

Prof. dr hab. Lidia Wolska  
Zakład Toksykologii Środowiska  
Wydział Nauk o Zdrowiu z OP i IMMiT  
Gdański Uniwersytet Medyczny

## Recenzja

### pracy doktorskiej mgr Katarzyny MIODUSZEWSKIEJ pt.: **Ocena sorpcji i mobilności wybranych leków przeciwnowotworowych w środowisku glebowym.**

#### 1. Podstawa opracowania

Podstawę do opracowania recenzji stanowi pismo prof. UG dr hab. Zbigniewa Kaczyńskiego, Dziekana ds. Nauki, Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku, z dnia 04.12.2018r., oraz dołączona rozprawa doktorska mgr Katarzyny MIODUSZEWSKIEJ pt.: *Ocena sorpcji i mobilności wybranych leków przeciwnowotworowych w środowisku glebowym.*

Praca została wykonana w Katedrze Analizy Środowiska, Instytutu Oceanografii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Piotra STEPNOWSKIEGO, w obszarze *nauki ścisłe*, dziedzinie *nauki chemiczne*, dyscyplinie *ochrona środowiska*.

#### 2. Ocena zasadności podjęcia tematu

Jedną z metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu nowotworów jest chemioterapia, której podstawę stanowią leki przeciwnowotworowe (LP). Światowa produkcja i stosowanie leków przeciwnowotworowych rośnie z roku na rok. Substancje te znalazły zastosowanie także w obszarze weterynarii. I jak większość celowo stosowanych substancji, LP trafiają w formie pierwotnej i/lub zmetabolizowanej do środowiska. Z natury rzeczy, LP są substancjami biologicznie czynnymi z funkcją niszczenia komórek nowotworowych. Przy czym niestety uszkodzane są także zdrowe komórki. W środowisku biotycznym należy zatem oczekiwać podobnego ich działania i wskazywać na potencjalne zagrożenia dla tegoż środowiska i w dalszej kolejności, wtórnie dla ludzi. Poznanie losów tych związków w ekosystemach jest podstawowym celem wielu prac badawczych. Opis takich procesów jak sorpcja, mobilność, biodegradacja czy kumulacja, przy współwystępowaniu innych czynników, to duże wyzwanie dla nauki. Znajomość zachowania się analizowanych leków w środowisku, przy ich rosnącej produkcji i użyciu, jest niezbędna do oszacowania takich wartości jak ryzyko środowiskowe i zdrowotne.

Tematyka badawcza zaproponowana w pracy doktorskiej pani Katarzyny MIODUSZEWSKIEJ wpisuje się w nurt współczesnych zainteresowań wielu ośrodków badawczych.

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie i wyjaśnienie mechanizmów jakie towarzyszą obecności wybranych leków przeciwnowotworowych w środowisku glebowym.

Poznanie tych procesów ma znaczenie wielowymiarowe, naukowe, ekonomiczne, społeczne i gospodarcze.

**Jestem przekonana, że podjęta przez Doktorantkę tematyka badawcza w pełni spełnia kryterium celowości podjęcia badań.**

### **3. Ocena merytoryczna pracy**

Od strony formalnej przedstawiona mi do recenzji dysertacja, ma układ klasyczny i obejmuje streszczenie w j. polskim i angielskim, wykaz skrótów informację o współfinansowaniu badań i współpracy z innymi ośrodkami.

W dalszej kolejności praca zwiera dwustronicowy wstęp, część teoretyczną (s. 11 - 39), jasno i precyzyjnie sformułowany cel pracy, oraz część eksperymentalną (s. 41 - 60), omówienie wyników badań i wnioski (s. 61-107) i trzystronicowe podsumowanie. Praca zaopatrzona jest w spis literatury (s. 111 - 118) złożony z 176 pozycji oraz 28 tabel i 44 rysunki.

W części teoretycznej Doktorantka zwięźle omówiła problematykę chorób nowotworowych, trapiących ludzkość od zarania dziejów. W tabelarycznym ujęciu przytoczyła historię badań nad chorobami nowotworowymi i opisała współcześnie stosowane metody chemioterapii. W dalszej części odniosła się do światowej produkcji i konsumpcji leków oraz ich obecności w środowisku, jako nowopojawiających się zanieczyszczeń, których głównym źródłem są ścieki oczyszczone. Interesującym elementem jest zamieszczona lista priorytetowa leków przeciwnowotworowych, którą zaproponował Booker w 2014.

W kolejnym podrozdziale Doktorantka omówiła zjawisko sorpcji, pokrótce opisując modele matematyczne oraz parametry fizykochemiczne gleby mające wpływ na ten proces. Następnie Doktorantka przedstawiła obecny stan wiedzy na temat biodegradacji LP skupiając się na związkach wybranych do badań i wskazując na istotny deficyt danych. W dalszej kolejności scharakteryzowała współczesne metody oznaczania LP, a część teoretyczną kończy opis metod szacowania ryzyka środowiskowego, w tym LP.

**Treści zawarte w części teoretycznej zostały właściwie wybrane w relacji do tematu dysertacji oraz wyczerpująco opisane w oparciu o najnowszą literaturę.**

Jedynie wskazałabym na brak wydzielonej informacji nt. budowy gleby, jako matrycy, w relacji z którą zachodzą złożone procesy sorpcji. Takie informacje, w znacznej części, są rozproszone w podrozdziałach charakteryzujących parametry fizykochemiczne gleby.

**Przedstawiony materiał bez wątplenia wskazuje, że Doktorantka była właściwie i w pełni przygotowana od strony teoretycznej do realizacji pracy doktorskiej.**

W części doświadczalnej Doktorantka szczegółowo opisała przedmiot badań, miejsca pobierania próbek oraz zastosowane procedury badawcze i analityczne z uwzględnieniem najnowszych rozwiązań aparaturowych.

Ważnym elementem prac badawczych było wyznaczenie stałych dysocjacji  $K_a$  dla wytypowanych do badań związków oraz współczynników sorpcji zależnych od pH, siły jonowej i współwystępowania konkurencyjnych związków. Zaprojektowane doświadczenia wykonywane zostały wg standardowych procedur opracowanych przez organizacje OECD i DIN. Wybór tych procedur Doktorantka słusznie uzasadniła możliwością porównania uzyskanych wyników z wynikami innych badaczy.

Zaplanowane doświadczenia nie budzą zastrzeżeń, przy ich planowaniu Doktorantka wzięła pod uwagę zasady dobrej praktyki laboratoryjnej (próby kontrolne, właściwa liczba powtórzeń, weryfikacja oznaczeń).

**Sposób wykonania badań i oceny wyników wskazuje, że Doktorantka opanowała warsztat badawczy, rozumie wagę dowodu naukowego i jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.**

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki zaliczam:

1. wyznaczenie stałych dysocjacji  $K_a$  oraz współczynników sorpcji  $K_d$  dla wybranych LP i gleb o różnej charakterystyce, które to wielkości stanowią uzupełnienie wiedzy w obszarze zachowania się substancji w środowisku glebowym i stanowią niezbędne dane do szacowania narażenia i ryzyka środowiskowego oraz zdrowotnego;
2. określenie wpływu pH, siły jonowej oraz współwystępowania innych zanieczyszczeń (Cd, metoprolol) na współczynniki sorpcji.
3. określenie mobilności LP w kolumnach glebowych z użyciem materiałów referencyjnych;
4. badania nad biodegradacją związków i wykazanie, że trzy z badanych związków podlegają częściowo biodegradacji, zaś jeden – metotreksat, wykazywał dużą podatność na biodegradację;
5. ciekawą, dojrzałą dyskusję wyników w odniesieniu do doniesień światowych, co jednocześnie eksponuje i potwierdza nowość naukową uzyskanych wyników.

Jednocześnie, pragnę podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią interesującą inspirację do dalszych badań.

#### **4. Uwagi o charakterze merytorycznym i formalnym**

Prosiłabym Doktorantkę o ustosunkowanie się do następujących zagadnień:

1. Proszę o krótkie scharakteryzowanie gleby jako materiału sorpcyjnego.

2. W rozdz. 2.5.2 (s.26) mamy zapis „Mobilność zanieczyszczeń w środowisku glebowym zależy od stopnia i siły adsorbowania.” Zdanie to jest tylko częściowo prawdziwe, ponieważ w obszarach materii organicznej współwystępuje też zjawisko absorpcji. Proszę o komentarz.
3. Izotermy sorpcji wyznaczone były przy stosunkowo wysokich stężeniach związków (o czym wspomina Doktorantka w pracy). Tymczasem omawiane związki występują w środowisku zazwyczaj na znacznie niższych poziomach stężeń. Proszę o komentarz.
4. Mam wątpliwość czy właściwie Doktorantka podaje tłumaczenie angielskiej nazwy parametru Predicted No Effect Concentration (PNEC) na język polski: *przewidywane stężenie nie powodujące zmian w środowisku*. W dokumentach unijnych dotyczących REACH znajdujemy tłumaczenie: *przewidywane niepowodujące efektów stężenie* (PNEC).

Przedstawiona mi do recenzji praca napisana jest w sposób jasny, logiczny i zwarty, wzbogacona jest tabelami i rysunkami, nie mam uwag do jej edycji. Drobne niedociągnięcia, nie mające wpływu na ocenę merytoryczną pracy, zawarte są w poniższej tabeli:

Miejsce strona/linia	Zapis w tekście	Sugerowana zmiana
s.10, l.14	... <u>jednoznacznego</u> wyznaczenia	co Doktorantka rozumie pod pojęciem <u>jednoznacznego</u> ?
s.11, l.29	... oporności <u>klinicznej</u> .	czy można wydzielić oporność kliniczną?
s.13, l.2	... w latach 40tych ...	w latach 40. ...
s.8, l.2 s. 38, l.9	Przewidywane stężenie nie powodujące zmian w środowisku	PNEC (przewidywane niepowodujące efektów stężenie)
s.30, l.30	... i aktywności flory bakterii glebowych,	a grzyby, których udział w biodegradacji jest istotny
s.51, l. 34	... zastosowano obliczenia kwantowo-mechaniczne: analizę głównych składowych	
s.82, l. 13	... <u>negatywnie</u> naładowaną powierzchnię gleb ...	... <u>ujemnie</u> naładowaną powierzchnię gleb ...
s.100, rys 37 s.101,rys 38 i 39 s.103, rys 41	Liczby na osiach XY, ilość miejsc po przecinku	

## 5. Wnioski końcowe

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca doktorska podejmuje ważne problemy badawcze z zakresu oceny transportu zanieczyszczeń chemicznych (z obszaru nowopojawiających się zagrożeń) w środowisku glebowym i oceny ryzyka zdrowotnego. Są to problemy o istotnym znaczeniu naukowym jak i gospodarczym.

Doktorantka wykazała się umiejętnością opracowania teoretycznej analizy problemu, właściwego zaprojektowania badań oraz umiejętnością samodzielnego ich opracowania.

Oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego jest bez wątpienia odpowiedź na pytanie o kluczowe wartości parametrów charakteryzujących zachowanie się badany analitów w glebie. Praca zawiera niezwykle cenną, dojrzałą i dobrze udokumentowaną dyskusję wyników.

Chciałabym dodać, że Doktorantka jest współautorem 12 publikacji, w tym 2 publikacji o tematyce pokrywającej się z tematyką pracy doktorskiej, gdzie jest pierwszym autorem. Publikacje są zamieszczone w renomowanych czasopismach z wysokim współczynnikiem ddziaływania (Sci. Total Environ, 2016, IF=4,984; Trends Anal, Chem., 2017, IF=7,621). Ponadto Doktorantka aktywnie prezentowała swoje wyniki na licznych konferencjach naukowych.

**Wniosek końcowy:**

Reasumując, uważam, że recenzowana rozprawa doktorska spełnia wymogi stawiane tego typu pracom, zgodnie z ustawą z dnia 14 marca 2003 o *stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* (z późniejszymi zmianami), dlatego też wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie mgr Katarzyny MIODUSZEWSKIEJ do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

