

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Mileny Chraniuk

pt. „Markery toksyczności w liniach komórkowych ludzkiego układu oddechowego w warunkach oddziaływania lotnych związków organicznych”

praca doktorska zastała wykonana pod kierunkiem Pani Profesor dr hab. Lidii Wolskiej

1. Podstawa opracowania

Podstawę opracowania recenzji pracy doktorskiej stanowi pismo Pana prof. dr hab. Piotra Lass, Przewodniczącego Rady Nauk o Zdrowiu Wydziału Nauk o Zdrowiu z IMMiT Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, z dnia 31.01.2020 r. oraz dołączona rozprawa doktorska Pani mgr inż. Mileny Chraniuk pt: *Markery toksyczności w liniach komórkowych ludzkiego układu oddechowego w warunkach oddziaływania lotnych związków organicznych*. Praca została wykonana w Zakładzie Toksykologii Środowiska Wydziału Nauk o Zdrowiu z IMMiT Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem naukowym Pani prof. dr hab. Lidii Wolskiej.

2. Ocena merytoryczna

2.1. Trafność podjętej tematyki badawczej

W ostatnich latach duże zainteresowanie naukowe budzą antropogeniczne zanieczyszczenie środowiska, w tym powietrza, wpływające negatywnie na zdrowie ludzkie i prowadzące od zmian w układzie oddechowym człowieka po wpływ na długość jego życia. Prawidłowa ocena zanieczyszczeń powietrza i wpływu ich na zdrowie człowieka jest niezbędna. Właściwa ocena zanieczyszczeń umożliwi ich usunięcie i w konsekwencji poprawę jakości życia ludzi, ich samopoczucia i/lub zmniejszenia ryzyka chorób. Przedłożona do recenzji praca wpisuje się w nowoczesny nurt badania zanieczyszczeń środowiska. Praca ocenia przydatność markerów do oceny toksycznego oddziaływania lotnych związków organicznych na model *in vitro* układu oddechowego. W pracy przeprowadzono analizę przydatności markerów obejmujących między innymi: test aktywności mitochondriów, test uszkodzeń błony komórkowej, test przeżyciowy, test ELISA dla białka HSP 70 czy też test

oceny uszkodzeń lipidów. Autorka wykorzystała łącznie 8 testów przy użyciu których przebadala 13 lotnych związków organicznych (LZO). Wyboru LZO dokonala na podstawie danych literaturowych, zebranych po 2004 r., opisujacych najczesciej wystepujace związki lotne w pomieszczeniach.

2.2. Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Ocena markerów toksycznosci w liniach komorkowych ludzkiego układu oddechowego w warunkach oddziaływania lotnych związkw organicznych, jest bardzo ciekawym i cennym opracowaniem naukowym. Uzyskane rezultaty powinny znaleźć powszechne zastosowanie w ocenie zanieczyszczenia środowiska przez LZO. Zważywszy, że Autorka szczególowo przedstawila podjeta problematykę badawczą, wskazala rozwiązanie problemu naukowego wykazujac, że najlepszymi markerów toksycznosci są: aktywność mitochondriów, uszkodzeni błony komorkowej i interleukina ósma. Uważam, że przedstawione wyniki przyczynią się do ulepszenia metod oceny toksycznego oddziaływania LZO na układ oddechowy człowieka.

3. Ocena merytoryczna i formalna

Recenzowana praca ma formę opracowania monograficznego, zaś treść pracy podzielona została w sposób standardowy. Przedstawiona do oceny praca liczy 209 stron na których oprócz tekstu znajduje się 77 rysunków i schematów oraz 34 tabele. Zawartość rozprawy doktorskiej obejmuje: Spis treści, Listę skrótów, Wstęp, Cel pracy, Metodologię, Wyniki, Dyskusję, Wnioski, Wykaz literatury oraz Załączniki. Praca zredagowana jest bardzo starannie, język i styl są poprawne, nie ma błędów gramatycznych ani interpunkcyjnych. Wstęp liczy 48 stron. Po krótkim opisie lotnych związkw organicznych (LZO), przedstawiono w ujęciu tabelarycznym stężenia LZO oznaczane w różnych pomieszczeniach i krajach w latach 2016-2018. Następnie zaprezentowano wpływ LZO na zdrowie człowieka z uwzględnieniem głównych ścieżek metabolizmu tych substancji. W części tej omówiono również markery wykorzystywane w badaniach inhalacyjnych *in vitro* prowadzonych dla LZO. Wstęp jak i cała praca bogata jest w perfekcyjnie wykonane schematy ułatwiające śledzenie toku myślenia Autorki. Na stronie 56 przedstawiono w sposób jasny i logiczny cel pracy. Ponadto cel pracy zawiera sześć zadań cząstkowych obejmujacych: wytypowanie LZO należacych do różnych klas wystepujacych w pomieszczeniach, określenie stężeń LZO umożliwiajacych wykonanie krzywych dawka-odpowiedź, wybór biomarkerów zgodnie ze

ścieżką niekorzystnych rezultatów z uwzględnieniem markerów cytotoksyczności, wykonanie jednolitych badań inhalacyjnych *in vitro* dla lotnych związków organicznych, wykonanie podstawowych badań dla mieszanin LZO i porównanie wybranego biomarkera między modelami.

W pracy uzyskano bardzo bogaty materiał informacyjny, często trudny w interpretacji. Autorka jednak w logiczny sposób usystematyzowała otrzymane wyniki i przedstawiła je niezwykle interesująco, i w miarę możliwości na tle rezultatów uzyskanych przez innych badaczy. Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła i rzetelnie omówiła w poszczególnych rozdziałach pracy. Ukazują one jak trudne jest badanie lotnych związków organicznych i jak niewiele wiemy na temat procesów zachodzących w komórkach układu oddechowego na skutek kontaktu z LZO. Określenie problemów, które należy jeszcze rozwiązać świadczy o wiedzy i dojrzałości naukowej Autorki.

Dyskusja pracy jest adekwatna do osiągniętych wyników oraz właściwie odnosi się do literatury tematu. Nie mam uwag krytycznych. Do silnych stron pracy doktorskiej należy zaawansowany poziom metodologiczny, doskonale przeprowadzone i opisane badania, starannie i na bardzo wysokim poziomie edycyjnym opracowane wyniki. Do najważniejszych osiągnięć stanowiących istotny postęp wiedzy należy uznać wytypowanie kluczowych markerów dla poznania mechanizmów działania toksycznego LZO obejmujących aktywność mitochondriów, uszkodzenia błony komórkowej i interleukinę ósmą. Autorka jest bardzo dobrze zaznajomiona z literaturą przedmiotu, na co wskazuje bardzo obszerny wykaz piśmiennictwa (568 pozycji).

Jestem pod dużym wrażeniem pracowitości Autorki i doceniam jej pracę. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki są bardzo wartościowe a zastosowane markery i bardzo skrupulatna ich interpretacja budzą moje uznanie. Praca spełnia wszystkie standardy rozpraw naukowych a ponadto uzyskane wyniki mogą mieć bardzo duże znaczenie praktyczne, a zwłaszcza związane z wyborem odpowiednich testów do analizy LZO. Do słabych stron pracy należy zaliczyć nieopublikowanie tak cennych wyników w renomowanych czasopismach z zakresu toksykologii. Chociaż chciałabym podkreślić, że Doktorantka jest współautorem trzech doskonałych publikacji o łącznym IF=11.936. Ponadto Pani mgr inż. Milena Chraniuk aktywnie prezentowała swoje wyniki na licznych konferencjach naukowych.

4. Uwagi merytoryczne i formalne

Analizując rozprawę doktorską pani M. Chraniuk należy podkreślić, że temat pracy jest bardzo ciekawy naukowo a doktorantka opanowała bardzo wiele nowoczesnych metod badawczych. Po zapoznaniu się z pracą doktorską pani M. Chraniuk nie mam uwag merytorycznych i formalnych do przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej.

Chciałabym natomiast prosić Doktorantkę o przedyskutowanie następującego zagadnia:

Czy wytypowane przez Doktorantkę markery, obejmujące aktywność mitochondriów, uszkodzenia błony komórkowej i interleukinę ósmą, znalazły zastosowanie w ocenie innych zanieczyszczeń antropogenicznych środowiska i jakie zastosowania, poza badaniem lotnych związków organicznych, dla tych markerów by Pani sugerowała?

5. Wniosek końcowy

Stwierdzam zatem jednoznacznie, że rozprawa doktorska mgr inż. M. Chraniuk, pt. *Markery toksyczności w liniach komórkowych ludzkiego układu oddechowego w warunkach oddziaływania lotnych związków organicznych* przygotowana pod kierunkiem naukowym Pani Prof. dr hab. Lidii Wolskiej, poza tym, że została przygotowana z wielką solidnością i starannością, stanowi ważny wkład w badania dotyczące toksyczności lotnych związków organicznych. Stosownie zatem do wymogów Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2011 nr 84 poz. 455), podkreślam oryginalność podjętej tematyki badawczej oraz poprawność rozwiązań metodologicznych, jak również podkreślam trafność wyprowadzonych wniosków i stwierdzam, że wszystkie te wymogi zostały spełnione. Szczególnie wysoko oceniam podjęcie wieloaspektowej i trudnej analizy przydatności testów stosowanych w badaniach toksykologicznych. Wkład Doktorantki, duża wiedza i wnikliwość w analizie i interpretacji wyników sprawiły, że jednoznacznie wnoszę do Rady Nauk o Zdrowiu o dopuszczenie Pani mgr Mileny Chraniuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wymienione walory merytoryczne pracy doktorskiej wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej stosowną nagrodą.

A. Piotrowicz-Arsioł