SZKOŁA GŁÓWNA
GOSPODARSTWA
WIEJSKIEGO

Warszawa, 24.10.2025

dr hab. Marta Mendel, prof. SGGW
Zakład Farmakologii i Toksykologii
Instytut Medycyny Weterynaryjnej
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. ALEKSANDRY ŁUKAWSKIEJ

pt. „*Wpływ bisfenolu A i jego wybranych analogów (bisfenolu F, AF i S) na aktywność skurczową macicy świni*”

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została wykonana w Katedrze Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, pod kierunkiem promotora dr hab. Włodzimierza Markiewicza, prof. UWM oraz promotora pomocniczego dr Agnieszki Jasieckiej-Mikołajczyk.

Podstawą formalną przygotowania recenzji jest Uchwała Rady Naukowej Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dania 26 września 2025 oraz pismo Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, prof. dr hab. Tomasza Maślanki z dnia 10 października 2025.

Autorka podjęła ciekawy i istotny z punktu widzenia toksykologii zwierząt i człowieka temat konsekwencji zdrowotnych narażenia na bisfenole, na przykładzie ich oddziaływania na kurczliwość macicy. Bisfenol A (BFA) oraz w mniejszym stopniu jego analogi są bez wątpienia jednymi z najlepiej zbadanych substancji chemicznych na świecie. Tysiące publikacji naukowych i liczne oceny regulacyjne dotyczą ich wpływu na zdrowie i środowisko. Od dwóch dekad bisfenol A jest również jedną z najbardziej kontrowersyjnych substancji, wywołującą częste dyskusje i rozbieżności opinii wśród ekspertów, czego przykładem jest opinia EFSA z 2023 r. dotycząca zmiany TDI dla BFA. Równolegle z jej publikacją opublikowano dwa wspólne raporty, w których Europejska Agencja Leków (EMA) i Niemiecki Federalny Instytut Oceny Ryzyka (BfR) wyraziły rozbieżne opinie naukowe dotyczące sposobu ustalenia wartości TDI dla BFA. Rozbieżności te wskazują na ciągle istniejące luki wiedzy i potwierdzają zasadność prowadzenia badań oceniających

działanie BFA na tkanki i organy zwierząt i ludzi. W ramach niedawnej inicjatywy biomonitoringu ludzi (*Human exposure to Bisphenol A in Europe*) BFA wykryto u 92% dorosłych uczestników badania z 11 krajów europejskich (w Polsce u 99%), co dodatkowo uwiarygadnia potrzebę kontynuacji badań nad właściwościami i oddziaływaniami bisfenoli.

Najważniejszą właściwością toksykologiczną bisfenoli jest ich działanie zaburzające gospodarkę hormonalną. Związki te mogą wiązać się z receptorami estrogenowymi (ERα, ERβ), androgenowymi (AR) i hormonów tarczycy, działając jako agoniści lub antagoniści i zmieniając transkrypcję genów reagujących na hormony. Badania eksperymentalne wykazały, że bisfenol F (BFF), podobnie jak BFA, może zakłócać rozwój reprodukcyjny, steroidogenezę gonadalną, funkcjonowanie tarczycy i sygnalizację neuroendokrynną zarówno u zwierząt laboratoryjnych, jak i domowych. U gryzoni i rybek zebrafish przewlekła ekspozycja na niskie dawki BFF wiąże się ze zmianami w dojrzewaniu oocytów, obniżoną jakością nasienia i nieprawidłowościami rozwojowymi. W przypadku zwierząt gospodarskich bisfenole mogą stanowić nowe zanieczyszczenie środowiska wpływające na płodność i wzrost poprzez zakłócenie osi podwzgórze-przysadka-gonady i tarczyca. W przypadku ludzi dane z biomonitoringu potwierdziły powszechne narażenie, wykrywając bifenyli w moczu, surowicy i tkankach łożyska oraz sugerując powiązania z zaburzeniami metabolicznymi, dysfunkcjami rozrodczymi i zmienionym poziomem hormonów.

W tym kontekście przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Aleksandry Łukawskiej wpisuje się w światowy trend weryfikacji interakcji pomiędzy bisfenolem A i jego analogami, a tkankami hormono-zależnymi, do jakich należy macica. Należy zatem stwierdzić, że podjęta tematyka wychodzi naprzeciw współczesnym oczekiwaniom, a badania jej poświęcone są w pełni uzasadnione.

Rozprawa doktorska przedstawiona przez mgr inż. Aleksandrę Łukawską stanowi zbiór trzech oryginalnych publikacji:

1. Zygmuntowicz A., Markiewicz W., Grabowski T., Jaroszewski J. Effects of bisphenol A and bisphenol F on porcine uterus contractility. Journal of Veterinary Research 2022, 66: 257-265. DOI:10.2478/jvetres-2022-0031. IF: 1,3; Pkt. MEiN: 140.00

2. Łukawska A., Markiewicz W., Grabowski T., Jaroszewski J. Effects of bisphenol AF and bisphenol S on the contractility of the porcine uterus. Journal of Elementology 2023, 28(4): 1115-1128. DOI:10.5601/jelem.2023.28.3.3126. IF: 0,7; Pkt. MEiN: 140.00
3. Łukawska A., Markiewicz W., Jaroszewski J. The influence of the autonomic nervous system on the relaxant action of BPA in the porcine myometrium. Polish Journal of Veterinary Research 2025, IF: 1; Pkt. MNiSW: 100.00

Wszystkie z nich przeszły rygorystyczny proces oceny przez recenzentów, co już świadczy o ich jakości i naukowym poziomie. Każdy z artykułów przedstawia oryginalne dane przedstawione w klasycznym układzie dla publikacji badań eksperymentalnych, tj. w podziale na wstęp/wprowadzenie, rozdział przybliżający wykorzystaną metodykę i model badawczy, wyniki oraz dyskusję z wnioskami.

Przedstawione do oceny manuskrypty stanowią spójną i dobrze skonstruowaną serię naukową poświęconą wpływowi związków bisfenolowych (BFA i jego analogów BFF, BFAF i BFS) na kurczliwość macicy świni. Ich analiza dowodzi systematycznego przejścia od opisowych obserwacji farmakodynamicznych (**prace 1 & 2**) do wyjaśnienia mechanizmów (**praca 3**), tworząc logicznie progresywny program badawczy.

Łącznie badania dostarczają nowych informacji na temat wpływu substancji chemicznych zaburzających gospodarkę hormonalną na funkcjonowanie mięśni gładkich narządów rozrodczych u świń, tj. gatunku o dużym znaczeniu translacyjnym zarówno dla toksykologii rozrodczej zwierząt, jak i ludzi. Eksperymenty zostały przeprowadzane w sposób zgodny z obowiązującymi zasadami etyki naukowej, rygorystyczny pod względem metodologicznym i rzetelny pod względem analitycznym.

Jako mocne strony przedstawionej do oceny pracy chciałabym wskazać:

- Oryginalność naukową, albowiem przedstawione do oceny prace (**1 & 2**) stanowią pierwsze analizy porównawcze analogów BFA (BFF, BFAF, BFS) w zakresie oceny ich oddziaływania na kurczliwość macicy u gospodarskich, natomiast praca **3** po raz pierwszy podejmuje wyzwanie mechanistycznego wyjaśnienie działania rozkurczającego BFA;
- Wykorzystanie wycinków mięśniówki macicy świń *ex vivo* pobranych od zwierząt w różnych fazach fizjologicznych (niedojrzałych płciowo, cyklicznych i we wczesnej

ciąży), co pozwala na odzwierciedlenie różnorodności fizjologicznego funkcjonowania macicy, przy jednoczesnym poszanowaniu zasad 3R;

- Uwzględnienie w cyklu badań oceny farmakologicznej modulacji szlaków autonomicznych i nitrergicznych przez BFA;
- Zgodność etyczną i metodologiczną z zasadami 3R, tj. wykorzystanie tkanek pobranych po uboju, co eliminuje potrzebę przeprowadzania eksperymentów na żywych zwierzętach, zapewniając jednocześnie biologiczną relewantność i powtarzalność.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje solidność analityczna, tj. konsekwentne stosowanie modelowania stężenia-odpowiedzi, zaawansowana ocena parametrów farmakodynamicznych (np. E_{max}, $LogIC_{50}$ i wiele innych) oraz pogłębiona analiza statystyczna uzyskanych wyników. Ponadto zharmonizowana metodologia w całej serii umożliwia bezpośrednie porównania między związkami i meta-interpretację, choć w tym miejscu należy zauważyć, że jeden z podstawowych parametrów ocenianych w badaniach farmakologicznych – AUC (pole pod krzywą) zastosowanie znalazł jedynie w ostatniej pracy z cyklu.

Z obowiązku recenzenta wskazuję również słabsze strony pracy oraz kwestie wymagające dalszego wyjaśnienia lub mogące stać się przyczynkiem do kontynuacji badań:

- W żadnej z opublikowanych prac doktorantka nie odniosła zakresu badanych stężeń bisfenyli do realnych poziomów narażenia zwierząt i ludzi na te związki, zabrakło również skomentowania wielkości ekspozycji *ex vivo* do wartości TDI ustalonej przez EFSA;
- Wykazując potencjał translacyjny wyników uzyskanych na modelu zwierzęcym zabrakło rzetelnego omówienia podobieństw i różnic anatomicznych i fizjologicznych pomiędzy świnią, a człowiekiem, co mogłoby wskazywać na możliwości vs. ograniczenia ekstrapolacji wyników na człowieka. Warto w tym miejscu także wskazać, że wyniki opierają się na modelach *ex vivo* nie mogą w pełni odzwierciedlać ogólnoustrojowej regulacji endokrynologicznej, metabolizmu ani scenariuszy przewlekłego narażenia;
- Właściwości fizykochemiczne bisfenyli wskazują na ich ograniczoną rozpuszczalność w dimetylo sulfotlenku (DMSO), który jednak został wybrany jako ich rozpuszczalnik. W przedstawionych podrozdziałach *„Materials and Methods”* brakuje uzasadnienia wyboru rozpuszczalnika, zdefiniowania jego finalnego stężenia w komorach inkubacyjnych w

przypadku podania kumulacyjnego bisfenyli (które miało miejsce) oraz kontroli negatywnej z udziałem DMSO;

– Chociaż prezentacja danych jest odpowiednia, w dyskusji wyników doktorantka mogła silniej podkreślić implikacje dla płodności zwierząt gospodarskich, wydajności produkcji i porównawczej wrażliwości gatunków.

Pragnę podkreślić, że pomimo kilku wymienionych ograniczeń ogólna jakość i wartość naukowa przedstawionej od oceny pracy pozostaje wysoka. Uzyskane wyniki mają bezdyskusyjnie wysoką wartość poznawczą, a wyciągnięte na ich podstawie wnioski są prawidłowo sformułowane. Doktorantka dostarczyła niezaprzeczalnych dowodów na rozkurczowe działanie bisfenolu A oraz jego analogów w macicy świń niedojrzałych płciowo, cyklicznych i we wczesnej ciąży, a także wykazała, że mechanizm nitrergiczny odgrywa kluczową rolę w rozkurczowym działaniu BFA (z wyłączeniem szlaku cyklazy guanylowej), natomiast mniej istotna jest regulacja cholinergiczna i adrenergiczna tego oddziaływania.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji uchwałą Rady Naukowej Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dania 26 września 2025 paca doktorska mgr inż. Aleksandry Łukawskiej wychodzi naprzeciw aktualnym potrzebom wynikającym z konieczności lepszego zrozumienia oddziaływania bisfenylu A oraz jego analogów na funkcjonowanie tkanek zwierząt, w tym przypadku na aktywność motoryczną macicy świni. Do badań przedstawionych w opublikowanych pracach zastosowano właściwe postępowanie metodyczne, które odpowiada ogólnie przyjętym wymaganiom. Dobór piśmiennictwa i przeprowadzona dyskusja wskazują na znakomitą znajomość poruszanej problematyki, umiejętności krytycznego odniesienia się do przedstawianych przez innych autorów treści oraz prawidłowego wnioskowania.

Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorantka bezspornie wykazała się wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Biorąc pod uwagę nowatorski charakter zrealizowanych badań, uwzględnienie w badaniach tkanek pozyskanych od loszek w różnych fazach fizjologicznych (zwierzęta niedojrzałych płciowo, cyklicznych i we wczesnej ciąży), co ma kluczowe znaczenie dla aktywności kurczowej macicy oraz wyjątkowo skrupulatną analizę farmakodynamiczną i statystyczną, a także interesujące wyniki, stawiam wniosek o wyróżnienie pracy stosowną nagrodą.

SZKOŁA GŁÓWNA
GOSPODARSTWA
WIEJSKIEGO

Na podstawie dokonanej analizy, przedstawionej do oceny pracy doktorskiej mgr inż. Aleksandry Łukawskiej, stwierdzam, że odpowiada ona warunkom określonym w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Praw o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024, poza. 1571, z późniejszymi zmianami) i przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Naukowej Weterynaria UWM w Olsztynie wniosek o dopuszczenie pani mgr inż. Aleksandry Łukawskiej do publicznej obrony recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Marta Mendel

Elektronicznie podpisany przez Marta Mendel
Data: 2025.10.24 10:24:23 +02'00'

dr hab. Marta Mendel, prof. SGGW