

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej lek. wet. mgra MBA Krzysztofa Bourdo
pt. „Profil farmakokinetyczny oraz zanikanie pozostałości wybranych leków
przeciwbakteryjnych u gęsi domowej”**

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską wykonano w Katedrze Farmakologii, Toksykologii i Ochrony Środowiska Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, pod kierunkiem Pani promotor dr hab. Beaty Łebkowskiej-Wieruszewskiej, prof. uczelni. Podstawę formalną wykonania niniejszej recenzji stanowi Uchwała nr RD Wet. 11/2026 Rady Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie z dnia 21 maja 2026 r.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę cyklu trzech artykułów naukowych. Publikacje są spójne tematycznie, wszystkie dotyczą określenia właściwości farmakokinetycznych oraz pozostałości wybranych antybiotyków przeciwbakteryjnych tj. tylmikozyiny, kolistyny i linkomycyny u gęsi domowej. We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem. Sumaryczny *impact factor* (IF) publikacji wynosi 6,5, a suma punktów zgodnie z wykazem czasopism ministra właściwego ds. nauki - 310.

Cykl publikacji:

1. Bourdo K., Fadel C., Giorgi M., Sitovs A., Poapolathep A., Łebkowska-Wieruszewska B. (2024) Disposition kinetics and tissue residues of tilmicosin following intravenous, subcutaneous, single and multiple oral dosing in geese (*Anser anser domesticus*). Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 47(5), 416-426. doi: 10.1111/jvp.13461.

IF: 1,7; punkty: 70

2. Bourdo K., Fadel C., Giorgi M., Gajda A., Bilecka M., Poapolathep A., Łebkowska-Wieruszewska B. (2024) Pharmacokinetics and tissue residues of colistin following

intravenous, and single and repeated oral dosing in domestic geese (*Anser anser domesticus*). Veterinary Journal, 308:106245. doi: 10.1016/j.tvjl.2024.106245.

IF: 3,1; punkty: 140

3. Bourdo K., Fadel C., Giorgi M., Gbylik-Sikorska M., Matras A., Poapolathep A., Łebkowska-Wieruszewska B. (2026) Disposition kinetics and tissue residues of lincomycin following intravenous, intramuscular and single and multiple oral dosing in domestic geese (*Anser anser domesticus*). British Poultry Science, 67(1), 9-17. doi: 10.1080/00071668.2025.2524711.

IF: 1,7; punkty: 100

W wszystkich trzech publikacjach wkład merytoryczny Doktoranta wskazany w oświadczeniach wynosi 80% i obejmuje: opracowanie koncepcji badań, opracowanie metodologii analiz, przeprowadzenie wszystkich etapów doświadczenia, przeprowadzenie analiz farmakokinetycznych i statystycznych, sformułowanie wniosków, redagowanie manuskryptu, w tym zatwierdzenie wersji ostatecznej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje wstęp, cel badań, opis badań zamieszczonych w poszczególnych publikacjach, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis rycin i tabel, kopie publikacji wchodzących w skład cyklu oraz oświadczenia autorów publikacji, określające udział poszczególnych osób w przeprowadzonych badaniach oraz w przygotowaniu artykułów.

Terapia przeciwbakteryjna u zwierząt jest niezwykle istotnym i aktualnym tematem. Kluczowe jest zwalczanie infekcji bakteryjnych z uwzględnieniem różnych aspektów terapii, zwłaszcza jej skuteczności i bezpieczeństwa dla gatunku docelowego oraz ogromnie istotnych aspektów związanych z minimalizowaniem ryzyka oporności bakterii. Ponadto, w przypadku leczenia zwierząt, których tkanki lub produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi, lekarz weterynarii zobowiązany jest do zagwarantowania bezpieczeństwa konsumentom żywności pochodzenia zwierzęcego.

Ocena zależności między farmakokinetyką (PK) a farmakodynamiką (PD), określana jako modelowanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD), stanowi podstawę optymalizacji skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Dlatego też poznanie właściwości farmakokinetycznych leków jest niezbędne dla ustalenia takiego schematu dawkowania, który będzie zarówno skuteczny, jak i bezpieczny.

Bezpieczeństwo człowieka jako konsumenta produktów pochodzenia zwierzęcego oparte jest o ustalone zasady postępowania. Związane są one z przestrzeganiem maksymalnych limitów

pozostałości (MLP, MRL), jeśli konieczne było ich wyznaczenie, oraz okresów karencji. Wyznaczenie okresu karencji wiąże się z przeprowadzeniem badań dotyczących kinetyki pozostałości leku u docelowego gatunku zwierząt, przy użyciu właściwych metod analitycznych. Warto pamiętać, że w Unii Europejskiej stosowanie leków u zwierząt, których tkanki lub produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi, regulowane jest przez unijne akty prawne. Natomiast w państwach trzecich zasady postępowania w tej kwestii mogą być inne.

Ekstrapolacja danych dotyczących dawkowania leków z jednego gatunku na inny niesie ze sobą ryzyko braku skuteczności leczenia i sprzyjania powstawaniu oporności lub też osiągania u zwierząt stężeń toksycznych. Z kolei ekstrapolacja danych dotyczących pozostałości leków niesie ryzyko przekroczenia MLP w tkankach przeznaczonych do spożycia przez człowieka. Właściwości farmakokinetyczne leków różnią się nie tylko w zależności od gatunku zwierzęcia, ale nawet wieku czy rasy. W Polsce liczba produktów leczniczych weterynaryjnych dopuszczonych do obrotu dla gęsi domowej jako gatunku docelowego jest bardzo niewielka, a z leków przeciwbakteryjnych dostępna jest neomycyna. Tymczasem Polska jest jednym z wiodących producentów gęsi, pierza i puchu gęsięgo w Unii Europejskiej, przy czym w naszym kraju gęsi hodowane są przede wszystkim w celach konsumpcyjnych. Wśród najczęstszych infekcji bakteryjnych u gęsi wymienia się zakażenia wywołane przez *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Salmonella* spp., *Mycoplasma* spp.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, wybór tematu badań jest niezmiernie aktualny, w pełni uzasadniony i bardzo interesujący. Na podkreślenie zasługuje nie tylko aspekt naukowy podjętej problematyki, ale również jej ogromne znaczenie praktyczne.

We wstępach publikacji i autoreferatu Doktorant w przemyślany sposób wprowadza w tematykę badań. We wstępach publikacji Doktorant skupił się na uzasadnieniu wyboru poszczególnych leków do badań oraz uzasadnieniu potrzeby przeprowadzenia badań farmakokinetycznych u gęsi domowej. Wskazał równocześnie na problemy związane z ekstrapolacją danych z innych gatunków zwierząt. Doktorant poruszył również, szczególnie we wstępie publikacji dotyczącej kolistyny, bardzo ważny aspekt problemów związanych z opornością drobnoustrojów na leki przeciwbakteryjne. Wstępy w publikacjach z powodu ograniczeń edytorskich muszą być zwięzłe i Doktorant bardzo dobrze poradził sobie z syntetycznym wprowadzeniem w tematykę badań. Wstęp w autoreferacie jest bardzo obszerny, tutaj temat badań został przedstawiony bardzo szeroko. Doktorant dokonał

gatunkowej charakterystyki gęsi domowej, z uwzględnieniem najczęstszych infekcji bakteryjnych. Opisał właściwości farmakodynamiczne, spektrum działania, zastosowanie, właściwości farmakokinetyczne, toksyczność i działania niepożądane leków wybranych do badań. Scharakteryzował również wybrane parametry PK oraz badania pozostałości w odniesieniu do poszczególnych leków a także aspekty związane z wyznaczaniem okresu karencji. Doktorant opisał również metody oznaczania tylnikozyny, kolistyny i linkomycyny w materiale biologicznym oraz walidację metod analitycznych.

Wstępy w publikacjach i autoreferacie to pełne, umiejętne wprowadzenie w problematykę badań oraz ich przekonujące uzasadnienie, zarówno od strony leków, jak i gatunku zwierząt wybranego do badań. Warto podkreślić umiejętność spojrzenia Doktoranta na podjętą problematykę z różnych stron. Świadczy to o dogłębnym przemyśleniu tematu i bardzo szerokiej wiedzy teoretycznej Doktoranta. W tej części rozprawy Doktorant potwierdził również aktualność i znaczenie podjętego tematu badań.

Cele badań w publikacjach zawarte są we wstępach, natomiast w autoreferacie ujęte zostały w osobnym rozdziale. W publikacjach jako główne cele badań zostały wskazane: określenie profilu farmakokinetycznego tylnikozyny, kolistyny i linkomycyny u gęsi domowej po jednorazowym podaniu dożylnym, jednorazowym podaniu podskórnym lub domięśniowym, jednorazowym podaniu doustnym i wielokrotnym podaniu doustnym oraz ocena zanikania pozostałości ww. leków w tkankach jadalnych gęsi domowej po wielokrotnym podaniu doustnym. W autoreferacie jako cel badań wymienione jest dodatkowo opracowanie i walidacja metod oznaczania tylnikozyny, kolistyny i linkomycyny w materiale biologicznych pochodzącym od gęsi domowej.

Cele badań są prawidłowo i jasno sformułowane. Doktorant wyraźnie określił główne zamierzenia pracy, wyznaczając jej zakres i kierunki analizy.

Badania przeprowadzono na zdrowych, dorosłych samcach gęsi rasy biłgorajskiej (15-16 sztuk). Badania obejmowały kilka etapów, oddzielonych przerwą jednego miesiąca. Oznaczenia dla tylnikozyny wykonano po jednorazowym podaniu dożylnym w dawce 5 mg/kg, jednorazowym podskórnym w dawce 10 mg/kg oraz doustnym w dawce 25 mg/kg przez 5 dni (przy czym oznaczenia wykonano również po pierwszym dniu podawania doustnego). Oznaczenia dla kolistyny wykonano po jednorazowym podaniu dożylnym w dawce 1 mg/kg, jednorazowym doustnym w dawce 30 mg/kg oraz doustnym w dawce 2,5 mg/kg przez 5 dni. Oznaczenia dla linkomycyny wykonano po jednorazowym podaniu

dożylnym w dawce 15 mg/kg, jednorazowym domięśniowym w dawce 15 mg/kg, jednorazowym doustnym w dawce 50 mg/kg oraz doustnym w dawce 5 mg/kg przez 7 dni. Wybór dawek został przekonująco uzasadniony przez Doktoranta.

Przed wykonaniem oznaczeń farmakokinetycznych przeprowadzono walidację metod analitycznych, określając liniowość, powtarzalność, odtwarzalność, skuteczność odzysku, limit oznaczalności, limit wykrywalności.

Analizę właściwości farmakokinetycznych przeprowadzono przy zastosowaniu podejścia niekompartmentowego. Oznaczono następujące parametry PK: pole pod krzywą stężenie/czas (AUC), stałą szybkości w fazie końcowej (λ_z), okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$), klirens osocza (Cl), objętość dystrybucji (V_d), średni czas przebywania leku w organizmie (MRT), maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), czas osiągnięcia C_{max} (T_{max}), biodostępność (F), średni czas wchłaniania (MAT). Uzyskane wartości PK poddano odpowiedniej analizie statystycznej, dopasowanej do rodzaju uzyskanych danych.

Analizę pozostałości leków w wybranych tkankach wykonano po wielokrotnym podaniu doustnym. Na podstawie uzyskanych wyników obliczano szacowany okres karencji przy użyciu odpowiedniego oprogramowania (WT 1.4.) w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości. W przypadku kolistyny, z powodu ograniczonej liczby punktów czasowych na krzywej eliminacji, nie było możliwe zastosowanie pełnej analizy, dlatego porównano stężenia osiągnięte w tkankach z wartościami MRL.

Badania zostały prawidłowo zaplanowane. Odpowiednio dobrana metodyka badań pozwoliła na realizację założonych celów naukowych i uzyskanie wiarygodnych rezultatów badań. Wyniki badań zostały odpowiednio zinterpretowane i zaprezentowane w czytelny i staranny sposób. Warto podkreślić, że Doktorant nie miał możliwości pełnego skorzystania z wcześniej dostępnej metodyki. Metody oznaczania tylnikozyny w materiale biologicznym oraz kolistyny w tkankach zostały zaadaptowane i zwalidowane przez Doktoranta. Natomiast metoda oznaczania kolistyny w osoczu oraz linkomycyny w materiale biologicznym została w pełni opracowana i zwalidowana przez Doktoranta. Badania farmakokinetyczne wymagają precyzji w planowaniu i wykonaniu części eksperymentalnej. Ich przeprowadzenie wskazuje, że Doktorant jest bardzo dobrze przygotowany do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, również od strony organizacyjnej.

Dyskusja dotycząca uzyskanych wyników badań zawarta jest w odpowiednich częściach publikacji i autoreferatu. Doktorant w logiczny i dojrzały sposób interpretuje wyniki swoich badań i konfrontuje je z aktualnym stanem wiedzy. Ze względu na niewielką

liczbę dostępnych danych, prowadzenie dyskusji dotyczącej farmakokinetyki tilmikozyny, kolistyny i linkomycyny u gęsi domowej, jest szczególnym wyzwaniem, znacznie utrudniającym interpretację. Przy braku możliwości odniesienia się do wyników uzyskanych dla tych samych leków u tego samego gatunku, dyskusja skupia się na odniesieniu do właściwości PK tilmikozyny, kolistyny i linkomycyny u innych gatunków zwierząt, ze szczególnym uwzględnieniem badań dotyczących ptaków, zwłaszcza wodnych (jeśli takie badania były dostępne). W dyskusji Doktorant wykazał umiejętność przedstawienia tematu w szerokim kontekście: nie tylko badań farmakokinetycznych, ale również aspektów związanych z bezpieczeństwem konsumenta żywności pochodzenia zwierzęcego czy problemów z opornością. Sposób prowadzenia dyskusji i jej zakres świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta.

Wieloaspektowe ujęcie problematyki badań sprawiło, że w rozprawie doktorskiej Doktorant odnosi się do bardzo obszernego piśmiennictwa (w autoreferacie piśmiennictwo liczy aż 376 pozycji). W większości przypadków piśmiennictwo jest właściwie dobrane i powiązane z tematyką badań. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorant musiał zapoznać się nie tylko z publikacjami naukowymi, ale również z regulacjami dotyczącymi analizy pozostałości oraz stosowania leków u zwierząt, których tkanki lub produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorant sformułował uzasadnione wnioski, ujęte w publikacjach oraz w osobnym rozdziale autoreferatu (10 wniosków). Wnioski ujęte w autoreferacie są bardziej obszerne i szczegółowe od tych wskazanych w publikacjach. Najważniejsze wnioski, wskazane w publikacjach i autoreferacie, obejmują:

- wykazanie istotnych różnic w biodostępności tilmikozyny pomiędzy podaniem podskórnym (87%) a doustnym (4%) oraz wykazanie korzystnego profilu farmakokinetycznego tilmikozyny po podaniu podskórnym u gęsi domowej,
- stwierdzenie bardzo niskiej biodostępności kolistyny po podaniu doustnym u gęsi domowej, z jednoczesnym wykazaniem, że stężenia osiągnięte w tkankach są poniżej wartości MRL,
- wykazanie wysokiej biodostępności i korzystnego profilu bezpieczeństwa linkomycyny u gęsi domowej, zarówno po podaniu doustnym, jak i domięśniowym, z jednoczesnym stwierdzeniem, że skuteczność terapeutyczna może być ograniczona z powodu zbyt niskich stężeń osiągniętych w tkankach.

Przedstawione wnioski zostały sformułowane w sposób prawidłowy i jednoznacznie wskazują, że założone cele pracy zostały osiągnięte. Wnioski znajdują pełne uzasadnienie w zaprezentowanych wynikach i stanowią logiczne podsumowanie przeprowadzonych badań. Ponadto, Doktorant bardzo słusznie wskazuje kolejne ewentualne cele naukowe, dla których uzyskane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została starannie opracowana a publikacje podlegały już merytorycznym recenzjom, dlatego po zapoznaniu się z pracą przedstawiam jedynie kilka następujących komentarzy i pytań.

- Dostępność poszczególnych substancji czynnych w produktach leczniczych weterynaryjnych jest różna, zależnie od czasu i miejsca. Podobnie mogą zmieniać się wytyczne, regulacje prawne, wartości MLP, a także schematy dawkowania. Biorąc to pod uwagę, korzystne byłoby większe zwrócenie uwagi na doprecyzowanie niektórych informacji (np. czy dotyczą Polski i państw UE, USA, świata). Ponadto wszędzie, gdzie pojawiają się urzędowe dane, warto odnosić się do jak najbardziej aktualnych źródeł. Przykłady: na s. 27 autoreferatu podano informacje o dawkowaniu i dostępnych formulacjach zawierających tilmikozynę i zacytowano dokument FAO z 2009 r.; w artykule dotyczącym linkomycyny jest stwierdzenie, że może być stosowana jako stymulator wzrostu, natomiast nie jest to prawdą w odniesieniu do państw UE.
- W streszczeniu publikacji dotyczącej linkomycyny dla podania dożylnego powinna być dawka 15 mg/kg, a jest 1 mg/kg.
- Wskazane w publikacji oraz autoreferacie MLP (MRL) dla linkomycyny dla mięśni 200 µg/kg, dla nerek 500 µg/kg, różnią się od MLP zawartych w aktualnej wersji Rozporządzenia Komisji (UE) NR 37/2010, gdzie wynoszą: dla mięśni – 100 µg/kg, dla nerek - 1500 µg/kg. Proszę o wyjaśnienie skąd wzięła się ta różnica.
- W autoreferacie w wykazie skrótów oraz na s. 58 i 68 pojawia się skrót „NDSP” jako najwyższe dopuszczalne stężenie pozostałości. Zamiast wprowadzania dodatkowego skrótu, lepszym wyjściem jest korzystanie z ogólnie przyjętego skrótu i terminu, jakim jest MLP – maksymalny limit pozostałości.
- Na s. 23 autoreferatu powinno być „zakazają się” zamiast „zarażają się”.
- Zdanie ze s. 45 autoreferatu „W przypadku większości leków podanych parenteralnie warunkiem ich ogólnoustrojowego działania jest wchłonięcie z miejsca podania do krwi.” powinno brzmieć „W przypadku leków podanych pozanaczyniowo warunkiem ich ogólnoustrojowego działania jest wchłonięcie z miejsca podania do krwi.”

- Na s. 56 autoreferatu nieprawidłowo zapisano wzory na biologiczny okres półtrwania leków.
- W autoreferacie słowo „poziom” nie powinno być synonimem „stężenia” (np. s. 61, 106).
- W streszczeniu autoreferatu błędnie wymieniony jest tłuszcz ze skórą wśród tkanek, w których oznaczano pozostałości tylnikozyny.
- W spisie piśmiennictwa w autoreferacie brak publikacji „Moore i wsp. 1996”, „Christodouloupoulus i wsp. 2002” zacytowanych na s. 26, „Oztekin i wsp., 2004” ze s. 31, „JECFA 2000” ze s. 40, 41, 66, „Elsayed i wsp., 2015” ze s. 41, 42, „Riviere, 2009” ze s. 46, „Meyer i wsp. 1993” ze s. 92.
- W autoreferacie Doktorant cytuje podręcznik pod red. Goodmana i Gilmana z 1975 r. Zdecydowanie zalecam cytowanie nowszych wydań.
- W autoreferacie Doktorant nie ustrzegł się błędów interpunkcyjnych, np. brak kropek na końcu zdań (np. s. 105, 112), czy błędów związanych z zapisem wielką literą np. „gęś Biłgorajska”.

Powyższe komentarze i uwagi nie wpływają na wysoką ocenę pracy.

Podsumowując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska zawiera oryginalne rozwiązanie bardzo aktualnego problemu naukowego. Doktorant wykazał znajomość metodyki badań, umiejętność zaplanowania i przeprowadzenia części eksperymentalnej, interpretacji wyników i formułowania uzasadnionych wniosków, co potwierdza jego gotowość do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Doktorant w rozprawie doktorskiej potwierdził swoją szeroką wiedzę teoretyczną w dyscyplinie weterynarii. Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań posiadają nie tylko dużą wartość naukową, ale również ogromne znaczenie aplikacyjne, oferując realne możliwości praktycznego zastosowania.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. wet. mgra MBA Krzysztofa Bourdo pt. „Profil farmakokinetyczny oraz zanikanie pozostałości wybranych leków przeciwbakteryjnych u gęsi domowej” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) i może stanowić podstawę do nadania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk weterynaryjnych w dyscyplinie weterynarii. Zatem, zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Weterynarii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie o dopuszczenie lek. wet. mgra MBA Krzysztofa Bourdo do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

Ze względu na szeroki zakres przeprowadzonych badań o istotnym znaczeniu naukowym, potwierdzonym publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych, a przede wszystkim ze względu na aktualność podjętego tematu, ze szczególnym podkreśleniem jego znaczenia praktycznego, zwracam się do Rady Dyscypliny Weterynarii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej.

Marianna Szczypka

dr hab. n. wet. Marianna Szczypka, prof. uczelni