

Gdańsk 29.11.2024

dr hab. Krzesimir Ciura
Katedra i Zakład Chemii Fizycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Farmaceutyczny
Al. Gen. J. Hallera 107
80-416 Gdańsk

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Adriana Frydrycha pt. „*Analiza toksykologiczna wybranych pierwiastków w dietetycznych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego dla pacjentów onkologicznych*”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Adriana Frydrycha została wykonana w Pracowni Innowacyjnych Badań i Analiz Toksykologicznych, kierowanej przez Promotora pracy Pana dr hab. Kamila Jurowskiego, prof. UR.

W ramach prowadzonych badań doktorant dokonał oceny zawartości wybranych pierwiastków w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego (ang. food for special medical purpose, FSMP), a następnie ocenił ich potencjalny wpływ na zdrowie pacjentów onkologicznych. Doktorant zidentyfikował istotną lukę prawną, podkreślając potrzebę wprowadzenia zmian w regulacjach krajowych i europejskich, tak aby zapewnić lepszą ochronę pacjentów onkologicznych przed narażeniem na działanie metali ciężkich. Wskazał potrzebę zapewnienia wyższych standardów bezpieczeństwa i jakości produktów FSMP.

Tematyka rozprawy jest aktualna, a przedstawiona do recenzji praca ma charakter interdyscyplinarny, łącząc ze sobą istotne zagadnienia z punktu widzenia dietyki klinicznej, analizy farmaceutycznej oraz toksykologii.

W ramach realizowanych badań mgr inż. Adrian Frydrych podjął się próby rozwiązania następujących problemów badawczych: (i) dokonania przeglądu literatury dotyczącej składu i zastosowania FSMP w terapii onkologicznej; (ii) analizy zawartości pierwiastków (m.in. Cu, Fe, Mn, Zn, Hg, Pb, Cd, As, Ni, Cr, Se) w produktach FSMP; (iv) oceny toksykologicznego ryzyka zdrowotnego wynikającego z obecności wybranych pierwiastków w FSMP.

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu 4 publikacji, które ukazały się w wysoko punktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym *Nutrients* oraz *Food and Chemical Toxicology*. Warto podkreślić, że oba czasopisma znajdują się w pierwszym kwartylu (Q1), według bazy danych Web of Science. Widoczna jest wiodąca rola magistra inż. Adriana Frydrycha, ponieważ w każdej z ww. prac jest on pierwszym autorem, a prace powstały w trzosobowym zespole. Znaczący wkład doktoranta został również jednoznacznie określony w oświadczeniach współautorów prac.

Dysertacja rozpoczyna się od przedstawienia znaczenia żywienia klinicznego, FSMP, w terapii pacjentów onkologicznych, podkreśla rolę pierwiastków niezbędnych fizjologicznie, pierwiastków problematycznych oraz metali ciężkich w FSMP. Następnie doktorant precyzyjnie zdefiniował cele pracy i postawił pytania badawcze, na które odpowiedź stanowią przeprowadzone przez niego badania. Doktorant dokładnie przedstawił metody analityczne z których korzystał, sposób przygotowania próbek oraz stosowane odczynniki. Znaczącym atutem pracy jest zastosowanie spektrometrii mas sprzężonej z plazmą wzbudzaną indukcyjnie (ang. inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS), która jest metodą analityczną gwarantującą wiarygodność uzyskanych wyników. Wyniki pracy zostały zaprezentowane w sposób klarowny, z wykorzystaniem tabel i wykresów, co ułatwia ich interpretację. Doktorant wskazał, że produkty doustne zawierają wyższe i bardziej zróżnicowane stężenia pierwiastków niezbędnych fizjologicznie (Cu, Fe, Mn i Zn), zwłaszcza cynku

i żelaza, podczas gdy w produktach podawanych przez PEG ich poziom jest wyrównany i niższy. W przypadku analizy zawartości metali ciężki (As, Cd, Hg i Pb) w FSMP, przeprowadzone badania wypełniają lukę w dotychczasowym stanie wiedzy, dostarczając szczegółowej analizy ich poziomów w FSMP. Doktorant w oparciu o uzyskane wyniki wskazuje potrzebę wprowadzenia ścisłego monitoringu FSMP, w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów przed zanieczyszczeniami metami ciężkimi.

Ostatnia publikacja, stanowiąca część złożonej rozprawy doktorskiej, dotyczy analizy pierwiastków problematycznych (Ni, Cr i Se). Analizy wykazały że w niektórych przypadkach przekroczono dopuszczalne wartości normatywne.

Podsumowując, struktura pracy jest przejrzysta, obejmująca wprowadzenie do problematyki, precyzyjnie zdefiniowane cele, szczegółowy opis metod badawczych oraz dogłębną analizę wyników, a wyciągnięte wnioski są logiczne i wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych badań.

Ocena merytoryczna:

Pierwszą pracą wchodzącą do cyklu jest przegląd literatury, który miał na celu scharakteryzowanie roli wybranych pierwiastków (Zn, Cu, Se, Fe, Mn) w FSMP dla pacjentów onkologicznych. Analizę przeprowadzono na podstawie danych z baz Scopus, Google Scholar i Web of Science. Ocenie zostało poddane 216 artykułów naukowych. Kryteria włączenia i wyłączenia prac zostały jasno sprecyzowane. Zebrane informacje odnosiły się do funkcji fizjologicznych tych pierwiastków, skutków ich niedoborów i nadmiarów, z uwzględnieniem wytycznych ESPEN i EFSA. Dla każdego pierwiastka określono kluczowe parametry dietetyczne, a także zebrano dane dotyczące ich poziomu u pacjentów z nowotworami. Z obowiązku recenzenta zwrócić uwagę, że w sytuacji sformułowania analizy literatury jako jednego z zadań badawczych, należałoby przegląd literatury oprzeć na jednej z metod, która jest do tego dedykowana jak np. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Zapewniłoby to większą przejrzystość pracy, a czytelnikom

ułatwiłoby śledzenie procesu przeglądu i oceny literatury, co doskonale potrafi zilustrować diagram przepływu (diagram PRISMA).

W drugiej pracy doktorant oznaczył poziom Cu, Fe, Mn i Zn w 23 FSMP dostępnych w krajowych aptekach. Warto podkreślić, że badanie dotyczyło wyłącznie produktów dostępnych w aptekach, z pominięciem tych oferowanych w ogólnodostępnych marketach. Takie podejście umożliwia odniesienie wyników analiz do podobnych scenariuszy w innych krajach Unii Europejskiej, gdzie zgodnie z obowiązującymi przepisami dystrybucja i dostępność FSMP są ograniczone wyłącznie do aptek. Zawartość pierwiastków analizowano za pomocą ICP-MS, po wcześniejszym trawieniu próbki z użyciem stężonego kwasu azotowego i nadtlenu wodoru. Proces trawienia przyspieszono, stosując mikrofalowy piekarnik.

Dla każdego z pierwiastków wyznaczono jednorazową porcję oraz dzienną dawkę, które porównano z wartościami referencyjnymi Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Chociaż stwierdzono rozbieżności między rzeczywistą a deklarowaną zawartością badanych pierwiastków, sięgające w skrajnych przypadkach prawie 90%, wszystkie produkty uznano za bezpieczne dla pacjentów onkologicznych na podstawie dostępnych danych.

Trzecia publikacja, będąca częścią cyklu, skupia się na analizie toksykologicznej i ocenie ryzyka zdrowotnego, związanego z zawartością metali ciężkich w FSMP przeznaczonych dla pacjentów onkologicznych. Zastosowana metodyka badawcza jest analogiczna jak w przypadku drugiej publikacji. W przypadku większości badanych FSMP odnotowano niskie poziomy metali ciężkich, nieprzekraczające $1 \mu\text{g}/100 \text{ g/mL}$. W pojedynczych FSMP zaobserwowano podwyższone stężenia Cd osiągające wartości nawet powyżej $40 \mu\text{g}/100 \text{ g/mL}$. Większość tych produktów również miała wyższe stężenia Pb, zawarte w zakresie $2,5 - 6,6 \mu\text{g}/100 \text{ g/m}$. Próbkę z wyższymi stężeniami metali ciężkich mogą stwarzać zwiększone ryzyko toksykologiczne dla pacjentów onkologicznych korzystających z produktów FSMP. Doktorant słusznie wskazuje na potrzebę dokładniejszego

monitorowania i wprowadzenia bardziej rygorystycznych regulacji dotyczących zawartości metali ciężkich w takich produktach, aby ograniczyć potencjalne zagrożenia zdrowotne związane z ich spożyciem.

W pracy kończącej cykl, doktorant skoncentrował się na analizie toksykologicznej trzech pierwiastków problematycznych w FSMP w odniesieniu do pacjentów onkologicznych, tj. niklu, chromu i selenu.

Uzyskane wyniki wskazują, że FSMP są zróżnicowane pod kątem zawartości tych pierwiastków, odpowiednio dla Ni 0,155–25,488 µg, Cr: 0,076–28,726 µg oraz Se 0,083–20,304 µg w przeliczeniu na jedną porcję. Oceny regulacyjne oparte na wskaźnikach dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI) i dopuszczalnej dziennej ekspozycji (PDE) wykazały, że szacowane tygodniowe spożycie Ni, Cr i Se z tych FSMP nie przekraczało tymczasowych wartości tolerowanego tygodniowego spożycia (PTWI). Niemniej jednak zawartość Ni stanowiąca 30,58% PTWI, budzi obawy dotyczące potencjalnych zagrożeń zdrowotnych związanych z nadmierną ekspozycją na Ni.

Bardzo wysoko oceniam uzyskane wyniki, które były już poddane weryfikacji przez niezależnych recenzentów w czasopiśmie naukowym. W ocenianej rozprawie doktorskiej nie dostrzegam znaczących nieścisłości, jedynie pojedyncze błędy jak np. na stronie 7 „*Mogą być stosowane u pacjentów, w tym onkologicznych, przez szpitale lub świadczeniodawców opieki długoterminowej, ale wtedy stanowią dodatkowy koszt hospitalizacji. kosztów hospitalizacji i nie podlegają odrębnemu rozliczeniu* (Kłęk 2020). W mojej ocenie błędem edytorskim było wykorzystanie grafik pochodzących z angielskojęzycznych czasopism bez ich przetłumaczenia na język polski, sytuacja dotyczy rycin 2-4. Elementem którego zabrakło mi w pracy, jest połączenie wszystkich wyników za pomocą metod chemometrycznych, takich jak analiza głównych składowych czy np. analizy skupień. Zakładam, że taka wielowymiarowa analiza pozwoliłaby jeszcze szerzej skomentować uzyskane wyniki. Powyższe uwagi nie wpływają na całościową pozytywną ocenę pracy doktorskiej.

Wnioski końcowe

Jednoznacznie stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska magistra inż. Adriana Frydrycha spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742) i zwracam się o dopuszczenie Pana mgr inż. Adriana Frydrycha do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Całościowy dorobek naukowy mgr inż. Adriana Frydrycha jest znaczący, doktorant jest on współautorem 13 artykułów, w czasopismach znajdujących się na liście filadelfijskiej o łącznej wartości Impact Factor 60,5. Doktorant prezentował również wyniki prowadzonych badań na dwóch konferencjach krajowych. Dlatego biorąc pod uwagę wysoki poziom prowadzonych badań i zdecydowanie ponadprzeciętną aktywność naukową wnioskuję do Rady Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Signature Not Verified

Dokument podpisany przez Krzesimir Ciura
Data: 2024.11.29 08:58:32 CET