



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Toksykologii

Wrocław, 10 grudnia 2024 roku

## RECENZJA

rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
mgr inż. Adriana Frydrycha  
przedłożonej Radzie Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu  
Rzeszowskiego

Tytuł pracy: „**Analiza toksykologiczna wybranych pierwiastków w dietetycznych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego dla pacjentów onkologicznych**”

Promotor: dr hab. n. med. i n. o zdr. Kamil Jurowski, prof. UR, prof. IEM

Podstawa prawna: Uchwała z dnia 14 listopada 2024 roku podjęta przez Radę Naukową Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego w sprawie powołania Komisji do przeprowadzenia postępowania o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauki medycznej dla Pana mgr. inż. Adriana Frydrycha

Żywnienie od pierwszych dni życia aż po późne etapy starości stanowi jeden z kluczowych czynników determinujących stan zdrowia człowieka. W ujęciu holistycznym zagadnienie to nabiera szczególnego znaczenia w kontekście intensywnego rozwoju farmakoterapii żywieniowej. Zapewnienie odpowiednio zbilansowanej diety jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów z chorobami przewlekłymi oraz w krytycznych etapach choroby, gdzie odżywienie pełni nie tylko rolę wspomagającą, ale często wręcz terapeutyczną. W tym kontekście żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP) odgrywa szczególną rolę w uzupełnieniu diety pacjentów. FSMP, często regulowana jako produkt farmaceutyczny, powinna charakteryzować się ściśle określonym składem, co jest niezwykle istotne z uwagi na możliwość wystąpienia zarówno niedoborów, jak i nadmiaru kluczowych składników. Oba te stany mogą niekorzystnie wpływać na organizm, zaostrzając istniejące patologie.

Dlatego uważam, że podjęty w ramach rozprawy doktorskiej temat pt. „Analiza toksykologiczna wybranych pierwiastków w dietetycznych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego dla pacjentów onkologicznych” jest niezwykle istotny. Szczególną uwagę należy zwrócić na fakt, że dla pacjentów onkologicznych FSMP często stanowi jedyne źródło składników odżywczych, zarówno w formie doustnej, jak i podawanej za pomocą przezskórnej endoskopowej gastrostomii.

Przedstawiona do oceny dysertacja liczy 113 stron i składa się z 4 publikacji, w tym: jednej przeglądowej oraz trzech prac oryginalnych, które są ze sobą ściśle powiązane tematycznie. Taka struktura świadczy o spójności podejścia badawczego i stanowi podstawę dla oceny merytorycznej zawartych w niej treści.

Praca przeglądowa została opublikowana w czasopiśmie *Nutriens*, natomiast 3 prace oryginalne ukazały się w *Food and Chemical Toxicology*. Łączna punktacja za cykl prac wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej wynosi: współczynnik impact factor: 16,500, a wartość punktów MNiSW na rok 2024 wynosi 440. We wszystkich publikacjach Pan mgr inż. Adrian Frydrych jest pierwszym autorem, a zadeklarowany wkład jednoznacznie wskazuje na Jego kluczową rolę w powstaniu manuskryptów.

Pierwsza publikacja cyklu, będąca pracą przeglądową, stanowi szczegółowy przegląd literatury dotyczącej funkcji fizjologicznych poszczególnych pierwiastków w organizmie człowieka, a także oceny ich niedoborów lub nadmiarów, szczególnie w kontekście chorób nowotworowych. Ponadto w tej pracy dokonano analizy zawartości pierwiastków w dostępnych produktach FSMP oraz odniesiono się do najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) oraz Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Zgodnie z deklaracją dotyczącą wkładu Pana mgr inż. Adriana Frydrycha w powstanie pierwowzoru tej publikacji, obejmującą opracowanie literatury, analizę i interpretację danych oraz ich wizualizacja, jednoznacznie potwierdzono Jego kompetencje naukowe.

Trzy opublikowane prace oryginalne przedstawiają kompleksową analizę pierwiastków w 23 produktach FSMP zaprojektowanych dla pacjentów onkologicznych. Prace te cechuje taki sam układ, zastosowanie tego samego materiału badawczego (23 preparaty) oraz procedury (ICP-MS). Każda z prac obejmuje różne grupy pierwiastków:

- ✓ pierwsza praca analizuje stężenia miedzi (Cu), żelaza (Fe), manganu (Mn) i cynku (Zn),
- ✓ druga praca: stężenie rtęci (Hg), ołowiu (Pb), kadmu (Cd) i arsenu (As),
- ✓ trzecia praca: zawartość niklu (Ni), chromu (Cr) i seleniu (Se).

W każdej z tych prac przeprowadzono szczegółową ocenę stężeń wybranych pierwiastków w FSMP, porównując je z wartościami deklarowanymi przez producentów. Dodatkowo oszacowano potencjalne spożycie pierwiastków zawartych w FSMP w pojedynczej dawce, w dawce dziennej (uwzględniając dopuszczalne dzienne spożycie) oraz tygodniowej (w odniesieniu do tygodniowego tolerowanego spożycia).

Na uwagę zasługują jasno przedstawione wyniki, które zostały zaprezentowane w formie grafik, wykresów i tabel, co znacznie ułatwia czytelnikowi analizę danych. Ponadto, przedstawione wyniki zostały szczegółowo przedyskutowane w kontekście aktualnej literatury naukowej, co dowodzi dużej wiedzy Pana Frydrycha w zakresie toksykologii żywności, farmakoterapii żywieniowej oraz Jego zdolności do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej.

Każdą pracę wchodzącą w skład cyklu podsumowują wnioski, spośród których za najistotniejsze uważam następujące:

- ✓ żaden z badanych produktów pod kątem stężenia Cu, Fe, Mn i Zn nie stanowił zagrożenia dla zdrowia pacjentów onkologicznych z uwagi na ich nadmiar lub niedobór w FSMP;
- ✓ znaczące rozbieżności między deklarowanymi przez producentów stężeniami Cr, Ni i Se a wartościami zmierzonymi w FSMP jednoznacznie wskazują na konieczność monitorowania zawartości tych pierwiastków. Jest to szczególnie ważne w przypadku potencjalnego narażenia pacjentów onkologicznych na ich nieprawidłowe stężenia;
- ✓ większość próbek FSMP zawierała Cd, Hg, Pb i As, jednak stężenia nie przekraczały wartości  $1\mu\text{g}/100\text{ g/mL}$  i były niższe od tymczasowego tolerowanego tygodniowego spożycia (PTWI). Jednakże, stężenie Cd w niektórych FSMP wynosiło nawet ponad 96% PTWI, co może budzić poważne obawy. Warto podkreślić, że pierwiastki te nie pełnią żadnej fizjologicznej funkcji w ludzkim organizmie, a ich kumulacja może stanowić istotne zagrożenie dla zdrowia pacjentów. Szczególnie niebezpieczne są Cd, Pb i Hg ze względu na ich długi okres półtrwania oraz tendencję do odkładania się w organizmie.

Uzyskane przez Pana Adriana wyniki jednoznacznie wskazują na konieczność zmian regulacyjnych dotyczących maksymalnej zawartości tych pierwiastków w FSMP, a także zwiększonej kontroli jakości tych preparatów. Zalecane jest również wprowadzenie obowiązku precyzyjnego etykietowania składu FSMP. Ponadto uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na potrzebę obniżenia dopuszczalnych stężeń kadmu w tych produktach. Takie zmiany są szczególnie ważne dla pacjentów onkologicznych, dla których

obecność metali ciężkich w FSMP może potęgować toksyczność chemioterapii i radioterapii, przyczyniać się do osłabiania organizmu, zwiększając jego podatność na infekcje i powikłania, a także zakłócać procesy metaboliczne oraz regeneracyjne.

Jako recenzentka pragnę zwrócić uwagę na kilka drobnych niedociągnięć w tekście rozprawy. W pracy pojawiają się skróty myślowe oraz żargon naukowy (np. str. 32 określenie „wyrafinowany pierwiastek”). Zidentyfikowano kilka drobnych błędów (np. str. 11 „wylano” zamiast „wykazano”; str. 14 „...kumuluje się w kościach, zębów...”, str. 19 „składły” zamiast „składały”), sierot literackich (w, z, i pozostawione na końcu wiersza), a także wielokrotnie wyjaśniane są te same skróty lub ten sam skrót jest wyjaśniony w różny sposób.

Na stronie 7 rozprawy doktorskiej błędnie przedstawiono znaczenie terminu „Doustne diety przemysłowe (FSMP)...”. Skrót FSMP, zgodnie z wcześniejszymi wyjaśnieniami, odnosi się do „żywności specjalnego przeznaczenia medycznego”, której podkategorią mogą być doustne diety przemysłowe.

W pracy przeglądowej występuje niezgodność między cytowaną literaturą a listą piśmiennictwa zamieszczoną na końcu publikacji, np. praca Subamanyam i wp. jest zacytowana jako pozycja 50, a w spisie bibliografii pod nr 50 mamy pracę Golasik i wsp.; praca Araya i wsp. jest cytowana jako pozycja 98 a znajduje się w spisie bibliografii jako pozycja 96, itd.

W pierwszej pracy oryginalnej cyklu błędnie wytłumaczono skrót ICH jako *The International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, podczas gdy jego poprawna forma to *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*. Z kolei skrót EBM został wyjaśniony jako „existing scientific evidence” zamiast “evidence-based medicine”. Chociaż „existing scientific evidence” mogłoby być interpretowane jako opis nawiązujący do tego pojęcia, nie jest ono jego oficjalnym rozwinięciem.

Chciałam również zapytać z jakich przesłanek wynikała rozbieżność dotycząca założonej średniej masy ciała dorosłego pacjenta onkologicznego w pracach oryginalnych. W pierwszej pracy średnia masa ciała została przyjęta na poziomie 60 kg, natomiast w drugiej i trzeciej pracy wynosi 50 kg.

Niemniej jednak, wymienione niedociągnięcia nie wpływają na wysoką wartość rozprawy doktorskiej, która zasługuje na uznanie.

Podsumowując sylwetkę Doktoranta należy podkreślić Jego bardzo duży, jak na tak młody wiek, dorobek naukowy w skład, którego wchodzi łącznie 10 prac oryginalnych oraz 3 prace przeglądowe o łącznym współczynniku wpływu wynoszącym 60,500 oraz Pkt.

MNiSW 1550. Pan Adrian jest także współautorem komunikatów prezentowanych na krajowych konferencjach a także wnioskował o finansowanie badań do Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu Preludium.

Podsumowując, Pan mgr inż. Adrian Frydrych, w pracy pt. „Analiza toksykologiczna wybranych pierwiastków w dietetycznych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego dla pacjentów onkologicznych” wykazał się szeroką wiedzą teoretyczną zarówno w zakresie regulacji prawnych dotyczących tego rodzaju preparatów obowiązujących w Unii Europejskiej, jak i wiedzą kliniczną na temat zaburzeń homeostazy pierwiastków w różnych chorobach nowotworowych. Ponadto udowodnił Swoją biegłość w samodzielnym prowadzeniu badań naukowych z wykorzystaniem nowoczesnej i zaawansowanej techniki analitycznej ICP-MS oraz w formułowaniu wniosków na podstawie przeprowadzonych analiz. Te umiejętności jednoznacznie potwierdzają Jego kompetencje do pełnienia roli pracownika naukowego.

Równocześnie podkreślam, że recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska, autorstwa Pan mgr inż. Adriana Frydrycha spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2021 roku poz. 478 z późn. zm.). Z przekonaniem przedkładam Szanownym Członkom Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego wniosek o dopuszczenie Pana magistra inżyniera do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną ocenianej dysertacji, istotny z punktu widzenia zdrowia publicznego charakter przeprowadzonych badań oraz znaczenie uzyskanych wyników, zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Adriana Frydrych.