



**WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY**  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
**ZAKŁAD BIOANALIZY I ANALIZY LEKÓW**  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1; tel. 22 57 20 947



Warszawa, dn. 02.02.2017 r.

### **OCENA**

**całokształtu dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr inż. Doroty Kwiatkowskiej:**

***„Techniki analityczne w badaniach antydopingowych, dobór, interpretacja wyników, poszukiwanie nowych rozwiązań”***

Ocenę opracowano na podstawie materiałów dostarczonych zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Warszawskiego z dnia 16.12.2016 roku (pismo przewodnie WCH.534-11/2016) i decyzją Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 08.12.2016 roku.

Do wniosku z dnia 06.06.2016 r. o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk chemicznych, w dyscyplinie chemia, skierowanego przez Panią dr inż. Dorotę Kwiatkowskiej do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów dołączono osiem załączników (w formie elektronicznej kopii dokumentacji na nośniku CD), przygotowanych zgodnie z §12.1. Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności o przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. z 2015 r., poz. 1842).

Dodatkowe oświadczenia dr inż. Doroty Kwiatkowskiej i dr Andrzeja Pokrywki z dnia 18.01.2016 oraz pismo dr inż. Doroty Kwiatkowskiej z dnia 29.01.2017 r. do Przewodniczącego Komisji Habilitacyjnej, przekazane zostały przez Sekretarza Komisji 30.01.2017 r.

**Załącznik I.** Poświadczoną przez WChUW kopię dyplomu potwierdzającego uzyskanie stopnia doktora nauk biologicznych, na podstawie rozprawy doktorskiej: *„Profil steroidowy sportowców polskich”*.

**Załączniki II.** Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w języku polskim.

**Załącznik III.** Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w języku angielskim.

**Załącznik IV.** Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych (nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) oraz wskaźniki dokonań naukowo-badawczych.

**Załącznik V.** Informacja o osiągnięciach dydaktycznych i sprawowanej opiece naukowej, odbytych stażach, współpracy naukowej i działalności popularyzującej naukę.

**Załącznik VI.** Kopie opublikowanych prac naukowych, wchodzących w skład monotematycznego cyklu prac stanowiących podstawę do wszczęcia procedury habilitacyjnej.

**Załącznik VII.** Oświadczenia współautorów publikacji wchodzących w monotematyczny cykl, będący podstawą do wszczęcia procedury habilitacyjnej.

**Załącznik VIII.** Dane personalne i kontaktowe.

### **Sylwetka Kandydatki — doświadczenie zawodowe**

Dr inż. Dorota Kwiatkowska ukończyła studia w 1995 roku, na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, na kierunku Technologia i Charakteryzacja Ciała Stałego, pracą magisterską „*Badania nad metodami oznaczania galu*”. W latach 1997-1998 odbyła roczne studia podyplomowe na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, w zakresie chromatografii i spektrometrii mas. W roku 2004 uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w Wojskowym Instytucie Higieny i Epidemiologii na podstawie rozprawy „*Profil steroidowy sportowców polskich*”, której promotorem był prof. dr hab. Ryszard Gucza. Tytuł zawodowy diagnosty laboratoryjnego uzyskała w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych w 2007 roku.

Pracę zawodową dr inż. Dorota Kwiatkowska rozpoczęła we wrześniu 1995 roku w Zakładzie Badań Antydopingowych Instytutu Sportu w Warszawie, w którym jest zatrudniona do chwili obecnej, przechodząc przez stanowiska: specjalisty inżynierjno-technicznego, asystenta i adiunkta, aż do stanowiska Kierownika Zakładu w 2013 roku. Cały dotychczasowy okres pracy zawodowej i naukowej Habilitantki związany był z analitycznymi badaniami antydopingowymi. W związku z czym integralnym elementem jej pracy było również tworzenie i utrzymywanie systemu zarządzania jakością w laboratorium na zgodność z normą PN-EN ISO/IEC 17025:2000 i 2005 (poprzednio systemu zapewnienia jakości), co doprowadziło do uzyskania niezbędnych certyfikatów i akredytacji polskich i międzynarodowych, w tym najważniejszej akredytacji Światowej Agencji Antydopingowej (WADA). Systemy jakości są obecnie wymagane w większości badań laboratoryjnych, jednak w badaniach związanych z wykrywaniem nielegalnego dopingu nabierają szczególnego znaczenia, szczególnie w czasach, gdy sport zaczyna mieć coraz więcej wspólnego z biznesem niż z prawdziwym współzawodnictwem. Zakład Badań Antydopingowych IS wykonuje jako jedyny w Polsce, rutynowe badania sportowców, przy czym jakość i wiarygodność jego ekspertyz związana jest bezpośrednio z kwalifikacjami zawodowymi jego pracowników. Stosowane procedury analityczne i wykazy zabronionych

substancji zmieniają się bardzo dynamicznie, co wymaga połączenia codziennej pracy rutynowej z nauką, czym podczas dotychczasowej pracy zawodowej zajmowała się Habilitantka.

Powyższa, krótka charakterystyka zawodowa Habilitantki wskazuje na jej dbałość o ciągle pogłębianie i aktualizowanie wiedzy i właściwe przygotowanie do prowadzenia samodzielnej działalności naukowo-badawczej i organizacyjnej.

### **Ogólna charakterystyka działalności naukowej**

Bibliometryczna analiza dorobku naukowego, dr inż. Dorota Kwiatkowska, dokonana w oparciu o wskaźnik Impact Factor i wskaźniki punktowe Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, świadczy o jakościowym i liczbowym rozwoju naukowym. Progres widoczny jest szczególnie przy porównaniu osiągnięć naukowych z okresu przed i po doktoracie. Przed doktoratem, dorobek naukowy Habilitantki obejmował jedną oryginalną pracę doświadczalną opublikowaną w czasopiśmie znajdującym się w bazie JRC (IF = 0,164), 8 prac w recenzowanych czasopiśmie krajowych i 8 doniesień w angielskojęzycznych materiałach konferencyjnych. Natomiast po uzyskaniu stopnia doktora obejmuje 24 publikacje oryginalne z listy JRC, 20 pozostałych publikacji w innych recenzowanych czasopiśmie i 50 doniesień zjazdowych — krajowych i międzynarodowych. Łączna dotychczasowa wartość współczynnika oddziaływania całkowitego dorobku naukowego Habilitantki wynosi IF = 44,732 (średnia wartość IF = 1,789), a punktacja KBN/MNiSzW — 600. Ponadto, zgodnie z zamieszczonymi w dokumentacji danymi bibliometrycznymi, liczba cytowań według bazy Web of Science (po odrzuceniu autocytowań) wynosi 86, co przekłada się na indeks Hirscha = 5.

W konkluzji, należy podkreślić, że dorobek naukowy Habilitantki z okresu po uzyskaniu stopnia doktora wskazuje na jej znaczną aktywność naukowo-badawczą. Niestety należy również zauważyć, że we wszystkich 25 publikacjach z listy JRC Habilitantka jest pierwszym autorem jedynie w dwóch z nich, w tym w jednej przed uzyskaniem stopnia doktora. W pozostałych 28 innych publikacjach jest pierwszym autorem w jednej przed doktoratem i w czterech po uzyskaniu stopnia doktora.

### **Ocena dorobku naukowego nie wchodzącego w zakres habilitacji**

Praktycznie cała działalność naukowo-badawcza dr inż. Doroty Kwiatkowskiej związana jest z pracą w Instytucie Sportu i koncentruje się na zagadnieniach związanych z wykrywaniem substancji dopingujących i metod zabronionych, stosowanych przez sportowców. W okresie, gdy rozpoczynała działalność zawodową powstawał Zakład Badań Antydopingowych i wprowadzane były nowe krajowe i międzynarodowe akty prawne, związane z kulturą fizyczną i sportem kwalifikowanym. Ze względu na dużą różnorodność stosowanych w dopingu substancji i ich oczekiwane stężenia w materiale biologicznym, niezbędne jest stosowanie w badaniach kompleksowych metod przygotowania próbek i komplementarnych metod analitycznych, umożliwiających pełną ocenę badanego materiału. Dodatkową trudnością jest otwarty charakter listy WADA, częsta aktualizacja

zdefiniowanych chemicznie substancji zabronionych i wprowadzenie pojęcia „*innych substancji o podobnej strukturze chemicznej lub podobnym działaniu biologicznym*”. W skład Listy Zabronionej wchodzi też grupa substancji niezatwierdzonych, którymi jest „każda substancja farmakologiczna, której nie ujęto w dalszych sekcjach listy, a dla której żadna rządowa jednostka opieki zdrowotnej nie wydała pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako produktu leczniczego stosowanego u ludzi (np. leki będące w fazie badań przedklinicznych lub klinicznych, jak również leki, które zostały wyrejestrowane, zmodyfikowane narkotyki, leki weterynaryjne)”. Dodatkowo niektóre grupy opatrzone są uwagą, że „grupa nie ogranicza się wyłącznie do wymienionych związków”. Takie zapisy stawiają bardzo duże wyzwania merytoryczne przed laboratoriami, zmuszając je do ciągłego poszukiwania nowych rozwiązań analitycznych i weryfikacyjnych.

W badaniach antydopingowych niezwykle istotna jest wiarygodność wyników i odpowiedzialność prawna za wykonaną ekspertyzę. Spowodowało to konieczność opanowania przez Habilitantkę różnorodnych metod analitycznych, opartych głównie o rozdział chromatograficzny (GC i HPLC, a następnie UHPLC), w połączeniu z różnymi sposobami detekcji (NPD, DAD, MS, MS/MS, HRMS). Oprócz wykrywania substancji zabronionych konieczna była również kontrola obecności ich metabolitów, jak również wybór odpowiednich markerów umożliwiających, przy maksymalnie wydłużonym oknie pomiarowym, wykrywanie ksenobiotyków w długim czasie od ich przyjęcia. Bardzo istotne było również odróżnianie związków endogennych od egzogennych, szczególnie w niskich zakresach stężeń, w próbkach biologicznych pochodzących od sportowców. Pierwszą grupą związków badanych przez Habilitantkę były sterydy anaboliczno-androgenne (AAS), w tym np. badania systemu renina-angiotensyna-aldosteron czy badania supramaksymalnych dawek sterydów anaboliczno-androgennych oraz budesonidu, syntetycznego glikokortykosteroidu o silnym miejscowym działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym. Wyniki tych badań stanowią istotną część prac opublikowanych w czasopiśmie z listy JRC.

Następna badana grupa związków zabronionych to substancje należące zgodnie z definicją EMCDDA (Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii) do grupy nowych substancji psychoaktywnych, w Polsce określanych jako tzw. „dopalacze”. Szczególnie niebezpieczna jest niedeklarowana obecność takich związków w suplementach diety i odżywkach dla sportowców. Habilitantka uczestniczyła między innymi w badaniach: naturalnych i syntetycznych kannabinoidów, pochodnych efedryny, 2-etyleno-1-fenylbutanu.

#### **Ocena osiągnięcia naukowego — monotematycznego cyklu 10 publikacji**

Prace przedstawione do oceny osiągnięcia naukowego pt.: „*Techniki analityczne w badaniach antydopingowych, dobór, interpretacja wyników, poszukiwanie nowych rozwiązań*”, reprezentują dorobek naukowy Habilitantki z lat 2010 — 2015 i obejmują 10 oryginalnych prac o łącznej wartości IF = 26,344. W publikacjach wchodzących w skład otrzymanego do oceny osiągnięcia naukowego, Habilitantka jest pierwszym

autorem tylko jednej z nich i autorem korespondencyjnym też jedynie jednej publikacji. Udział Habilitantki w ocenianym osiągnięciu naukowym jest wyraźnie zróżnicowany, od 10% w 3 publikacjach (H2-10%, H3-10%, H5-10%, sumaryczny IF = 10,723), do 60% w 2 publikacjach (H1-60%, H10-60%). Procentowy wkład Habilitantki potwierdzony jest jedynie jej oświadczeniami.

Cykl prac przedstawionych przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe dotyczy szeroko pojętego problemu badań antydopingowych o charakterze poznawczym i równocześnie praktycznym, związanym z implementacją opracowanych metod do rutynowych badań substancji zakazanych w materiale biologicznym:

- H1 – badania wpływu stresu na normalny profil steroidowy w zależności od wieku, płci i diety (GC/MS);
- H2 - oznaczanie metabolitów benfluorexu, stosowanego jako środek anorektyczny i hipolipidemiczny u osób chorych na cukrzycę (GC-EI-MS i LC-ESI-MS/MS);
- H3 – oznaczanie peptydów zwiększających wydzielanie hormonów wzrostu (GHRP);
- H4 – identyfikacja i oznaczanie 1-Anrosteronu (1-DHEA) nielegalnego prohormonu testosteronu i nandrolonu, obecnego w suplementach diety dla sportowców (GC-MS);
- H5 – identyfikacja i oznaczanie metabolitów prenylaminy, leku należącego do grupy antagonistów kanału wapniowego, którego metabolit uwalnia amfetaminę i może powodować fałszywie pozytywne wyniki w badaniach antydopingowych (LC-MS/MS);
- H6 – identyfikacja i oznaczanie  $\beta$ -metylofenetyloaminy (BMPEA), związku stymulującego wydzielanie adrenaliny i noradrenaliny, wspomagającego proces spalania tkanki tłuszczowej, silnego termogeniku, ograniczającego łaknienie (UPLC-MS/MS).
- H7 – oznaczanie proleku lisdexamfetaminy stymulującego centralny układ nerwowy, który uwalnia amfetaminę i może powodować fałszywie pozytywne wyniki w badaniach antydopingowych (UHPLC-MS/MS);
- H8 - badania profilu steroidowego sportowców w celu odróżnienia steroidów endogennych od egzogennych (GC/C/IRMS);
- H9 – analityczne procedury profilowania steroidów dla celów Sportowego Paszportu Biologicznego (GC-MS);

Do niewątpliwych osiągnięć tego okresu należy zaliczyć między innymi badania NN-dimetylo-2-fenylopropano-1-aminy (H10; Habilitantka jest pierwszym autorem tej publikacji). Związek ten nazywany w skrócie NN-DMPPA został po raz pierwszy wykryty przez akredytowane laboratorium Instytutu Sportu, zespół pracujący pod kierunkiem Habilitantki. W badaniach próbek moczu zastosowano metodę GC/MS i zsyntezowany wzorzec tej substancji. Szczególnie groźnym jest fakt, iż związek ten był niedeklarowanym składnikiem suplementu diety dla sportowców „Noxpump”, sprzedawanego w polskich sklepach, zawierającego również niedeklarowaną  $\beta$ -metylofenetyloaminę (pochodną

amfetaminy). NN-DMPPA stymuluje wydzielanie adrenaliny i noradrenaliny, wspomaga proces spalania tkanki tłuszczowej i modelowanie ciała, jest silnym termogenikiem i ogranicza łaknienie.

Oceniając całościowo cykl prac zatytułowanych: *„Techniki analityczne w badaniach antydopingowych, dobór, interpretacja wyników, poszukiwanie nowych rozwiązań”*, stwierdzam, że spełnia on wymóg osiągnięcia naukowego i opracowania habilitacyjnego, poprzez monotematyczność prowadzonych badań, a także wyraźnie zaakcentowane aspekty praktyczne i poznawcze.

#### **Działalność dydaktyczna, opieka naukowa, współpraca naukowa i działalność popularyzująca naukę**

Oceniając powyższe elementy dorobku dr inż. Doroty Kwiatkowskiej należy wspomnieć, że w latach 2005-2012 była ona wykonawcą dwóch projektów UE związanych z dopingiem i parametrami biomedycznymi w sporcie oraz członkiem trzech komitetów naukowych konferencji krajowych, poświęconych tematyce doping w sporcie. Jest aktywnym członkiem trzech towarzystw naukowych: Stowarzyszenia Oficjalnych Chemików Wyścigów Konnych (Association of Official Racing Chemists, AORC), Światowego Stowarzyszenia Analityków Antydopingowych (World Association of Anti-Doping Scientists, WAADS) i Zespołu Analizy Spektralnej Komitetu Chemii Analitycznej PAN. Była opiekunem wielu prac magisterskich związanych z analitycznymi badaniami antydopingowymi, wykonanych na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Wydziale Chemii Politechniki Warszawskiej i Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.

Habilitantka jest promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego pt. *„Modyfikacja procedur badawczych wykrywania ksenobiotyków i ich metabolitów w próbkach biologicznych”*, otwartego w 2015 roku na Wydziale Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego, której promotorem jest prof. dr hab. Ewa Bułska. Prowadzi też wykłady na szkoleniach podyplomowych CMKP, AWF i Akademii Trenerskiej. W ramach współpracy naukowej odbyła wiele krótkich staży w europejskich naukowych ośrodkach badawczych.

#### **Podsumowanie**

Podstawę postępowania habilitacyjnego dr inż. Doroty Kwiatkowskiej stanowi dzieło składające się z dziesięciu monotematycznych publikacji. Habilitantka jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym tylko po jednej z nich, przy czym są to prace wieloosrodkowe, o wielu współautorach, należy więc prawidłowo ocenić rzeczywisty jej wkład w wykonanie poszczególnych badań i przygotowanie publikacji. W Załączniku Nr VII brakuje oświadczeń 6 współautorów, z czego jeden z nich był współautorem 8 publikacji (oświadczenie dostarczono 20.01.2017 r.). W czterech publikacjach sama Habilitantka określiła swój udział jedynie na 10-15% (prace: H2-10%, H3-10%, H5-10% H7-15%; sumaryczny IF = 12,976). W związku z tym 12.01.2017 r. wystąpiłem do Przewodniczącego Komisji Habilitacyjnej, o uzupełnienie przez Habilitantkę dokumentacji i doprecyzowanie

jej wkładu merytorycznego. Podobne wątpliwości Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów wynikają też z pisma Habilitantki z dnia 28.06.2016 roku, załączonego do dokumentacji. Niestety dostarczone uzupełnienia nie pozwalają na pełną i jednoznaczną ocenę faktycznego wkładu merytorycznego Habilitantki w dostarczone dzieło pt. „*Techniki analityczne w badaniach antydopingowych, dobór, interpretacja wyników, poszukiwanie nowych rozwiązań*”, a potwierdzają jedynie jej duży wkład organizacyjny i administracyjny.

Oceniając całokształt dorobku naukowego Habilitantki wraz z cyklem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz jej działalność dydaktyczną i organizacyjną, stwierdzam, że Habilitantka była współautorem zorganizowania nowoczesnego zaplecza badawczego, akredytowanych procedur analitycznych i procedur systemu zarządzania jakością, w oparciu o które powstało akredytowane laboratorium kontrolne zajmujące się badaniami antydopingowymi. Habilitantka spełniła większość kryteriów w zakresie osiągnięć naukowych, dydaktycznych oraz popularyzacji wiedzy, zgodnie z Rozporządzeniem Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku, w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. 20111 nr 196 poz. 1165 oraz Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku, z późniejszymi zmianami).

Aktywność zawodowa, naukowa i dydaktyczna Habilitantki, jak również wysoka wartość merytoryczna i aplikacyjna rozprawy nie budzą żadnych moich wątpliwości, nie mogę jednak jednoznacznie pozytywnie ocenić wkładu naukowego autorki w przedstawione dzieło. Rekomenduję jednak Komisji Habilitacyjnej i Wysokiej Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego przeprowadzenie dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Prof. dr hab. Zbigniew Fijałek

