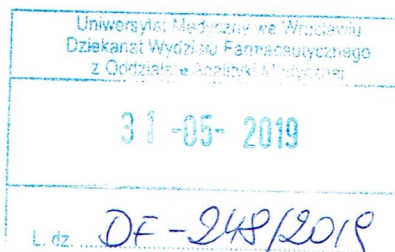




Prof. dr hab. n. med. Wojciech Wąsowicz  
Kierownik Zakładu  
Monitoringu Biologicznego i Środowiska  
Instytut Medycyny Pracy  
w Łodzi



### Ocena

Całokształtu dorobku naukowego dr n. farm. Anny Bizoń, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego pt. "Przydatność oznaczeń aktywności formy 1 paraoksonazy i  $\gamma$ -glutamylotransferazy w ocenie narażenia ludzi na ksenobiotyki".

### Informacje ogólne, przebieg pracy zawodowej

Pani dr Anna Bizoń ukończyła Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej, na kierunku biotechnologia, gdzie w roku 2003 uzyskała tytuł magistra inżyniera biotechnologii ze specjalizacją biotechnologia molekularna i biokataliza. Podstawą nadania tytułu była praca magisterska pt.: "Wpływ represji białka 14-3-3 na metabolizm węglowodanów i odpowiedź roślin na stres". W roku 2009 ukończyła studia doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała dwie pełnotekstowe prace w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (IF 2,733 i IF=1,23).

Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych w zakresie toksykologii uzyskała w roku 2010 na podstawie rozprawy doktorskiej „Udział melatoniny w równowadze pro/oksydacyjnej osób narażonych na ksenobiotyki środowiskowe”, której to promotorem była prof. dr hab. Halina Milnerowicz.

Od ukończeniu studiów doktoranckich do chwili obecnej dr Anna Bizoń jest pracownikiem Katedry i Zakładu Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Równolegle z zatrudnieniem w Uniwersytecie Medycznym, Habilitantka podjęła pracę w Państwowej Wyższej Szkole Zawodowej im. Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu, gdzie pracowała w latach 2011-2012 na stanowisku starszego wykładowcy.





## Ocena dorobku naukowego

Ocenę punktową dorobku naukowego Habilitantki dokonałem zgodnie z zestawieniem przygotowanym przez Habilitantkę, popartą analizą bibliometryczną wykonaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Dr Anna Bizoń jest autorem/współautorem łącznie 25 prac naukowych, z czego 18 znajduje się na liście JCR. Większość prac powstała po uzyskaniu przez nią stopnia doktora. Prace z listy JCR w większości charakteryzują się niezbyt wysokim współczynnikiem oddziaływania (od 1,303 do 2,776). Sześć prac z listy Habilitantka zaliczyła do osiągnięcia będącego podstawą postępowania habilitacyjnego. Ponadto dr A. Bizoń opublikowała 6 prac bez współczynnika oddziaływania, oraz jest współautorem rozdziału w monografii wydanej w roku 2013 przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich.

Jest również autorką/współautorką kilkunastu streszczeń ze zjazdów krajowych i zagranicznych.

Łączny IF prac publikowanych przez Habilitantkę wynosi 42,049 co przy 25 pracach daje średnią  $IF=1,681$  na prace.

Prace (6 prac), które Habilitantka zaliczyła do cyklu prac doświadczalnych powiązanych tematycznie i zaliczonych do osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, których łączny współczynnik oddziaływania wynosi 12,472 a łączna liczba punktów MNiSW wynosi 145. Należy podkreślić, że w 5 pracach Habilitantka jest autorem wiodącym i korespondencyjnym, co świadczy o dojrzałości naukowej Habilitantki.

Dane te, skądinąd interesujące ze względu na tocząca się szeroko w środowisku naukowym dyskusję nad miarodajnością współczynnika oddziaływania, są odzwierciedleniem merytorycznego dorobku naukowego Habilitantki.

Przed uzyskaniem stopnia doktora zainteresowania naukowe Pani mgr A. Bizoń skupiały się na ocenie stężenia metalotioneiny, aktywności miedziowo-cynkowej dysmutazy ponadtlenkowej we krwi pacjentów cierpiących na zapalenie trzustki oraz aktywności N-acetylo- $\beta$ -D-glukozaminidazy i jej form w moczu hutników narażonych, poza czynnikami zawodowymi, na dym tytoniowy i metale ciężkie.

Dużym osiągnięciem naukowym dr A. Bizoń było opracowanie nowej immunoenzymatycznej metody oznaczania stężeń metalotioneiny materiale biologicznym. Do opracowania wiarygodnej metody zmusił Habilitantkę brak na rynku komercyjnego testu służącego do oznaczania stężeń tego białka. Aby taką metodę opracować, a nie jest to proste, posłużono się standardem metalotioneiny wyizolowanym z wątroby ludzkiej i komercyjnie dostępnych przeciwciał. Czystość standardu potwierdzono metodą elektroforezy żelowej (SDS/PAGE 15%) oraz techniką Western blot, z wykorzystaniem monoklonalnych mysich, anty-ludzkich przeciwciał skierowanych przeciwko metalotioneinie. Opracowana metoda z powodzeniem została zastosowana do oznaczeń stężeń metalotioneiny m.in. w grupach pacjentów u których zdiagnozowano stany zapalne trzustki.

Jest to doskonały przykład na wykorzystanie przez dr A. Bizoń swoich możliwości i zdolności do samodzielnego opracowywania metod analitycznych. Mam nadzieję, że Autorka bierze pod uwagę ochronę patentową swojego osiągnięcia a następnie jego komercjalizację.

Badania te skutkowały opublikowaniem dwóch prac w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym: *Pancreas* z roku 2009;  $IF=2,733$  i *Acta Biochim Pol* z 2010 roku;  $IF=1,234$ , oraz jednej pracy (*Przegl Lek* z 2008 roku) bez współczynnika oddziaływania.



Po uzyskaniu stopnia doktora, zainteresowania naukowe dr Bizoń w dalszym ciągu koncentrowały się na zagadnieniach związanych z wpływem czynników biologicznych i środowiskowych na stężenie metalotioneiny, aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy i formy 1 paraoksonazy we krwi ludzi narażonych na ksenobiotyki zarówno w miejscu pracy jak i w wybranych stanach fizjologicznych i patologicznych. Ważnym czynnikiem zakłócającym, który Habilitantka brała pod uwagę było palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Pani dr Bizoń rozpoczęła także nowe kierunki zainteresowań dotyczące wpływu związków chemicznych powstających podczas palenia tytoniu na równowagę pro/antyoksydacyjną ocenianą we krwi kobiet ciężarnych. Brano pod uwagę również biometrię płodu, wartości wewnątrzmacicznych przepływów naczyniowych w krążeniu maczyno-płodowym, ze szczególnym uwzględnieniem cięż powikłanych zaburzeniami wzrostu płodu.

Habilitantka badała zaburzenia hormonalne i metaboliczne we krwi kobiet z zespołem policystycznych jajników, a szczególnym zainteresowaniem dr Bizoń stały się badania hormonalne wspomagające diagnozę, jak również analiza parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej.

Analizując dorobek naukowy Habilitantki po uzyskaniu przez Nią stopnia doktora można w nim wyróżnić cztery grupy tematyczne, które doskonale pokazują kierunki zainteresowań naukowych.

1. Ocena biochemiczna metalotioneiny oraz wpływu czynników środowiskowych a także procesu nowotworowego na stężenie tego białka
2. Ocena wpływu ekspozycji na związki chemiczne zawarte w dymie tytoniowym na zdrowie matki i płodu,
3. Ocena wpływu ekspozycji na metale ciężkie w środowisku pracy na równowagę pro/antyoksydacyjną we krwi hutników palących i niepalących tytoń,
4. Ocena zaburzeń metabolicznych występujących u kobiet z zespołem policystycznych jajników.

Wynikiem prowadzonych prac było opublikowanie 16 prac doświadczalnych i dwóch prac poglądowych. Na uwagę zasługuje fakt, że zdecydowana większość prac została opublikowana w czasopiśmie umieszczonych na liście JCR. Łączny współczynnik oddziaływania dla tych prac wynosi  $IF=25,412$  (300 pkt MNiSW), co świadczy o wysokim poziomie naukowym prowadzonych projektów.

Podsumowując całokształt dorobku naukowego dr Anny Bizoń można stwierdzić że liczba cytowań prac Habilitantki (bez autocytowań) wynosi 114, co przy indeksowanych 25 pracach w bazie Web of Science (Core Collection) daje dobrą średnią 4,56 cytowania na pracę. Indeks Hirscha Habilitantki wynosi 7, co w zupełności spełnia kryteria stawiane osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

### **Ocena dzieła będącego przedmiotem habilitacji**

Zgodnie z art. 16 ust. 1 i 2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki za osiągnięcie naukowe może być uważany jednotematyczny cykl prac.

W mojej ocenie cykl prac zatytułowany "Przydatność oznaczeń aktywności formy 1 paraoksonazy i  $\gamma$ -glutamylotransferazy w ocenie narażenia ludzi na ksenobiotyki" wypełnia zapisy Ustawy. W skład cyklu wchodzi 6 prac doświadczalnych. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) dla prezentowanego cyklu prac wynosi 12,472, a suma punktów MNiSW:



145. W pięciu pracach Habilitantka jest zarówno pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, co świadczy o wiodącej roli dr Bizoń w tworzeniu koncepcji pracy, jak i zaplanowaniu oraz wykonaniu odpowiednich badań.

Wszystkie prace zaliczone do cyklu prac zostały opublikowane w czasopismach międzynarodowych, posiadających IF, mieszczący się w zakresie od 1,303 do 2,776. Przyjęcie do druku prac autorstwa/współautorstwa dr A. Bizoń i zespołu w czasopismach z listy JRC świadczy o poziomie naukowym tych publikacji. Przed opublikowaniem, prace były oceniane przez grono recenzentów, nie czuję się zatem upoważniony do ponownej ich oceny.

Pozwolę sobie jedynie na wskazanie najistotniejszych osiągnięć naukowych Habilitantki, wynikających z wnikliwego zapoznania się z opublikowanymi artykułami.

Prace stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego dotyczą m.in. określenia wpływu różnych czynników środowiskowych (metale ciężkie, dym tytoniowy) na aktywności enzymów: formy 1paraoksonazy (PON1) i  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT) we krwi hutników. Habilitantka wykazała wyższą aktywność GGT w surowicy hutników w porównaniu z grupą osób niepracujących w hucie. Palenie tytoniu nie miało wpływu na aktywność tego enzymu. Stwierdzono istnienie korelacji liniowej między latami zatrudnienia a aktywnością GGT.

W kolejnych pracach dr A. Bizoń skoncentrowała się na badaniu zależności między narażeniem zawodowym na aktywność GGT, proces peroksydacji lipidów oraz wieloparametrową ocenę systemu antyoksydacyjnego we krwi 107 hutników, niepalących i eksponowanych na dym tytoniowy. Wśród 21 hutników z diagnozowaną cukrzycą 14 osób nie paliło tytoniu. Na podstawie wyników badań Habilitantka formułuje wnioski, z których jeden jest dla mnie dyskusyjny. Otóż Habilitantka twierdzi, że „praca w hucie, palenie papierosów, a **także cukrzyca wpływa na stężenie As** w moczu i Pb we krwi hutników”. Stwierdzenie takie, interesujące niewątpliwie, budzi jednak pewne wątpliwości. Chciałbym wiedzieć, jak cukrzyca wpływa na stężenie arsenu? Znane mi prace mówią o wpływie arsenu na zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu II. Dowiedziono, że As wpływa na ekspresję genu kalpina 10, który reguluje produkcję enzymu o tej samej nazwie odpowiedzialnego m.in. za regulację produkcji insuliny.

Poza tym, wnioski wynikające z wyników tej pracy oparte są na bardzo małej grupie badanych (21 hutników z cukrzycą, a tylko 14 było wolnych od nałogu palenia tytoniu). Narażenie pracowników huty miedzi na metale ciężkie, ale i metaloidy (arsen) jest ogólnie znane. Stąd nie dziwi wysokie stężenie pierwiastka w moczu badanych. Jednakże nie tyle stężenie arsenu całkowitego jest ważne, lecz stężenia jego form specyficzy. Nie wiadomo jaka forma pierwiastka (organiczna czy nieorganiczna) przeważa. Niestety, metodą generacji wodorków oznaczyć można jedynie arsen w formie nieorganicznej. Nie budowałbym wniosków na podstawie korelacji liczonych w tak nielicznej grupie badanych.

Jednakże, jak wspominałem wcześniej, prace była już recenzowana i opublikowana w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, więc moje uwagi nie wpływają w żaden sposób na ocenę merytoryczną pracy a mają wyłącznie charakter polemiczny.

Publikacje zaliczone do osiągnięcia naukowego dr A. Bizoń są publikacjami wykazującymi „przydatność” oznaczeń aktywności dwóch enzymów w ocenie narażenia zarówno pracowników eksponowanych na związki chemiczne i dodatkowo chorych na cukrzycę, jak i pacjentów leczonych z powodu stanów zapalnych trzustki, kobiet ciężarnych, kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną, a także u osób zdrowych. Habilitantka uwzględniała również palenie tytoniu i konsumpcję alkoholu.



Wyniki wszystkich prac wykazują dobitnie, że oznaczane aktywności badanych enzymów zmieniają się w zależności od analizowanego modelu badawczego. Wydaje się więc, że prace dr A. Bizoń mogą mieć wartość nie tylko naukową, ale i użyteczną. Za wcześnie jeszcze aby z pewnością powiedzieć, że oznaczenia tych właśnie enzymów mają znaczenie diagnostyczne, czy są specyficznymi markerami efektu działania ksenobiotyków. Z drugiej strony, na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że aktywności oznaczanych enzymów nie wykazują dużej specyficzności.

Nie mniejsza to w żadnym stopniu osiągnięć Habilitantki, nie deprecjonują wysiłku włożonego w realizację postawionych sobie założeń i ich realizację. Z tego też powodu, publikacje zaliczone do osiągnięcia naukowego oceniam wysoko, są przyczynkiem do badania mechanizmów mieszanego narażenia u pracowników, jak również zrozumienia procesów zachodzących podczas stanów chorobowych. O dojrzałości naukowej Habilitantki świadczy również to, że w analizie uzyskanych wyników bierze pod rozwagę czynniki zakłócające, takie jak palenie tytoniu i konsumpcję alkoholu które, jak wykazano, mogą mieć wpływ zarówno na aktywność oznaczanych enzymów jak i stężenia niektórych pierwiastków.

Zgodnie z wykładnią Ustawy o Stopniach i Tytule, „rozprawa habilitacyjna powinna stanowić znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej lub artystycznej”, a jednym z wyróżników tego wkładu przyjmuje się oddźwięk danej publikacji w środowisku naukowym. Za parametry zainteresowania naukowego uznaje się liczbę cytowań danej pracy, zaproszenia na wykłady itp. Parametr cytowalności jest miernikiem zainteresowania prezentowanymi wynikami i płynącymi z prac wnioskami przez innych naukowców z tej dziedziny. Średnia cytowalność prac zaliczonych do osiągnięcia naukowego wynosi około 4,56 cytowania na pracę, co oddaje stopień zainteresowania pracami Habilitantki.

Jednak założenia i wyniki żadnej z wymienionych prac nie były podstawą wykładu na konferencji zagranicznej.

Biorąc pod uwagę treść paragrafu 16 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym: „Do postępowania habilitacyjnego może zostać dopuszczona osoba, która posiada stopień doktora oraz osiągnięcia naukowe lub artystyczne, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, **stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej** lub artystycznej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową lub artystyczną”. Szczególnie należy zwrócić uwagę na par.16 p.3 „(habilitacja)...część pracy zbiorowej, jeśli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego”. Uważam, że dr A. Bizoń doskonale ten warunek spełniła.

Jak już wspominałem, Habilitantka w pięciu pracach (na 6 zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe) jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. Oświadczenia dr Anny Bizoń co do udziału merytorycznego w publikowanych pracach są wyważone i wydają się odzwierciedlać wkład Habilitantki w powstanie publikacji.

### **Ocena aktywności organizacyjnej i dydaktycznej**

Pozytywną ocenę zyskuje w mojej ocenie dorobek dydaktyczny i organizacyjny. Habilitantka z powodzeniem uczestniczyła w realizacji tematów badawczych, finansowanych głównie z dotacji na działalność statutową jednostki. Kierowała dwoma projektami badawczymi dla młodych naukowców, w których pełniła rolę kierownika projektu.

Aktywnie uczestniczyła i uczestniczy w procesie dydaktycznym, prowadząc ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu „Toksykologia dla diagnostów” oraz wykłady i seminaria z przedmiotu pt. „Higiena z epidemiologią”. Była zatrudniona na stanowisku starszego wykładowcy w Państwowej Wyższej Szkole Zawodowej im. Angelusa Silesiusa w

Wałbrzychu. Pani dr A. Bizoń jest współautorem podręcznika dla studentów pt. „Toksykologia środowiskowa i kliniczna, wybrane zagadnienia”. Opracowywała programy nauczania. Pełniła funkcję promotora ponad 20 prac magisterskich i 2 prac licencjackich. Prace dr A. Bizoń zostały zauważone przez grono specjalistów, czego wyrazem było powierzenie Jej recenzji prac nadsyłanych do czasopism angielskojęzycznych. Ogółem Habilitantka wykonała 11 recenzji. Niestety, nie kierowała i nie uczestniczyła w projektach finansowanych przez NCN, NCBiR czy Unię Europejską. Nie pełniła roli promotora pomocniczego w przewodach doktorskich. Odbiła dwa dwumiesięczne staże w laboratorium biotechnologicznym (firma Sigma ARK) w Darmstadt, Niemcy (2001/2002r.), oraz w Katedrze Dermatologii i Wenerologii w Debrecenie, Węgry (w 2017 r). Uczestniczyła w kilkunastu kursach i szkoleniach. Za swą pracę naukową była siedmiokrotnie nagradzana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego i Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

#### **Wniosek końcowy**

W mojej opinii wskazane przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe, a także dotychczasowy dorobek naukowy spełniają kryteria określone w art. 16 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm). W związku z powyższym, wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, kontynuację postępowania habilitacyjnego dr n. farm. Anny Bizoń.

Łódź, 24.05.2019.

prof. dr hab.n.med. Wojciech Wąsowicz

KIEROWNIK ZAKŁADU  
MONITORINGU BIOLOGICZNEGO  
I ŚRODOWISKA

*prof. dr hab. n. med. Wojciech Wąsowicz*