

Oponentský posudek dizertační práce Ing. Kateřiny Forysové

Využití humánního biomonitoringu pro odhad expozice a zátěže české populace a pro mezinárodní srovnání

Školící pracoviště: 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Milena Černá, DrSc.

Předmětem předkládané dizertační práce je hodnocení a interpretace výsledků sledování expozice vybraným environmentálním chemickým škodlivinám u české populace metodou biologického monitorování (human biomonitoring, HBM), které proběhlo v rámci celoevropského projektu DEMOCOPHES v letech 2011-2012. Zvolenými škodlivinami resp. jejich biomarkery jsou kadmium v moči, kotinin (ukazatel expozice tabákovému kouři) v moči, dva monoftaláty s oxidovaným alkylem v moči jako ukazatele expozice di(ethylhexyl)ftalátu, a rtuť ve vlasech jako ukazatel expozice organické rtuti. Populační skupinou je 120 dvojic tvořených matkou a jejím dítětem ve věku 6-11 let, z toho 60 dvojic z městského a 60 dvojic z venkovského prostředí. V rámci studie jsou pro všechny ukazatele sledovány a vyhodnocovány rozdíly mezi městskou a venkovskou populací a též jsou porovnány výsledky aktuálního šetření s výsledky obdobně zaměřených národních projektů v časově srovnatelném období. Hodnoty nalezené v České republice jsou hodnoceny rovněž v celoevropském kontextu. Dále jsou provedena dílčí porovnání mezi specifickými podskupinami sledované populace charakterizovanými vztahem k vybraným faktorům životního prostředí nebo okolnostem životního stylu (kouření, dosažené vzdělání matky, konzumace ryb apod.)

Předložená práce je poměrně stručná: rozsah vlastního textu včetně seznamu citované literatury činí 52 stran, dále jsou připojeny přílohy. Práce je obvyklým způsobem členěna na základní sekce 1. Literární úvod (3 str.), 2. Cíle práce a stanovení hypotézy (1 str.), 3. Popis použitých experimentálních metod, včetně statistických (11 str.), 4. Přehled dosažených výsledků (14 str.), 5. Diskuze (4 str.), 6. Závěr (2 str.), 7. Seznam obrázků, tabulek a příloh (2 str.), 8. Seznam použité literatury (39 položek, 6 str.).

Seznam vlastních publikací uvádí 5 prací, z toho 1 s prvoautorstvím v mezinárodním časopise s IF=2.42, 1 se spoluautorstvím v mezinárodním časopise, 1 se spoluautorstvím v národním časopise a 2 se spoluautorstvím v národních sbornících. Součástí dizertační práce je pouze první článek (Příloha č. 5), ostatní nejsou zařazeny. Jako přílohy č. 1-4 jsou zařazeny souhlas etické komise, zvací dopis, informovaný souhlas a základní dotazník.

Literární úvod (není však zřejmé, proč „literární“) je stručný, informativní, zaměřený na vymezení pojmů a historii HBM ve světě i v ČR.

Cíle práce jsou formulovány jasně, odpovídají současnému trendu HBM v ČR i ve světě a jsou reálně splnitelné. V případě úspěšného splnění budou cenným příspěvkem k posouzení kontaminace životního prostředí v ČR vybranými chemickými škodlivinami a z toho vyplývajících rizik pro lidské zdraví, a případně též podkladem pro zavedení příslušných ochranných opatření.

Hypotézy (po jedné pro každou studovanou škodlivinu) jsou formulované se znalostí problematiky a cílené na otázky relevantní pro odhalení souvislostí mezi životním prostředím/stylem a velikostí expozice posuzovaným škodlivinám.

Popis použitých experimentálních metod, včetně statistických je pojat široce, se zaměřením na formální aspekty projektu, např. historii projednávání jeho obsahu a struktury nebo získávání souhlasů ke studii. Kapitola 3.4. Toxikologie vybraných biomarkerů do uvedené sekce nepatří, měla být zařazena do úvodu. Dále jsou správně popsány metodiky náboru respondentů a jednání s nimi, a metodiky sběru vzorků. Popis chemické analýzy biologického materiálu a stanovení sledovaných ukazatelů se omezuje na uvedení názvů příslušných instrumentálních analytických metod. Kapitola

3.6.5. Statistická analýza uvádí jen velmi povšechné informace: použité statistické testy nejsou vyjmenovány, jejich výběr není zdůvodněn ani diskutován.

Vzhledem k realizaci studie v rámci projektu DEMOCOPHES je velmi pravděpodobné, že řada použitých metodik byla určena jednotně z ústředí projektu. Bylo by proto vhodné toto komentovat a též vyznačit případná národní specifika řešení a kreativní přínos autorky k uvedeným postupům, pokud byly uplatněny.

Přehled dosažených výsledků je realizován formou tabulek a grafů. Vzhledem k malé metodické pestrosti a uniformnímu charakteru údajů ke všem posuzovaným ukazatelům tak mohly být všechny získané výsledky úspěšně shrnuty kondenzovanou formou na malém prostoru. K vlastnímu provedení tabulek a grafů a jejich popisům mám řadu připomínek, viz dále.

Ve stručné Diskusi jsou dosažené výsledky vhodně komentovány. Jsou identifikovány faktory ovlivňující hladiny sledovaných ukazatelů, vysledovány časové trendy a diskutovány příčiny rozdílů nalezených hodnot mezi Českou republikou a průměrem EU.

V Závěru jsou stručně hodnoceny nejvýznamnější poznatky studie. Některá tvrzení však nejsou podložena prezentovanými výsledky, viz dále.

Předložená dizertační práce jako celek je konzistentním dílem, naplňujícím byť ve stručném rozsahu původní zadání. V detailním pohledu mám však k různým aspektům práce řadu připomínek, které jsou pojednány níže.

1) Jazyková a stylistická úroveň

V textu se vyskytují jazykové chyby (např. slova v nesprávném tvaru) a vyjadřovací neobratnosti, např. na str. 5 „Výsledky koncentrace...“, „Komentář k výsledkům kadmia“, str. 12 „...několik dalších skupin biomarkerů vybraných na základě populace...“, str. 22 „Frekvenční dotazník potravin“, str. 23 „data analyzovaných biomarkerů“, str. 43 „hodnoty kadmia dětí“, apod.

2) Správnost, výstižnost a jednoznačnost terminologie

- str. 1: název práce by měl obsahovat informaci, že se jedná o expozici chemickým látkám
- str. 5: název kapitoly 3.4. „Toxikologie vybraných biomarkerů“ není vhodný, nejedná se o toxikologii biomarkerů, ale výchozích chemických látek
- str. 10: HBM: „humánní biomonitoring“ (v názvu práce) nebo „biomonitoring člověka“ (v názvu kapitoly)? / profesní“ nebo „profesionální“ expozice?
- str. 12: „Výsledky (cytogenetické analýzy periferních lymfocytů) bylo možno interpretovat nejen jako indikátor expozice, ale i jako...“ (z principu to není indikátor expozice, protože neobsahuje molekulu nebo část molekuly výchozí látky)
- str. 13: „Byly stanoveny následující alternativní hypotézy (H₁ až H₄)“ Každá z uvedených hypotéz se ovšem vztahovala k jinému jevu, proto je nelze označit za alternativní.
- str. 16-19: pro čtyři sledované ukazatele jsou uvedeny jejich limitní hodnoty, které jsou ovšem nazvány různými způsoby: u kadmia „limitní hodnota“, pro kotinin „hraniční hodnota“, pro metabolity ftalátů a rtuť „zdravotní limit“. Opravdu odpovídá tato různost zde použitých názvů rozmanitosti původních názvů (které jim dali ti, kdo je zavedli)?
- str. 18: „V lidském organismu dochází k hydrolyzaci ftalátů na jejich metabolity – estery kyseliny ftalové,...“ Ftaláty a estery kyseliny ftalové jsou synonyma. Návrh správné formulace: ...dochází k hydrolyze diesterů kys. ftalové na jejich metabolity: příslušné monoestery ...
- str. 18: místo zkratky MEPH má být MEHP (MonoEthylHexylPhthalate). Podobně str. 26, Tab. č. 2: místo DEPH má být DEHP.
- str. 39: „...medián koncentrace kadmia v moči u dospělých byl 0,31 µg/l kreatininu,...“ Má být µg/g kreatininu.

3) Způsob prezentace tabulek a grafů

- Všechny tabulky: typ statistického parametru (např. geometrický průměr a interval spolehlivosti 95%) je v práci uveden v popisu tabulek, vhodnější by však bylo jeho uvádění přímo v aparátu tabulky.
- Většina tabulek: porovnávané hodnoty stejného řádu jsou někdy nevhodně uváděny ve tvaru s různým počtem desetinných míst (např. v Tab. č. 5 je geometrický průměr uváděn na 2 nebo 3 desetinná místa, interval spolehlivosti na 2 nebo 3 desetinná místa, hodnoty P50 jen na 1 desetinné místo).
- Tab. č. 4, 11, 12, 13: V popisu tabulek je jako typ statistického parametru uveden geometrický průměr a interval spolehlivosti 95%, v tabulkách jsou však uvedeny (s příslušným popisem v záhlaví) hodnoty percentilů.
- Obr. 3a, 4a: osy obrázků nejsou vhodně přizpůsobeny rozložení většiny bodů v grafu. V zájmu lepší názornosti by bylo účelné vynechat odlehlé hodnoty, kterými jsou grafy deformovány.
- Obrázky 3b, 3c, 4b, 4c, 7a, 7b, 8b, 8c: v popisu je uvedeno, že údaje byly získány v rámci projektu DEMOCOPHES, ale zdroj dat nebo přímo těch obrázků není jednoznačně citován. Dále není v těchto obrázcích uvedeno, který typ statistického parametru je zobrazován. Dále je v popisu osy x uvedeno, že zobrazené hodnoty byly adjustovány na různé faktory (kreatinin, věk, kouření, gender), ale příslušný statistický postup není v práci zmíněn.
- Tab. č. 10, Obr. 7a, 7b: různé krkolomné pojmenování prezentovaných hodnot, mohlo by být jednotně uvedeno: „Součet koncentrací metabolitů DEHP...“

4) Diskuse a závěr

- str. 39: „Současné hodnoty kadmia u matek se zvyšovaly s jejich věkem a kuřáctvím a klesaly s úrovní vzdělání matek.“ Z údajů prezentovaných ve výsledkové části lze přímo odvodit souvislost mezi koncentrací kadmia a kuřáctvím (Tab. 6), ale nikoli dalšími uvedenými faktory. První větu lze však chápat dvěma protichůdnými způsoby: kadmium klesá, pokud vzdělání klesá, ale též: kadmium klesá, pokud vzdělání stoupá. Který význam byl míněn? Nicméně jestliže vidíme, že matky z venkova měly významně nižší úroveň vzdělání (Tab.1) a přitom téměř identické koncentrace kadmia v moči (Tab. 3), nezdá se výchozí tvrzení o souvislosti mezi věkem matky a hladinou kadmia příliš věrohodné.
- str. 39: „Koncentrace kadmia u české populace byly jak u dětí...tak u matek...nesignifikantně vyšší, než ...v DEMOCOPHESu...“ Ale podle Obr. 3b je rozdíl u dětí signifikantní.
- str. 40: „Hladina kotininu v moči dětí klesala s vyšší vzdělání matek“. Tvrzení není dokumentováno údaji ve výsledkové části.
- str. 41: „Bylo zjištěno, že hladina rtuti ve vlasech se zvyšovala s konzumací ryb, s věkem a se vzdělaností.“ Vyjma (nepřímo odvozeného) vlivu vzdělanosti není tvrzení dokumentováno údaji ve výsledkové části.
- str. 42: „Dále byly zjištěny vyšší hladiny 5-OH MEHP u dětí a matek, které žily v bytech, kde proběhla v posledních 2 letech rekonstrukce.“ Tvrzení není dokumentováno údaji ve výsledkové části.
- str. 43: „Vyšší hodnoty rtuti byly u osob s vyšším vzděláním a souvisely rovněž s konzumací ryb a u dětí s počtem amalgámových plomb.“ Souvislost s vyšším vzděláním a konzumací ryb lze odvodit pouze nepřímo (porovnáním charakteristik městské a venkovské populace), souvislost s počtem amalgámových plomb není ve výsledkové části dokumentována.

5) Návaznost údajů v různých částech práce

- str. 21: „Obálka obsahovala: zvací dopis (příloha č. 1)“ Má to být příloha č. 2.

- str. 39: „Hodnoty kadmia v moči u sledované české populace z Liberecka...jsou uvedeny v tabulce č. 11.“ Má to být tabulka č. 4.
- str. 40, ř. 4 a 6: tab. č. 7 a tab. č. 6 jsou uvedeny v opačném pořadí.
- str. 41, ř. 1: „V tabulce č. 9...“. Má to být tabulka č. 11.

Podněty k vysvětlení a diskusi

- 1) V provedené studii byla jistě řada postupů určena z ústředí projektu a na realizaci prací se různou měrou podílel velký počet osob. Vlastní podíl autorky však není v její dizertační práci nijak vyznačen. Které práce (zejména kreativního charakteru) a jakým způsobem osobně prováděla nebo zajišťovala?
- 2) V Základním dotazníku byly zjišťovány údaje o velkém počtu faktorů, které mohou mít vliv na hladiny sledovaných ukazatelů, ale v dizertační práci je diskutována pouze malá část z nich. Budou všechna získaná data ještě využita ve větší míře, než je nyní prezentováno, nebo již byla vyhodnocena a k prezentaci a diskusi byly vybrány pouze takové výsledky, kde je vliv sledovaných faktorů opravdu pozorovatelný?
- 3) Pokud by bylo v budoucnu možné rozšířit sledování kontaminace životního prostředí pomocí HBM o další ukazatele, doporučila by autorka některé z nich na základě znalosti svého regionu za prioritní?

Závěr hodnocení

V rámci provedených studií bylo získáno velké množství výsledků cenných v rámci svého oboru a autorka jejich zpracováním a správnou interpretací prokázala schopnost vědecké práce. Vyznačené nedostatky předložené dizertační práce sice představují vadu na její kráse, ale celkové obsahové vyznění díla jimi není významně narušeno. **Předloženou dizertační práci proto doporučuji k obhajobě.**

V Praze dne 11. 9. 2020



RNDr. Jaroslav Mráz, CSc.