

Prof. dr hab. Jerzy Jaroszewski
Katedra Farmakologii i Toksykologii
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Olsztyn, 18.06.2017 r.

Ocena

rozprawy doktorskiej mgra Tomasza Bładka pt. „Wpływ iniekcji *Actinobacillus pleuropneumoniae* na farmakokinetykę tkankową tulatromycyny u świń”.

Recenzję opracowano w oparciu o Uchwałę 31/2014 Rady Naukowej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego - Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach z dnia 26.06.2013 r.

Znajomość farmakokinetyki leków stosowanych u zwierząt pozwala na określenie racjonalnego dawkowania oraz wyznaczenie okresów karencji. Zgodnie z obowiązującymi przepisami badania farmakokinetyczne preparatów dopuszczonych do obrotu wykonuje się na grupie zwierząt zdrowych docelowego gatunku, co nie uwzględnia zmian w stężeniu leku wynikających z toczącego się procesu chorobowego jak również z interakcji równocześnie stosowanych leków (np. antybiotyków i niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Wyniki takich badań są prowadzone jedynie w nielicznych ośrodkach naukowych stąd wiedza w zakresie wpływu infekcji bakteryjnych na losy leku w organizmie jest wciąż niewystarczająca. Biorąc pod uwagę powyższe pojęta tematyka badań mająca na celu wykazanie, czy eksperymentalnie wywołana infekcja *Actinobacillus pleuropneumoniae* ma wpływ na farmakokinetykę (w tym tkankową) tulatromycyny u świń jest bardzo aktualna i wzbogaca istotnie (do chwili obecnej brak takich danych w piśmiennictwie światowym) wiedzę w tym zakresie. Na uwagę zasługuje również fakt, że oznaczenie stężeń tulatromycyny w osoczu oraz tkankach i narządach zostało poprzedzone opracowaniem dwóch metod analitycznych z wykorzystaniem najnowszych technik obowiązujących w tym zakresie. Reasumując, cel podjętych badań jest bardzo aktualny, kompleksowy i w pełni zasadny.

Oceniana rozprawa doktorska stanowi kompilację pięciu prac (jednej przeglądowej opublikowanej w czasopiśmie z listy B i czterech prac oryginalnych opublikowanych w czasopiśmie z listy A Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego). Łączna liczba punktów wg. klasyfikacji MNiSW wynosi 99, a współczynnik wpływu (Impact Factor) według Journal

of Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 5,343. Liczba publikacji i ich „jakość” w pełni spełnia kryteria rozprawy na stopień doktora nauk. Do kompilacji prac Doktorant dołączył oświadczenia współautorów, które jednoznacznie wskazują na Jego wiodący udział w wykonaniu badań/opracowaniu metod analitycznych i przygotowaniu publikacji. Ponadto kompilacja prac została wzbogacona o formę opisową, w której można wyróżnić wstęp, cel i zakres pracy, metodykę badań, omówienie wyników, wnioski, streszczenia polskie i angielskie oraz bibliografię. To skondensowane opracowanie, bardzo czytelne i ujmujące najważniejsze zagadnienia rozprawy doktorskiej, doskonale odzwierciedla zarówno nowatorski charakter badań jak i bardzo dobre przygotowanie merytoryczne i analityczne Doktoranta do ich realizacji.

W pracy przeglądowej, opublikowanej w *Życiu Weterynaryjnym* udział Doktoranta jako pierwszego autora wyniósł 95%. W pracy tej przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat wpływu stanu chorobowego na farmakokinetykę leków stosowanych u zwierząt. Z analizy pracy wynika jasno, że stany chorobowe w sposób istotny zmieniają farmakokinetykę leków weterynaryjnych, co potwierdza zasadność wyboru tematyki rozprawy doktorskiej. W pierwszej pracy oryginalnej wchodzącej w skład rozprawy i opublikowanej w *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* Doktorant jest trzecim autorem, a jego udział w przygotowaniu publikacji wyniósł 50%. Z analizy przesłanych dokumentów wynika, iż Doktorant uczestniczył we wszystkich etapach opracowania i walidacji metody analitycznej pozwalającej na oznaczanie tulatromycyny w osoczu świni. W drugiej pracy oryginalnej opublikowanej w *Analytical Methods* Doktorant jest pierwszym autorem, a jego udział w przygotowaniu publikacji na wszystkich etapach był dominujący i wyniósł 90%. Opracowana metoda pozwala na oznaczanie tulatromycyny w tkankach i narządach świni. Obie opisane metody analityczne, charakteryzujące się szybkim przygotowaniem próbek i krótkim czasem analizy chromatograficznej, zostały wykorzystane w dalszych badaniach farmakokinetycznych. W trzeciej pracy oryginalnej opublikowanej w *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* Doktorant jest drugim autorem z 55% udziałem w przygotowaniu publikacji. Z załączonych dokumentów wynika, że Doktorant uczestniczył we wszystkich etapach badawczych obejmujących przeprowadzenie doświadczenia, analizę laboratoryjną wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych, analizę wyników i przygotowanie manuskryptu. Uzyskane wyniki badań wskazują, że w eksperymentalnie wywołanej pleuropneumonii świń stężenia maksymalne tulatromycyny w płucach świń chorych są osiągnięte później (po 48 godz.) niż u świń zdrowych (po 12 godz.). Jednocześnie

wykazano, że u świń chorych zarówno w osoczu jak i płucach lek utrzymuje się dłużej i osiąga większą wartość pola powierzchni pod krzywą (AUC), co świadczy o lepszej ekspozycji na lek. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że infekcja *Actinobacillus pleuropneumoniae* prowadzi do zmian w farmakokinetyce tulatromycyny. W czwartej pracy oryginalnej opublikowanej w *Food Additives & Contaminants: Part A* Doktorant jest pierwszym autorem, a jego udział w przygotowaniu publikacji na wszystkich etapach (część eksperymentalna i analityczna, obliczenia farmakokinetyczne, analiza wyników i przygotowanie manuskryptu) był dominujący i wyniósł 85%. Uzyskane wyniki wskazują, że w mięśniach, nerkach, wątrobie i skórze z tłuszczem u świń z eksperymentalnie wywołaną pleuropneumonią dochodzi do zwiększenia ekspozycji (większa wartość AUC) na tulatromycynę z jednoczesnym wydłużeniem okresu zanikania pozostałości antybiotyku w porównaniu do świń zdrowych. Przedstawione do oceny wyniki badań wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są nowatorskie i w istotnym stopniu wzbogacają dotychczasowy stan wiedzy. Opracowane metody analityczne mogą być z powodzeniem wykorzystywane w innych ośrodkach naukowych. Ponadto wyniki badań w zakresie farmakokinetyki tulatromycyny u świń zdrowych i chorych stanowią oryginalny wkład do nauki światowej.

Reasumując stwierdzam, iż przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgra Tomasza Bładka w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk. Jasno sformułowany cel badań, który został w całości osiągnięty odpowiada standardom obowiązującym w tego typu badaniach i nie wzbudza jakichkolwiek wątpliwości. Analiza przedstawionej dokumentacji wskazuje, że Doktorant posiada odpowiednie przygotowanie merytoryczne i metodyczne do pracy naukowej. Uzyskane wyniki badań stanowią istotny wkład wiedzy nt. wpływu infekcji bakteryjnej na farmakokinetykę tulatromycyny u świń. Biorąc pod uwagę fakt, iż jest to lek często stosowany w terapii świń uzyskane wyniki mają nie tylko charakter poznawczy ale również użyteczny, gdyż mogą być brane pod uwagę w określaniu okresów karencji, co przekłada się na zdrowie konsumenta. Dlatego uważam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgra Tomasza Bładka w pełni odpowiada warunkom określonym w artykule w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Biorąc powyższe pod uwagę przedkładam Komisji Doktorskiej Rady Naukowej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego - Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach wniosek o dopuszczenie mgra Tomasza Bładka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, uwzględniając nowatorski charakter oraz szeroki zakres prowadzonych badań wnioskuję o przyznanie mgrowi Tomaszowi Błądkowi stosownej nagrody.

Prof. dr hab. Jerzy Jaroszewski

