

Puławy dn. 27.08.2023 r.

Prof. dr hab. Michał Reichert

Zakład Anatomii Patologicznej

Państwowy Instytut Weterynaryjny –

Państwowy Instytut Badawczy

w Puławach

### **Ocena**

**dorobku naukowego , dydaktycznego i organizacyjnego dr. Krystyny Makowskiej - adiunkta w Katedrze Diagnostyki Klinicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie Nauk Weterynaryjnych w dyscyplinie Weterynaria.**

### **Informacje ogólne**

Dr. Krystyna Makowska jest absolwentką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, który ukończyła w 2015 r. uzyskując tytuł lekarza weterynarii. Bezpośrednio po studiach Kandydatka kontynuowała swój rozwój naukowy uczestnicząc w studiach doktoranckich w Katedrze Fizjologii Klinicznej na macierzystym wydziale aż do roku 2020 kiedy to uzyskała stopień naukowy doktora nauk rolniczych w dyscyplinie weterynaria. Podstawą do uzyskania tego stopnia była obrona dysertacji pt. „ Wpływ wybranych czynników fizjologicznych i patologicznych na liczebność i neurochemiczną charakterystykę neuronów immunoreaktywnych wobec peptydu kodowanego genem kalcytoniny (CGRP) na terenie jelitowego układu nerwowego okrężnicy zstępującej świni domowej ”. Dr. Makowska odbyła również studia podyplomowe w Katedrze Diagnostyki Klinicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej macierzystej Uczelni uzyskując

w roku 2021 tytuł specjalisty chorób psów i kotów. Dr. Makowska od 1.03 2020 r. do chwili obecnej jest zatrudniona w Katedrze Diagnostyki Klinicznej na stanowisku adiunkta.

### **Ocena formalna**

Oceny dokonano zgodnie z decyzją Rady Doskonałości Naukowej z dnia 7 lipca 2023 r. i podjętej uchwały Rady Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie dotyczącej powołania Komisji Habilitacyjnej na podstawie przekazanej dokumentacji złożonej przez habilitantkę. Postępowanie habilitacyjne, jak wynika z przekazanej dokumentacji zostało wszczęte przez Radę Doskonałości Naukowej w dniu 4 kwietnia 2023 r. w dziedzinie nauk weterynaryjnych, w dyscyplinie weterynaria i jest prowadzone wg. przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.). Osiągnięcie naukowe dr Makowskiej stanowi cykl 5 oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w latach 2020 – 2023 w czasopismach indeksowanych, na dzień ukazania się publikacji, w bazie Journal Citation Reports (JCR). Otrzymana dokumentacja według mojej oceny spełnia wymogi formalne określone w art. 219 wyżej cytowanej ustawy.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Podstawą oceny osiągnięć Habilitantki jest cykl pięciu, powiązanych tematycznie publikacji, pod tytułem „*Bisfenol A i jego analog bisfenol S jako czynniki wpływające na neurochemiczną charakterystykę neuronów jelitowego układu nerwowego zlokalizowanego na terenie żołądka i okrężnicy wybranych gatunków ssaków*”. We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem. Sumaryczny impact faktor (IF) jest znaczny i na dzień składania wniosku wynosi 14,455 natomiast na dzień publikacji prac, wg listy wskaźników wpływu z 2021 roku to 23,683. Łączna liczba punktów MEiN (według wykazu listy czasopism punktowanych MEiN z dn. 9 lutego 2021 r.) to **660 pkt.** Swoją udział we wszystkich publikacjach Autorka ocenia jako oscylujący w granicach (70 - 90%).

Realizacja celu „osiągnięcia” jakim była neurochemiczna charakterystyka neuronów jelitowego układu nerwowego zlokalizowanego na terenie żołądka i okrężnicy na modelach świni i myszy została przez Habilitantkę podzielona na etapy, które obejmowały:

- Określenie wpływu niskich i wysokich dawek bisfenolu A (BPA) na liczebność i dystrybucję neuronów immunoreaktywnych wobec wybranych substancji aktywnych takich jak: naczynioaktywny polipeptyd jelitowy (VIP), galanina (GAL), substancja P (SP) oraz pęcherzykowy transporter acetylocholinyl (VACHT – będący znacznikiem neuronów cholinergiczych) na terenie jelitowego układu nerwowego (ENS) żołądka i okrężnicy świni domowej.
- Porównanie wpływu niskich i wysokich dawek bisfenolu A i bisfenolu S (BPA i BPS) na ogólną liczbę neuronów na terenie poszczególnych typów zwojów jelitowego układu nerwowego (ENS) żołądka i okrężnicy myszy.
- Ustalenie liczebności i dystrybucji neuronów immunoreaktywnych wobec wybranych substancji neuroaktywnych (VIP, GAL, neuronalnej izoformie syntazy tlenu azotu nNOS – będącej znacznikiem neuronów nitrergiczych, SP oraz VACHT) na terenie poszczególnych typów zwojów ENS żołądka i okrężnicy myszy w warunkach fizjologicznych.
- Porównanie wpływu różnych dawek BPA i BPS na liczebność neuronów VIP, GAL, nNOS, SP oraz VACHT – pozytywnych na terenie jelitowego układu nerwowego żołądka i okrężnicy myszy.

Wynikiem realizacji zaplanowanych badań był cykl 5 publikacji składających się na „osiągnięcie naukowe”. W skład osiągnięcia wchodzi następujące pozycje:

**1. Makowska K.,** Gonkowski S. *“Bisfenol A (BPA) affects the enteric nervous system in the porcine stomach”* *Animals*, 2020, 10(12):2445. doi: 10.3390/ani10122445.

IF2020: **2,752**, Punktacja MNiSW 2020: **100**

**2. Makowska K.,** Gonkowski S. *“Changes in the enteric neurons containing selected active substances in the porcine descending colon after the administration of bisphenol A (BPA)”* *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19: 16187. doi: 10.3390/ijerph192316187.

Punktacja MEiN2022: **140** (obecnie czasopismo nie posiada IF; na dzień publikacji wynosił on **4,614**).

**3. Makowska K.,** Lepiarczyk E., Gonkowski S. *„The comparison of the influence of*

*bisphenol A (BPA) and its analogue bisphenol S (BPS) on the enteric nervous system of the distal colon in mice*” *Nutrients*, 2023, 15: 200. doi: 10.3390/nu15010200.

IF2023: **6,706**, Punktacja MEiN 2023: **140**

**4. Makowska K.**, Calka J., Gonkowski S. “*Effects of the long-term influence of bisphenol A and bisphenol S on the population of nitrergic neurons in the enteric nervous system of the mouse stomach*”, *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 331. doi: 10.1038/s41598-023-27511-9.

IF2023: **4,997**, Punktacja MEiN 2023: **140**

**5. Makowska K.**, Gonkowski S. “*Changes caused by bisphenols in the chemical coding of neurons of the enteric nervous system of mouse stomach*” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20: 5125.

<https://doi.org/10.3390/ijerph20065125> Punktacja MEiN 2022: **140** (obecnie czasopismo nie posiada IF; na dzień publikacji wynosił on **4,614**).

Na uwagę zasługuje wstęp poprzedzający omówienie całokształtu badań składających się na osiągnięcie naukowe. We wstępie tym określonym jako „wprowadzenie” Autorka w sposób bardzo klarowny wyjaśnia mechanizm patogenicznego oddziaływania bisfenoli i ich metabolitów na jelitowy układ nerwowy (ang. enteric nervous system - ENS) na terenie żołądka i okrężnicy, głównie w oparciu o wyniki badań na modelach gryzoni i świni domowej. Pragnę podkreślić nowatorski charakter osiągnięcia, gdyż praktycznie całe piśmiennictwo światowe dotyczące oddziaływania bisfenoli na organizmy żywe obejmuje w oparciu o dane „PubMed” zaledwie dwa ostatnie lata tj. 2022 i 2023. Jest to bardzo zastanawiające, gdyż bisfenol A został po raz pierwszy zsyntetyzowany ponad 130 lat temu. Od tego czasu stał się wszechobecny, a jego produkcja i w związku z tym obecność w różnego typu produktach wykonanych z tworzyw sztucznych osiąga rocznie poziom milionów ton. BPA jest podobny w swojej strukturze do żeńskiego hormonu płciowego – estrogenu, stąd może łączyć się z receptorami w organizmie i zaburzać funkcjonowanie układu hormonalnego a tym samym niekorzystnie wpływać na rozwój, reprodukcję, układ nerwowy, sercowo-naczyniowy i odpornościowy oraz metabolizm u ludzi i dzikich zwierząt a nawet zmian neurodegeneracyjnych w mózgu. Ponadto podejrzewa się BPA m. in o zwiększanie ryzyka chorób serca. Opanowanie problemu ekspozycji na bisfenol utrudnia fakt, że może on przenikać do organizmu ludzi i zwierząt różnymi drogami, głównie poprzez układ pokarmowy, płuca i skórę. Należy dodać, że brakuje jednoznacznego stanowiska naukowego dotyczącego toksyczności związku. Jedną z przyczyn może być wszechobecność

bisfenoli w tworzywach sztucznych, co skutkuje trudnością w ustaleniu grupy odniesienia czyli inaczej grupy kontrolnej. Dotyczy to zarówno ludzi jak i zwierząt. Ponadto nie wiadomo jak długo musi trwać ekspozycja na BPA, aby ewentualny efekt toksyczny przełożył się na objawy kliniczne co w przypadku wielu gatunków zwierząt produkcyjnych (krótco żyjących) może być trudne do ustalenia. Wymienione okoliczności sprawiają, że uzyskanie wiarygodnych wyników nie jest łatwe, a co za tym idzie autorzy większości publikacji w tym temacie unikają zajęcia jednoznacznego stanowiska odnośnie toksycznego oddziaływania bisfenoli obecnych w środowisku. W tym kontekście podjęcie tematu przez dr Makowską jest godne uznania i powinno być wysoko ocenione. Kolejnym dowodem na niejednoznaczność badań nad toksycznością BPA są rozbieżności jeśli chodzi o tolerowaną dzienną dawkę (ang. tolerable daily intake – TDI) tej substancji. Jak pisze Habilitantka cyt. „Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) początkowo ustalił tolerowaną dzienną dawkę (ang. tolerable daily intake – TDI) BPA na poziomie 0,05 mg/kg masy ciała (m.c.) (EFSA 2006)”. W 2015 r. TDI dla tej substancji zostało obniżone do 4 µg/kg m.c./dzień. EFSA dokonuje obecnie ponownej oceny zagrożeń dla zdrowia publicznego, jakie wiążą się z obecnością BPA w żywności. Panel ekspertów dokładnie zbadał literaturę naukową na temat wpływu BPA na zdrowie ludzkie od czasu ostatniej zmiany TDI w 2015 r. i doszedł do wniosku, że BPA rzeczywiście ma niekorzystne skutki w niższych stężeniach, szczególnie na układ odpornościowy.

Mając na uwadze te informacje, EFSA ogłosiła w kwietniu bieżącego roku wnioski z ponownej oceny zagrożeń dla zdrowia związanych z narażeniem na BPA. Grupa ekspertów pochodzących z siedmiu krajów europejskich proponuje zmniejszenie tolerowanej dawki dziennej z 4 µg/kg masy ciała na dzień do 0,2 ng/kg masy ciała na dzień. Tym niemniej w ustawodawstwie niektórych krajów spoza Europy dawka BPA na poziomie 0,05 mg/kg m.c./dobę jest nadal wymieniana jako TDI (Almeida i in. 2018). Z kolei stosowanie BPA zostało zakazane m.in. w Korei Płd, Japonii, Kanadzie i niektórych stanach USA, np. w Kalifornii. Pisząc te uwagi pragnę podkreślić wysoką wartość całego cyklu pięciu, powiązanych tematycznie publikacji składających się na osiągnięcie naukowe dr Makowskiej. Biorąc pod uwagę niedostatki piśmiennictwa naukowego, brak jednoznacznych wyników toksyczności BPA, które pozwoliłyby na ustalenie niekwestionowanych wartości DM (dawki minimalnej) DT (dawki toksycznej), TDI, nie mówiąc już o wyznaczeniu LD50 samą decyzją zajęcia się tym tematem należy uznać za niezwykle potrzebną.

Pragnę podkreślić że temat którym zajęła się pani dr Makowska jest rzeczywiście niedostatecznie reprezentowany w piśmiennictwie światowym, a to oznacza, że oceniany cykl publikacji wypełnia sporą lukę w tymże piśmiennictwie i dostarcza wielu wartościowych informacji w temacie. Na podkreślenie zasługuje dobór zwierząt doświadczalnych do eksperymentów prowadzonych przez dr Makowską. Wyniki uzyskane w doświadczeniu na świniami (niedojrzałe płciowo, ośmiotygodniowe loszki rasy Pietrain x Duroc) mogą z dużym prawdopodobieństwem być odnoszone do człowieka z uwagi na stosunkowo większe niż u innych gatunków zwierząt doświadczalnych podobieństwo anatomiczne i fizjologiczne przewodu pokarmowego w tym m.in. żołądka i okrężnicy do tychże narządów u ludzi. Bardzo znamienne są wnioski Autorki dotyczące zmian w jelitowym układzie nerwowym żołądka i okrężnicy świni na skutek działania niskiej dawki BPA (0,05 mg/kg m.c./dobę) traktowanej w ustawodawstwie wielu krajów jako TDI lub dawka referencyjna dla BPA, Jak słusznie zauważa Autorka uzyskane wyniki wskazują, że nie jest ona obojętna dla organizmu. Z kolei dobór myszy jako obiektu doświadczeń pozwala na wyciągnięcie wniosków, które mają charakter uniwersalny i reprezentatywny dla świata zwierząt w porównaniu do świni, która jak już wspomniano jest modelem fizjologicznie i anatomicznie bardziej zbliżonym do człowieka. Wypada jeszcze raz podkreślić pionierski w skali międzynarodowej charakter pracy, gdyż jak słusznie zauważyła Habilitantka wpływ BPA i BPS na ENS żołądka i okrężnicy nie był w ogóle badany.

Realizacja badań, których celem była neurochemiczna charakterystyka neuronów jelitowego układu nerwowego w obrębie żołądka i okrężnicy na modelach świni i myszy dostarczyła wartościowych wyników z których wiele ma charakter unikatowy w skali światowej.

Chciałbym podkreślić jako bardzo istotne dla zrozumienia problemu wszechobecności BPA spostrzeżenie dr Makowskiej dotyczące zmian w jelitowym układzie nerwowym żołądka i okrężnicy świni po zastosowaniu niskiej dawki BPA (0,05 mg/kg m.c./dobę. Zdaniem Autorki zmiany w liczbie neuronów jelitowych w odniesieniu do poszczególnych substancji aktywnych jako efekt neurotoksycznego i prozapalnego działania tego związku z grupy fenoli mają na celu wywołanie reakcji neuroprotektoryjnych i adaptacyjnych. Badania te wykazały, że nawet małe dawki BPA, nie wywołujące objawów zatrucia, mogą wykazywać takie działanie przy braku jakichkolwiek objawów klinicznych. Warto również dodać, że badania te tj. ocena oddziaływania BPA i BPS na jelitowy układ nerwowy przeprowadzono po raz pierwszy.

Kolejne badania opublikowane w tym roku w „Scientific Reports” wykazały, że nie tylko BPA, ale także BPS może wpływać na liczbę neuronów nitrergicznycy w obrębie układu nerwowego żołądka myszy. Badania te potwierdziły to co trzy lata wcześniej odkryli naukowcy z University of Guelph (Kanada) w podobnych badaniach wpływu BPS, ale w odniesieniu do serca myszy i opublikowali na łamach „Scientific Reports”. Badacze ci stwierdzili, że zamiennik, który miał rozwiązać problem ma tak samo negatywny wpływ na ich serca (szczególnie jeśli chodzi o samice) jak BPA i wydaje się być nawet silniejszy od swojego poprzednika”. Co ciekawe działanie bisfenolu S okazało się szybsze niż bisfenolu A i można je było zaobserwować już 5 minut po ekspozycji. W ostatniej z serii 5 publikacji składających się na osiągnięcie naukowe dr Makowska porównała metodą podwójnego znakowania immunofluorescencyjnego, wpływ BPA i BPS na jelitowy układ nerwowy (ENS) w trzonie żołądka myszy. Badanie wykazało, że obie badane toksyny wpływają na ilość komórek nerwowych. Nasilenie zmian było bardziej widoczne po podaniu BPA. Jednakże długotrwała ekspozycja na BPS również znacząco wpływała na ENS. najważniejszym wnioskiem niniejszego badania było to, że BPS wpływa na ENS w żołądku myszy w podobny sposób jak BPA. Obydwa związki w wyższych dawkach wykazują wyraźne działanie neurotoksyczne objawiające się spadkiem ogólnej liczby neuronów w jelitowym układzie nerwowym.

Odchodząc na chwilę od wysokiej merytorycznej oceny osiągnięcia naukowego dr Makowskiej chciałbym zwrócić uwagę na sposób cytowania piśmiennictwa przez Autorkę. Otóż jest on dla czytającego autoreferat bardzo niewygodny, gdyż odnalezienie poszczególnych pozycji w zbiorze 111 cytowanych publikacji przy braku kolejnych numerów w tekście autoreferatu, a jedynie poprzez szukanie przypadkowo ułożonych nazwisk autorów jest nadzwyczaj uciążliwe. W tej sytuacji powstaje pytanie po co w ogóle Autorka stosowała numerację w spisie literatury (p. 4.3.7).

Reasumując, ocena osiągnięcia naukowego wskazanego przez dr Krystynę Makowską jest pozytywna, a podstawą tej oceny jest w moim przekonaniu znaczący wkład w rozwój toksykologii weterynaryjnej.

### **Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**

Dr Krystyna Makowska legitymuje się wartościowym dorobkiem naukowym, który po wyłączeniu osiągnięcia naukowego obejmuje problematykę głównie z zakresu toksykologii weterynaryjnej, jak również badania o charakterze bardziej uniwersalnym, w tym mające

znaczenie modelowe dla medycyny człowieka. Badania te zgodnie z sugestią Autorki można podzielić na następujące obszary:

- Jelitowy układ nerwowy w warunkach fizjologicznych i w stanach patologicznych
- Substancje endokrynnie czynne w organizmach zwierząt domowych, żywności pochodzenia zwierzęcego i środowisku
- Wpływ bisfenolu A (BPA) na unerwienie narządów wewnętrznych
- Wpływ bisfenolu A na inne układy
- Kliniczne zagadnienia weterynaryjne
- Biomonitoring substancji endokrynnie czynnych u ludzi

Ponadto dr Makowska często publikuje Prace przeglądowe z zakresu historii weterynarii i neurologii.

Warte podkreślenia jest podejście Autorki jeśli chodzi o wybór zagadnień z szeroko rozumianego obszaru toksykologii weterynaryjnej. Szczególne zainteresowanie wykazuje w badaniu i analizie dawek wybranych toksyn, które w prawodawstwie europejskim są uznawane za bezpieczne dla ludzi i zwierząt. Jak wynika z tych badań dawki te jednak powodują zmiany w ekspresji neuronalnych substancji aktywnych w obrębie ENS przewodu pokarmowego świni. Otrzymane wyniki wskazują na potrzebę zrewidowania poglądów związanych z toksycznym działaniem np. wytwarzanej przez wiele szczepów pleśni *Fusarium* toksyny ZEN czy też T-2 i powinny skłonić do zmiany przepisów dotyczących dziennego dopuszczalnego spożycia tych substancji zarówno przez ludzi, jak i zwierzęta gospodarskie, a także do ustalenia nowych wartości dawek toksyczności ( NOEL, LOAEL).

Łącznie dorobek naukowy Dr Krystyny Makowskiej wliczając w to zestawienie pięć publikacji stanowiących podstawę cyklu habilitacyjnego obejmuje: 39 oryginalnych publikacji, w których jest autorem lub współautorem opublikowane w czasopismach indeksowanych w bazie JCR, ponadto 20 doniesień konferencyjnych i posterów. Chciałbym podkreślić, że wiele czasopism, w których Dr Krystyna Makowska opublikowała wyniki swoich badań odznacza się wysokim „Impact Factor” co dodatkowo potwierdza ich wartość i sprawia, że prace Habilitantki są i będą cytowane w przyszłości. Należą do nich m.in. *International Journal of Molecular Sciences*, IF2020: **5,924**, *Environmental pollution*, IF2021: **9,988**, *Science of the Total Environment*, IF2022: **10,754**, *Chemosphere* IF2022: **8,493**, *Journal of Neurology*, IF2020: **6,682**, gdzie IF jest równy lub niekiedy znacznie przekracza cyfrę 6. Potwierdza to obiektywnie wysoką wartość naukową tych publikacji. Łączna liczba punktów ministerialnych opublikowanych artykułów wynosi **4025 pkt**



natomiast Łączny IF: **165,025** Jako pierwszy autor: **2295 pkt**, IF **94,502**. Index H w bazie Web of Science wynosi 11 a liczba cytowań wg Web of Science **323** (bez autocytowań **231**). Warty podkreślenia są wysokie wskaźniki bibliometryczne czasopism, w których Habilitantka opublikowała swoje badania, gdyż przekłada się to na większe zainteresowanie społeczności naukowej tymi publikacjami. Świadczy to przede wszystkim o docenionej przez recenzentów wysokiej wartości wyników publikowanych badań, ale także o determinacji, pracowitości i inwencji twórczej ich Autorki.

### **Współpraca z innymi jednostkami naukowymi:**

Swoje idee Habilitantka realizuje również w formie aktywnej współpracy z innymi jednostkami naukowymi, spośród których najdłużej (od 2018 r. do chwili obecnej) trwa współpraca z Laboratorium Neurofizjologii i Farmakologii, Uniwersytetu w Porto, Portugalia kierowanym przez Prof. Paulo Correia-de-Sá. Badania polegały na analizie wpływu bisfenoli na wyrzut acetylocholino, ATP i adenozyliny z neuronów zwoju mięśniowego okrężnicy myszy. Współpraca ta jest nadal kontynuowana, a także przygotowany jest wniosek na nowy wspólny projekt badawczy.

Ponadto dr Makowska współpracowała bądź nadal współpracuje z następującymi ośrodkami naukowymi:

- **Katedra Chemii Analitycznej, Uniwersytet w Sewilli, Sevilla, Hiszpania** – tematem współpracy były wspólne badania naukowe na temat narażenia psów na toksyny środowiskowe poprzez badanie sierści metodą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS).
- **Pracownia Morfofizjologii Zwierząt, Instytut Nauk Biologicznych, Uniwersytet Stanowy w São Paulo (UNESP), Brazylia** – efekt: przygotowana publikacja oraz plan projektu badawczego
- **Klinika i Poradnia Endokrynologii i Nefrologii, Uniwersytet w Lipsku, Niemcy (Universitätsklinikum Leipzig AöR, Medizinische Klinik & Poliklinik III)**. złożony wspólny projekt jednakże nie został zakwalifikowany do finansowania
- **Scotland's Rural College (Szkocja), Aarhus University (Dania)** – efekt: wspólne badania dotyczące lokalizacji neureguliny-1 i innych substancji aktywnych w neuronach zwojów rdzeniowych świni domowej oraz wnioski grantowy, który jednak nie uzyskał finansowania, a także **Uniwersytet Południowoczeski w Czeskich Budziejowicach, Czechy** oraz **Uniwersytet Medycyny Weterynaryjnej i Farmacji w Koszycach, Słowacja**, **Wydział Rolnictwa i Leśnictwa, UWM w Olsztynie, Uniwersytet Zambijski w Lusace,**

**Zambia, Laboratorium Nauki i Badań Toksykologicznych, Szkoła Medyczna, Uniwersytet Kreta, Heraklion, Kreta, Grecja, Wydział Nauk Biologicznych i Technologii Rolnictwa Żywnościowego i Środowiska, Uniwersytet w Teramo, Włochy, Katedra Fizjologii Człowieka oraz Zakład Patofizjologii Wydziału Lekarskiego, UWM w Olsztynie, Polska oraz Instytut Oceanografii, Zakład Chemii Morza i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Gdański i Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.**

Jak widać z powyższego wykazu dr Makowską cechuje spektakularna aktywność w kontekście nawiązywania współpracy naukowej natomiast efekty są różnorodne. Są nimi głównie publikacje naukowe np. wspólnie z Uniwersytetem w São Paulo (UNESP), Brazylia i niekiedy uzyskany grant jak np. w wyniku współpracy z laboratorium w Porto, Portugalia.

#### **Kierowanie oraz udział w projektach badawczych, referaty na konferencjach tematycznych, udział w komitetach organizacyjnych i naukowych.**

Dr Makowska może poszczycić się udziałem w grantach i inicjatywach badawczych koncentrujących się głównie na funkcjonowaniu jelitowego układu nerwowego w warunkach fizjologicznych oraz jego reakcji na różne stany patologiczne. Wymienione inicjatywy badawcze miały charakter stosunkowo krótkich, maksymalnie rocznych programów badawczych skoncentrowanych na zagadnieniach związanych z jelitowym układem nerwowym na modelu świni. Oprócz tego Habilitantka ma na swoim koncie realizację dwóch dłużej trwających programów badawczych realizowanych w oparciu o przyznane granty z których jeden (4-letni) zakończył się w roku bieżącym i związany jest ściśle z tematyką ocenianego osiągnięcia badawczego.

Jak już wspomniano Dr Makowska prezentowała wyniki swoich badań naukowych na 20 konferencjach naukowych zarówno krajowych jak i międzynarodowych. Prezentacje miały charakter wystąpień ustnych lub udział w sesjach posterowych. Niektóre z doniesień konferencyjnych zostały opublikowane w regularnych periodykach naukowych.

Habilitantka ma również na swoim koncie członkostwo w komitecie organizacyjnym konferencji „Innovative Food of High Quality for Human Health and Sustainability” organizowanej w ramach programu Ministra Edukacji i Nauki pn. „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” (termin konferencji 7-8.09.2023)

#### **Działalność popularyzująca naukę**

Dr Makowska uczestniczyła w szeregu innych przedsięwzięć popularyzujących naukę będąc m.in. :

- współautorem opublikowanych materiałów dotyczących polskich pionierów neurologii na stronie internetowej Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (adres strony: <http://wl.uwm.edu.pl/kpat/badaniaukowe/pioneers-neuroscience-poland>). (2017)
  - szkoleń pracowników Uniwersytetu Zambijskiego z zakresu metodyki barwień immunofluorescencyjnych (2017)
  - popularyzując naukę poprzez – udział w 16. edycji Olsztyńskich Dni Nauki i Sztuki poprzez zaprezentowanie dzieciom fizjologii erytrocytów różnych gatunków zwierząt (2018)
  - zachęcając właścicieli zwierząt do wzięcia udziału w badaniach naukowych dotyczących biomonitoringu psów i kotów poprzez badanie sierści (plakaty i ulotki informacyjne).
- Za swoją działalność naukową Dr Makowska została wyróżniona licznymi nagrodami Fundacji FNP, Ministra Edukacji i Nauki, Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych oraz nagrodami Rektora UWM.

### **Wniosek końcowy**

Przedstawiony mi do oceny dorobek naukowy, dydaktyczny i popularyzatorski Dr Krystyny Makowskiej w tym cykl pięciu prac będących podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk weterynaryjnych jest tematycznie ukierunkowany, bardzo wartościowy i świadczy o sprecyzowanych i konsekwentnie realizowanych zainteresowaniach badawczych. Stanowi również znaczący wkład w rozwój nauk weterynaryjnych, w szczególności w szeroko rozumianą toksykologię weterynaryjną. Wyodrębniony do oceny cykl prac przedstawiony jako osiągnięcie naukowe mieści się w tym szerokim ujęciu toksykologii weterynaryjnej i dodatkowo porusza problem niejednoznacznych wyników oraz rozbieżności w badaniach nad toksycznością bisfenoli zwłaszcza, jeśli chodzi o tolerowaną dzienną dawkę BPA. Jest to zagadnienie stosunkowo mało zbadane, a postęp w zrozumieniu jego mechanizmu może potencjalnie stanowić znaczny przełom w terapii wielu chorób. Uważam, że Habilitantka jest pracownikiem dobrze przygotowanym do samodzielnego prowadzenia badań naukowych oraz kierowania działalnością młodych pracowników naukowych.

Stwierdzam, że osiągnięcia naukowe i popularyzatorskie dr Makowskiej spełniają wymogi formalne określone w art. 219 ust.1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o

szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.) i wnioskuję o podjęcie dalszych czynności w postępowaniu o nadanie dr Makowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk weterynaryjnych w dyscyplinie weterynaria. Nadto wnioskuję o wyróżnienie ocenianego osiągnięcia nagrodą.

KIEROWNIK  
ZAKŁADU ANATOMII PATOLOGICZNEJ  
  
prof. dr hab. Michał Reichert  
Profesor zwyczajny