

UNIwersytet Medyczny w Lublinie

KATEDRA I ZAKŁAD TOKSYKOLOGII

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jarosław Dudka
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8b, tel. (081) 448-74-00

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Dudka

Lublin, dnia 13 listopada 2023 r.

L. Dz. 27/11/2023

OCENA

rozprawy doktorskiej pt. „Wykorzystanie komplementarnych metod szacowania ekspozycji do oceny ryzyka zdrowotnego wynikającego ze stosowania przeciwpasożytniczych leków weterynaryjnych u zwierząt domowych” opracowanej w języku angielskim przez **mgr farm. Małgorzatę Waclawik**, ubiegającej się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Promotorem pracy jest dr hab. n. farm. Bartosz Wielgomas, prof. Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku.

Ocena formalna

Ocena rozprawy doktorskiej **mgr farm. Małgorzaty Waclawik** została mi powierzona na podstawie Uchwały Nr 74/2023 Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 17.10.2023 r.

Pani mgr Małgorzata Waclawik jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku. Ukończyła studia na kierunku Analityka Medyczna w 2019 roku. W tym samym roku rozpoczęła studia doktorskie, w Katedrze Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego UM w Gdańsku. Wyniki swoich prac prezentowała na 3 konferencjach/sympozjach międzynarodowych, w jednym przypadku, w Portugalii, w formie posteru, w dwóch - w formie prezentacji ustnej w Gdyni oraz w Poznaniu. Za tę ostatnią prezentację otrzymała pierwszą nagrodę wśród studentów PhD.

Przedstawioną do oceny rozprawę doktorską stanowi zbiór powiązanych tematycznie trzech manuskryptów i jednego artykułu naukowego. Zbiór ten obejmuje pracę opublikowaną

w Int. J. Environ. Res. Public Health, 2022, 19, 1935 pt.: „Silicone Wristbands in Exposure Assessment: Analytical Considerations and Comparison with Other Approaches”. Poza tym artykułem pozostałe trzy prace to manuskrypty wysłane do druku. W związku z tym kontrowersyjne może wydawać się spełnienie kryterium wynikającego z przepisu art. 186 ust. 4 w powiązaniu z Art. 187 ust. 3 p.sz.w.n., zgodnie z którym „rozprawę doktorską może stanowić praca pisemna, w tym monografia naukowa, zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, praca projektowa, konstrukcyjna, technologiczna, wdrożeniowa lub artystyczna, a także samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej”, ponieważ trzy stanowiące rozprawę doktorską manuskrypty nie zostały opublikowane. Kontrowersję tę wyjaśnia jednak interpretacja Rady Doskonałości Naukowej zawarta w komunikacie z dnia 9 listopada 2020 r. (<https://www.rdn.gov.pl/komunikaty,komunikat-nr-192020-w-sprawie-skladania-rozpraw-doktorskich.html>), zgodnie z którą „dopuszczalne jest, aby rozprawa doktorska, jako praca pisemna, składała się po części z prac opublikowanych, jak i takich, których wyniki jeszcze nie zostały opublikowane”. **Tym samym warunek formalny odnoszący się do spełnienia kryterium rozprawy doktorskiej należy uznać za spełniony.**

Ocena merytoryczna

Badania składające się na rozprawę doktorską miały na celu opracowanie innowacyjnej metody oceny narażenia na pyretroidy przy zastosowaniu opasek silikonowych, co może wnieść znaczący wkład do szacowania ryzyka narażenia na tą grupę pestycydów.

Pyretroidy, to grupa naturalnych i syntetycznych środków ochrony roślin używanych od lat w celu zwalczania owadów będących szkodnikami w uprawach rolnych oraz zwalczania pasożytów zewnętrznych zwierząt domowych.

Zatrucia zawodowe pyretroidami u ludzi zdarzają się rzadko. W opisanych w literaturze przedmiotu przypadkach prowadziły one do zaburzeń immunologicznych, których konsekwencją było obniżenie odporności. Niektóre z pyretroidów odpowiadały za przyrost masy wątroby, zaburzenia w szpiku kostnym, ubytek komórek grasicy, a także za powstawanie alergii i astmy. Narażenie wieloletnie na wysokie dawki może przyspieszać procesy nowotworowe. Mimo relatywnie niedużego ryzyka toksyczności ostrej u kręgowców, pyretroidy nawet w bardzo niskich stężeniach są wysoce toksyczne dla bezkręgowców. Powszechne stosowanie tych związków oraz wzrastająca z roku na rok ilość ich wykorzystania powoduje, że obecnie narażenie na syntetyczne pyretroidy staje się problemem środowiskowym. Potwierdza to między innymi szereg dokumentów wydanych od 2019 r. przez United States Environmental Protection Agency dotyczących zagadnień nowelizacji

minimalizacji ryzyka, czy modeli oceny czynnika niepewności dla szacowania ryzyka poszczególnych pyretroidów. **A zatem temat pracy należy uznać za aktualny i ważny.**

Wiele badań poprzedzających badania doktorskie wskazywało, że stosowanie produktów do zwalczania pasożytów zewnętrznych u zwierząt domowych może być znaczącym źródłem narażenia na ekspozycję u ludzi. Brakuje jednak jednoznacznych dowodów eksperymentalnych potwierdzających tę hipotezę. Z tego względu Autorka podjęła się nowego, innowacyjnego rozwiązania oceny narażenia u ludzi, ponieważ tradycyjne podejście do oceny narażenia na pyretroidy obejmujące biomonitoring, w szczególności ilościowe oznaczanie metabolitów pyretroidów w moczu, jest niespecyficzne w stosunku do odpowiednich związków macierzystych, co utrudnia określenie dokładnego źródła narażenia. Ponadto, stężenie tych metabolitów w moczu może się szybko zmieniać ze względu na ich szybki metabolizm i krótki biologiczny okres półtrwania. Zrealizowany projekt będący przedmiotem rozprawy doktorskiej wskazuje na możliwość wdrożenia silikonowych opasek na rękę jako nowatorskiej, nieinwazyjnej metody ochrony osobistej pozwalającej na ocenę narażenia na macierzyste związki pyretroidowe, nie tylko właścicieli zwierząt domowych, ale również w odniesieniu do narażenia zawodowego. Argumenty te uwiarygadniają zasadność poszukiwania nowych metody oceny narażenia, a tym samym kierunek podjętych badań.

W tym miejscu pojawia się pytanie czy Doktorantka rozważała wdrożenie swojej innowacji, które miałyby charakter komercyjny?

W streszczeniu, które jest integralną częścią rozprawy doktorskiej, Autorka w zwięzły sposób przedstawiła zarys problemu, podając tezę badawczą i cel pracy, następnie przedstawiła etapy metodyki swoich badań, wyniki i wnioski oraz potencjalne wykorzystanie rezultatów badań własnych. Streszczenie w języku angielskim nie stanowi wiernej wersji tekstu przedstawionego w języku polskim. Jako przykład można wskazać trzeci akapit w języku polskim definiujący cel pracy.

W następnym rozdziale – Wprowadzenie - Autorka przedstawia zarys problematyki zastosowania pestycydów ze szczególnym uwzględnieniem pyretroidów, w tym ich strukturę i właściwości chemiczne. Następnie podaje drogi wchłaniania i dystrybucję pyretroidów, ich metabolizm i eliminację, a w kolejnych rozdziałach zastosowanie syntetycznych pyretroidów oraz ich mechanizm działania, i dalej zagrożenia zdrowotne i biomonitoring u ludzi.

Tekst jest napisany w zrozumiałym i przystępnym sposobie. Koncepcja i struktura rozdziałów jest właściwie zaplanowana, tak, że przybliża czytelnika do celu badań.

Sam cel badań w mojej ocenie wymaga korekty, ponieważ celem badań nie jest, jak podaje Autorka, przeprowadzenie/wykonanie pomiaru ekspozycji, ale ocena ekspozycji na podstawie pomiaru. Sam pomiar jest jedynie narzędziem do osiągnięcia właściwego celu – tj. oceny. Dalej, niektóre cele szczegółowe przybierają raczej charakter opisu etapów badawczych.

W kolejnych rozdziałach Kandydatka podaje etapy przeprowadzonych badań, koncentrując się na metodyce i wynikach.

Rozdział siódmy, zatytułowany „Conclusions”, ze względu na przedstawione w nim treści, powinien być raczej zatytułowany „Podsumowanie”, lub Podsumowanie i wnioski” ponieważ oprócz wniosków większość tekstu zajmują opisy motywacji przeprowadzenia badań, metodyka i wyniki.

Na całość opisanych badań w formie artykułu i manuskryptów składają się 3 etapy:

- 1/ Przegląd literatury odnośnie do dotychczasowego zastosowania opasek silikonowych w ocenie ekspozycji (artykuł 1);
- 2/ Przegląd literatury w odniesieniu do wszystkich etapów analitycznej metody oznaczania pyretroidów w opaskach silikonowych oraz badania własne nad optymalizacją metody oznaczania (publikacja 1 i 2);
- 3/ Badania u ludzi – trochę na wyrost, ze względu na liczebność (w pierwszym etapie grupa liczyła 15 osób) zostały nazwane „badaniami populacyjnymi” (publikacja 3 i 4). Przeprowadzono oznaczenie zawartości macierzystych pyretroidów w opasce silikonowej oraz pestycydów i ich metabolitów w moczu ochotników.

Autorka opracowała i zoptymalizowała metodę oznaczania natywnych pyretroidów w opaskach silikonowych oraz potwierdziła funkcjonalność jej stosowania. Złożyło się na to opracowanie protokołu postępowania w oznaczeniu natywnych pyretroidów w opaskach silikonowych, tak, że metoda jest łatwa do zastosowania i wymaga jedynie łatwo dostępnego sprzętu laboratoryjnego. Jednocześnie silny poziom korelacji pomiędzy wynikami analizy

moczu i analizy stężeń w opaskach silikonowych w całym projekcie, stanowi dowód na komplementarność zastosowanych metod oceny narażenia tą drogą.

Jednym z ważniejszych wniosków jest konkluzja oparta na obserwacji, że wykrycie znacznych ilości permetryny na opaskach noszonych przez niektórych uczestników przed podaniem budzi obawy dotyczące losu syntetycznych pyretroidów w pomieszczeniach zamkniętych, a także ich trwałości, dlatego może być rozumiane jako miara występowania przewlekłego narażenia na działanie tych związków.

Co więcej, wykrycie permetryny w niektórych opaskach na rękę wskazuje na potencjalną zdolność do dystrybucji tego nietłotnego związku w pomieszczeniach zamkniętych, najprawdopodobniej poprzez cząstki zawieszane w powietrzu.

Autorka wykazała, że badanie pilotażowe potwierdziły przydatność silikonowych opasek na rękę jako osobistych próbników w badaniach oceny narażenia. Metoda ta pozwala na ocenę wielkości narażenia na natywne pyretroidy, których nie można określić na podstawie samej analizy moczu.

Mając powyższe na uwadze, należy stwierdzić, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego, a uzyskane rozwiązanie może być wykorzystane w sferze gospodarczej lub społecznej, co spełnia kryterium zawarte w art. 187 ust. 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Autorka opracowała i zwalidowała funkcjonalną metodę oznaczania natywnych pyretroidów w silikonowych opaskach na rękę, a następnie wykorzystywała ją do badania wielkości i wskazania potencjalnych źródeł narażenia na te związki. Stwierdziła, że metoda oznaczania pyretroidów w silikonowych opaskach na rękę jest odpowiednia do rutynowego stosowania. Przekrojowe badanie populacyjne jest według wiedzy Autorki pierwszym rozpoczętym w Polsce badaniem przydatności badania pyretroidów w opaskach silikonowych jako narzędzie badawcze w ocenie ryzyka narażenia u ludzi.

Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, o której mowa w art. 187 ust. 1 p.sz.w.n. Z całą pewnością Doktorantka spełnia warunek, o którym mowa w powyższym przepisie. Pierwsza praca została opublikowana w IF = 4,614, kolejne zostały wysłane do druku do czasopism z IF odpowiednio w kolejności opisanej w rozprawie = 8,835, 13,6 oraz 6.0. Jest to bardzo wysoki poziom naukowy. Dokładana analiza tych prac wskazuje na bardzo wnikliwe i wszechstronne podejście do opisywanych problemów, bogaty, specjalistyczny warsztat naukowy oraz ekspercką wiedzę w opisywanym zakresie tematycznym, niezwykle

skrupulatne i pracochłonne przygotowanie manuskryptów, bardzo dobrze wyważone dyskusje i wnioski, co jest jednym z najważniejszych kryteriów oceny dojrzałości naukowej. Z pewnością tak wysokie osiągnięcia są rezultatem pracy zespołowej wszystkich współautorów, a przede wszystkim Promotora. Jednak warto podkreślić, że w czterech pracach lista autorów nie była duża – nie przekraczała czterech autorów. W każdej pracy Doktorantka była pierwszym autorem, a jej udział procentowy w pracach, z zachowaniem kolejności przedstawionej w rozprawie, wynosił odpowiednio: 40%, 60%, 55% i 65%. A zatem oceniana rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Podsumowanie

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani **mgr farm. Małgorzaty Waclawik** pt. „Wykorzystanie komplementarnych metod szacowania ekspozycji do oceny ryzyka zdrowotnego wynikającego ze stosowania przeciwpasożytniczych leków weterynaryjnych u zwierząt domowych” spełnia wszystkie warunki nadania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oraz wszystkie wymogi stawiane rozprawie doktorskiej, tj. kryteria z art. 186 i 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2023.742). Wszystkie uwagi i sugestie zawarte w recenzji nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej rozprawy.

Na podkreślenie zasługuje samodzielność prowadzenie pracy naukowej przez Doktorantkę oraz oryginalność rozwiązania postawionego problemu naukowego, które ze względu na charakter innowacyjny wnosi postęp do oceny narażenia ludzi na ryzyko ekspozycji na pestycydy. Z pełnym przekonaniem wnoszę zatem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani **mgr farm. Małgorzaty Waclawik**, ubiegającej się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Jarosław Dudka



Signed by /
Podpisano przez:

Jarosław Jerzy
Dudka
Uniwersytet
Medyczny w Lublinie

Date / Data:
2023-11-13 13:57