interesującą obserwację z możliwością jej praktycznego wykorzystania. Zastosowanie ksantohumolu w dawce 10mg/kg mc i 20mg/kg mc razem z dioksyną (2 μ /kg mc) prowadziło do spadku zawartości większości substancji mineralnych jednak charakter tych zmian może świadczyć o osteoprotekcyjnym działaniu ksantohumolu. Ta informacja pozwala na rozważenie użycia ksantohumolu jako suplementu ograniczającego zmiany osteoporotyczne w kościach towarzyszące stomatologicznym powikłaniom osteoporozy.

W przedstawionej pracy dyskusja stanowi pogłębione studium toksykologiczne i jest bardzo dobrą częścią rozprawy. Potwierdza wiedzę Autorki i znajomość piśmiennictwa dotyczącego problematyki pracy. Pragnę odnotować umiejętność krytycznej analizy i oceny uzyskanych wyników i podkreślić możliwość ich zastosowania w szeroko rozumianej praktyce stomatologicznej.

Prace podsumowuje ostrożnie sformułowanych 5 wyważonych wniosków oraz streszczenie z którego odnotowuję, że ksantohumol pochodzący z żeńskich kwiatostanów chmielu, posiadający właściwości przeciwnowotworowe, przeciwcukrzycowe, przeciwinfekcyjne i

przeciwwzpalne ma zdolność do eliminacji negatywnych skutków dioksyn szeroko rozpowszechnionych w środowisku.

Życzę dalszego postępu w badaniach nad tym aktualnym problemem.

Wniosek końcowy

Reasumując należy stwierdzić, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymogi stawiane przed tego typu opracowaniami przez Ustawę o Tytule i Stopniach Naukowych i dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarsko- Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. dent. Aleksandry Całkosińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie mając na uwadze oryginalność przedstawionej problematyki badań oraz wysoki poziom merytoryczny na wszystkich etapach ocenianej pracy z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. dent. Aleksandry Całkosińskiej. Sugeruję rozważenie opublikowanie wstępu jako oddzielnej pracy poglądowej na temat dioksyn.


PROF. DR HABIL.
KRZYSZTOF A. SOBIECH
prof. zw. AWF we Wrocławiu
51-612 Wrocław, Paderewskiego 35

Wrocław, dnia 10 luty 2019