

## AUTOREFERAT

1) **Imię i Nazwisko:** Beata Monika Janasik

2) **Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:**

W 1999 roku ukończyłam studia na Wydziale Farmaceutycznym, Oddział Analityki Medycznej Akademii Medycznej w Łodzi, uzyskując dyplom magistra analityki medycznej. W 2008 roku uzyskałam stopień doktora nauk medycznych, specjalność biologia medyczna (Instytut Medycyny Pracy im. J. Nofera w Łodzi), na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena przydatności oznaczania niezmienionych form lotnych związków organicznych w moczu jako wskaźnika narażenia zawodowego.”, której promotorem był prof. dr hab. n. med. Marek Jakubowski

3) **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:**

1999-2000 - Zakład Zagrożeń Chemicznych, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra J. Nofera, Łódź-pracownik inżynieryjno-techniczny

2000-2008 - Zakład Zagrożeń Chemicznych, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra J. Nofera, Łódź -asystent techniczny, następnie specjalista inżynieryjno-techniczny

Od 2009 - Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego; następnie Zakład Toksykologii i Kancerogenezy, obecnie Zakład Monitoringu Biologicznego i Środowiska, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra J. Nofera, Łódź-adiunkt, od 01.01.2012 pełnię obowiązki kierownika Pracowni Monitoringu Biologicznego, obecnie Pracowni Analiz Metali

4) **Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art.16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)**

**A. Tytuł osiągnięcia naukowego:**

Ocena narażenia, efektów działania toksycznego i wzajemnego oddziaływania metali w oparciu o nowoczesne techniki monitoringu biologicznego z uwzględnieniem czynników genetycznych u osób zawodowo narażonych na arsen oraz chrom.

**B. (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)**

W skład osiągnięcia wchodzi cykl 5 publikacji dotyczących badań ekspozycji pracowników różnych gałęzi przemysłu na pierwiastki toksyczne (arsen, chrom). Ocenę ich toksycznego działania oparto na specyficznych markerach biochemicznych popartych nowoczesnymi technikami biologii molekularnej. W określonych przypadkach przeprowadzono szeroko zakrojone badania neurologiczne. Ważnym aspektem cyklu prac jest zastosowanie takich technik analitycznych, które umożliwiają oznaczanie różnych, zależnych od wartościowości pierwiastka form chemicznych. Technika ta, zwana techniką specyjalną, pozwala ocenić działanie biologiczne określonej formy oznaczanego pierwiastka (działanie korzystne lub toksyczne), w odróżnieniu od technik pozwalających na oznaczanie całkowitego stężenia/zawartości pierwiastka w badanym materiale, co nie pozwala na jednoznaczne

wnioskowanie. W pracy opublikowanej w 2013 roku (Talanta) opisano opracowanie nowej metody oznaczania różnych form chromu w powietrzu środowiska pracy. Zastosowano technikę łączonej spektrometrii mas z plazmą indukcyjnie sprzężoną z wysokosprawną chromatografią cieczową (HPLC-ICP-MS). Kolejna praca (Int Arch Occup Environ Health 2014) dotyczy monitoringu biologicznego narażenia na arsen z uwzględnieniem oznaczania form specjacyjnych tego pierwiastka i wykorzystaniem technik łączonych w spektrometrii mas. Ponadto w pracy dokonano analizy polimorfizmów genetycznych enzymów odpowiedzialnych za metabolizm arsenu i ich ewentualny wpływ na rodzaj i dystrybucję wydalanych metabolitów.

Kolejna z cyklu prac (Int J Occup Environ Health, 2014) dotyczy efektów neurologicznych obserwowanych u pracowników narażonych na arsen w środowisku pracy. Badano skutki narażenia w zależności od form specjacyjnych pierwiastka. Uzyskane wyniki stężeń arsenu w materiale biologicznym skorelowano z badaniami neurologicznymi. Praca opublikowana w J Environ Sci Health A (2014) wiąże wyniki badań biochemicznych ze stężeniami arsenu całkowitego oraz arsenu nieorganicznego w moczu pracowników huty miedzi. Wykazano po raz kolejny, iż oznaczanie form specjacyjnych jest lepszym markerem oceny narażenia niż oznaczanie całkowitej zawartości/stężenia oznaczanego pierwiastka.

Kolejna praca (J Trace Elem Med Biol, 2017) dotyczy interakcji pomiędzy formami specjacyjnymi arsenu a formami selenu, u pracowników narażonych na arsen w miejscu pracy.

#### **Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu:**

1. Stanisławska M., **Janasik B.**, Wąsowicz W. Application of high performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS) for determination of chromium compounds in the air at the workplace. (2013), Talanta, Vol. 117; 14-19 ( IF= 3,511; MNiSW=40, liczba cytowań=12)

*Wkład pracy habilitanta: współkoncepcja pracy, udział w opracowaniu metodyki badań, prowadzenie badań, konsultacje przy pisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%*

2. **Janasik B.**, Reszka E., Stanisławska M., Wieczorek E., Fendler W., Wąsowicz W. (2014) Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers. (2014) Int Arch Occup Environ Health Vol. 88 (6); 807-818 (IF= 2,196; MNiSW=30, liczba cytowań =4)

*Wkład pracy habilitanta: koncepcja pracy, zaplanowanie badań, prowadzenie badań, wykonywanie analiz z zakresu monitoringu biologicznego, interpretacja wyników, zbieranie piśmiennictwa, przygotowanie pracy do druku, zdobywanie środków finansowych. Mój udział procentowy szacuję na 70%*

3. Sińczuk-Walczyk H., **Janasik B.**, Trzcinka-Ochocka M., Stanisławska M., Szymczak M., Hałatek T., Walusiak-Skorupa J. (2014) Neurological and neurophysiological examinations of workers exposed to arsenic levels exceeding hygiene standards. Int J Occup Environ Health Vol. 27 (6), 1013-1025 ( IF= 1,365; MNiSW=20, liczba cytowań=1)

*Wkład pracy habilitanta: organizacja badań terenowych, prowadzenie badań z zakresu narażenia zawodowego na arsen, wykonanie badań specjacji arsenu w materiale biologicznym, interpretacja wyników analiz specjacyjnych, konsultacja w zakresie oceny narażenia zawodowego. Mój udział procentowy szacuję na 40%*

Załącznik nr 2 Autoreferat w języku polskim

4. Hałatek T., Sińczuk-Walczak H., **Janasik B.**, Trzcinka-Ochocka M., Winnicka R., Wąsowicz W. (2014) Health effects and arsenic species in urine of copper smelter workers. J Environ Sci Health A Vol. 49 (7), 787-797 (IF=1,164, MNiSW =20, liczba cytowań =4)

*Wkład pracy habilitanta: organizacja badań terenowych, wybór metodyki badań arsenu i form chemicznych, prowadzenie badań dotyczących arsenu i jego form specjacyjnych, interpretacja uzyskanych wyników, konsultacje przy pisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%*

- 5: **Janasik B.**, Zawisza A., Małachowska B., Fendler W., Stanisławska M., Kuraś R., Wąsowicz W. (2017) Relationship between arsenic and selenium in workers occupationally exposed to inorganic arsenic. J Trace Elem Med Biol; 42 ; 76–80 (IF=2,550, MNiSW= 20, liczba cytowań=0)

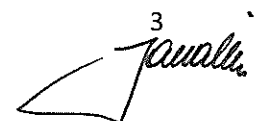
*Wkład pracy habilitanta: koncepcja pracy, zaplanowanie badań, prowadzenie badań, interpretacja wyników, zbieranie piśmiennictwa, przygotowanie pracy do druku, zdobywanie środków finansowych. Mój udział procentowy szacuję na 70%*

Łączny **Impact Factor** prac składających się na osiągnięcie wynosi: **10,776**

Łączna ilość punktów **MNiSW** prac składających się na osiągnięcie wynosi: **150**

- c. **Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

Wyniki badań toksykologicznych dotyczących ekspozycji na metale świadczą o tym, że w wielu przypadkach nie tylko ogólna zawartość danego pierwiastka, lecz udział poszczególnych jego form ma decydujący wpływ na organizm. Dlatego ważniejsza od informacji na temat ogólnej zawartości pierwiastka jest wiedza na temat występowania i działania jego różnych form. W mojej pracy badawczej zajęłam się zagadnieniem oceny wpływu zawodowego narażenia na metale toksyczne z wykorzystaniem nowych technik monitoringu biologicznego. Monitoring biologiczny, zwłaszcza dotyczący oceny narażenia człowieka na czynniki toksyczne tzw. human biomonitoring (HBM) to jedno z najistotniejszych i bardzo trudnych narzędzi oceny i monitorowania narażenia zarówno zawodowego jak również środowiskowego. Dzięki rozwojowi technik analitycznych prowadzenie badań z zakresu monitoringu biologicznego przyjmuje obecnie inny wymiar. Pozwala na poszukiwanie nowych biomarkerów ekspozycji, dokładniejszą ocenę ryzyka a tym samym ocenę skuteczności działań w ochronie zdrowia. Techniki łączone spektrometrii mas z ang. hyphenated techniques mass spectrometry umożliwiające m.in. wyodrębnianie/oznaczanie form chemicznych (specjacyjnych) pierwiastków wykorzystałam jako narzędzie monitoringu biologicznego do oceny narażenia zawodowego i wzajemnych zależności pomiędzy metalami (chrom, arsen, selen). Jednocześnie przeprowadziłam ocenę

3  


wpływu czynników genetycznych na metabolizm i tworzenie poszczególnych form arsenu jak również zmian epigenetycznych wywoływanych ekspozycją na metale/formy chemiczne. Podjęłam się oceny dotyczącej interakcji występujących pomiędzy jednym z najbardziej toksycznych metaloidów-arsenem a sąsiadującym w układzie okresowym selenem uznawanym ogólnie za element niezbędny dla organizmu o wielu pozytywnych aspektach związanych z działaniem ochronnym. Publikacje naukowe podane w cyklu publikacji podsumowują rezultaty podjętych badań. Publikacje prezentują zarówno metody monitoringu biologicznego z zastosowaniem nowych technik analitycznych i ich wykorzystanie do oceny narażenia na chrom oraz arsen nieorganiczny jak również ocenę wpływu polimorfizmów genetycznych w obrębie enzymów metabolizujących arsen na rozkład metabolitów i w efekcie ocenę działania toksycznego .

Poza pierwiastkami niezbędnymi do życia, do organizmu poprzez ekspozycję środowiskową oraz zawodową, dostają się pierwiastki toksyczne takie jak arsen (As), chrom (Cr), kadm (Cd), rtęć (Hg) czy ołów (Pb) powodujące w wyniku różnych interakcji zaburzenia homeostazy. W zależności od stopnia utlenienia, metabolizm oraz dostępność form metali są odmienne, co leży u podstaw ich różnych właściwości biologicznych.

Występowanie w środowisku pracy czynników o działaniu kancerogennym jakim są związki chromu czy arsenu, stanowi istotny problem i stanowi zwiększone ryzyko występowania chorób nowotworowych pochodzenia zawodowego. Arsen i chrom - należą do pierwiastków kancerogennych dla człowieka zakwalifikowanych do I klasy wg IARC (International Agency for Research on Cancer ). Zapewnienie/kontrolowanie bezpiecznych warunków pracy poprzez prowadzenie badań z zakresu monitoringu środowiska pracy oraz monitoringu biologicznego powinno stanowić podstawę oceny ryzyka. Wiarygodność takich badań to stosowanie odpowiednich, specyficznych, czułych metod pomiaru pozwalających na identyfikację również poszczególnych form chemicznych, leżących u podstaw działania toksycznego. Rozwój technik analitycznych pozwala obecnie na prowadzenie wysublimowanych analiz dotyczących działania, występowania, budowy chemicznej ksenobiotyków. W dziedzinie metalomiki, metabolomiki wykorzystuje się techniki sprzężone nie tylko do określenia stężenia poszczególnych form chemicznych pierwiastka ale również struktur w jakich występuje co ma istotny wpływ na działanie, aktywność, występowanie. Najczęściej do tego celu stosuje się połączenie technik rozdziału (chromatografia gazowa, cieczowa, elektroforeza) i bardzo czułej metody detekcji (spektrometria mas). Układem stosowanym

rutynowo w analizie specjacyjnej w wielu wiodących ośrodkach toksykologicznych jest połączenie spektrometru mas ze wzbudzeniem w plazmie indukcyjnie sprzężonej (ICP-MS) z wysokosprawnym chromatografem cieczowym (HPLC). Zaletą stosowania tej techniki jest specyficzność, niskie granice wykrywalności oraz możliwość oznaczania obok siebie zarówno form nieorganicznych jak i organicznych bez konieczności stosowania dodatkowych technik przygotowania próbek. Wykorzystanie technik sprzężonych wydaje się być obecnie niezbędnym narzędziem i podstawą oceny narażenia na metale w środowisku pracy. Możliwość wykonywania analiz poszczególnych form występowania metali, szczególnie toksycznych/kancerogennych pozwala z większą precyzją ocenić ryzyko ekspozycji jak również ryzyko wystąpienia szkodliwych skutków zdrowotnych. Uwzględniając toksyczne działanie chromu i możliwość oceny różnych form występowania tego pierwiastka Amerykańskie Towarzystwo Higienistów Przemysłowych (ACGIH) wprowadziło normatywy higieniczne nie tylko dla formy chromu III oraz formy chromu VI, lecz również dla form Cr VI rozpuszczalnego i nierozpuszczalnego, uznawanego za najsilniej toksyczny. W Polsce takie normatywy jeszcze nie obowiązują, jednak konieczna jest ilościowa analiza zarówno związków chromu na III stopniu utlenienia, jak i związków chromu na VI stopniu utlenienia. Na oznaczanie i identyfikację poszczególnych form chemicznych chromu pozwala technika sprzężona chromatografii cieczowej (HPLC) ze spektrometrią mas (ICP-MS), która zapewnia możliwość oznaczania w sposób selektywny i specyficzny określonych, wybranych form, dając możliwość oceny toksycznego działania. W pracy *Stanisławska M., Janasik B., Wąsowicz W. "Application of high performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS) for determination of chromium compounds in the air at the workplace."* (2013), *Talanta*, Vol. 117; 14-19, opisano opracowaną metodę pozwalającą na ocenę narażenia na związki chromu, szczególnie kancerogenną formę Cr (VI) podczas jednoczesnego oznaczania jonów Cr(III) i Cr(VI) w próbkach powietrza środowiska pracy z wykorzystaniem techniki łączonej, spektrometrii mas z plazmą indukcyjnie sprzężoną z wysokosprawną chromatografią cieczową (HPLC-ICP-MS). Opracowana metodyka stała się podstawą badań z zakresu oceny narażenia na związki chromu.

Obok chromu do silnie toksycznych i kancerogennych metali należą nieorganiczne związki arsenu. Podobnie jak w przypadku Cr, zainteresowania naukowe dotyczące oceny narażenia na arsen skoncentrowały się początkowo na badaniach ukierunkowanych na wykorzystanie analizy poszczególnych form chemicznych arsenu w moczu do oceny ekspozycji na ten metaloid. Biotransformacja arsenu nieorganicznego w organizmie człowieka obejmuje dwa

podstawowe procesy: redukcji/utleniania  $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$  oraz reakcji metylacji  $\text{As}^{\text{III}}$ , które prowadzą do powstania końcowych metabolitów wydalanych z moczem: kwasu monometyloarsonowego ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) i dimetyloarsynowego ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ). Dawcą grup metylowych jest S-adenozylometionina (SAM), a reakcja jest katalizowana przez metylotransferazę ( $\text{As3MT}$ ) w obecności glutationu (GSH). Wzajemne proporcje nieorganicznego arsenu (iAs), metabolitów MMA i DMA w moczu ulegają zmianom zależnie od podanego związku arsenu, czasu narażenia, drogi podania i dawki oraz od wrażliwości osobniczej i różnic gatunkowych. Istnieje kilka możliwych biomarkerów ekspozycji na arsen. Ocenę narażenia można prowadzić w oparciu o analizę stężeń arsenu we krwi, moczu, włosach, paznokciach. Jednak, głównie z powodu nieinwazyjnego poboru próbek najkorzystniejszym jest oznaczanie stężenia tego pierwiastka w moczu. Większość wchłanianego arsenu jest wydalana z moczem (w tym główne metabolity), ponadto łączona technika analityczna (HPLC-ICP-MS) pozwala na wykonywanie oznaczeń form specjacyjnych arsenu w moczu w sposób rutynowy. Obecnie metodą z wyboru prowadzenia monitoringu biologicznego narażenia na arsen nieorganiczny jest oznaczanie sumy arsenu nieorganicznego  $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$  (iAs), MMA oraz DMA w moczu (Lauwers R., Hoet P. 2001). American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH) oraz Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) zalecają stosować sumę iAs, MMA i DMA jako biomarkera ekspozycji na arsen. Jednakże, wyniki badań prowadzonych obecnie wskazują, że na wydalanie DMA w moczu może mieć wpływ dieta złożona z ryb i owoców morza. Według Hata i wsp. (2007), Suzuki i wsp. (2009) u ludzi nienarażonych zawodowo, spożywanie ryb i owoców morza, powodowało istotny wzrost stężenia DMA w moczu. W przypadku oceny narażenia zawodowego na podstawie stężeń arsenu całkowitego, strategia pobierania prób do badań wykluczała spożywanie posiłków rybnych i owoców morza w okresie kilku dni poprzedzających badanie, ze względu na możliwość zafałszowania wyników obecnością form organicznych arsenu. Dlatego też proponuje się prowadzić monitoring biologiczny oceny narażenia na arsen nieorganiczny tylko na podstawie oznaczania arsenu nieorganicznego oraz MMA, przy diecie bogatej w arsen organiczny. Analiza specjacyjna w przypadku oceny narażenia na związki arsenu jest obecnie techniką z wyboru. Zastosowanie procedur analizy specjacyjnej pozwala na ocenę toksyczności poszczególnych form chemicznych arsenu, co jest niezwykle istotne z punktu widzenia oceny ryzyka, gdyż toksyczność i biodostępność arsenu jest ściśle zależna od stopnia utlenienia w jakiej występuje.

Ocenę narażenia na arsen z wykorzystaniem najnowszych technik analitycznych (HPLC-ICP-MS) przeprowadzono na grupie 149 osób zawodowo narażonych na arsen nieorganiczny.

Załącznik nr 2 Autoreferat w języku polskim

Zweryfikowano przydatność prowadzenia monitoringu biologicznego na podstawie obecnie zalecanych biomarkerów ekspozycji. Stwierdzono istotne statystycznie zależności między stężeniami arsenu w powietrzu a stężeniami arsenu nieorganicznego oraz sumy arsenu nieorganicznego i MMA w moczu. Nie stwierdzono istotnych zależności między obecnie stosowanym biomarkerem ( iAs + MMA+ DMA) a stężeniami w powietrzu, co potwierdzało tezę o wzroście stężeń DMA obok arsenobetainy (AsB) przy diecie bogatej w ryby i owoce morza i możliwych zafałszowań wyników. Ponadto, na podstawie przeprowadzonych badań zaproponowano wartość dopuszczalnych stężeń biologicznych dla arsenu nieorganicznego w moczu oraz sumy iAs oraz MMA w stosunku do obowiązującej wartości NDS (Najwyższe Dopuszczalne Stężenie) w powietrzu środowiska pracy. Uzyskane wyniki opublikowano w pracy: *Janasik B., Reszka E., Stanisławska M., Wieczorek E., Fendler W., Wąsowicz W. Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers. Int Arch Occup Environ Health (2014);Vol. 88 (6); 807-818 (2014)*

Wykorzystując możliwość oceny narażenia na arsen na podstawie analizy form specyficznych analizowano również potencjalne oddziaływanie pomiędzy poszczególnymi formami chemicznymi arsenu a parametrami biochemicznymi dotyczącymi oddziaływania na układ oddechowy i moczowy oraz ewentualny związek pomiędzy stężeniami poszczególnych form chemicznych arsenu a objawami ze strony układu nerwowego w przypadku przekroczeń normatywów higienicznych.

Istnieją opisy przypadków w których obserwowano nasilenie objawów ze strony układu oddechowego u ludzi narażonych zawodowo na nieorganiczny arsen, podrażnienie błon śluzowych nosa i gardła, zapalenia krtani, zapalenia oskrzeli lub zapalenia śluzówki nosa.

U 45 pracowników narażonych na arsen nieorganiczny w stężeniach przewyższających wartości dopuszczalnych normatywów higienicznych sprawdzono związek poszczególnych form chemicznych arsenu z czułymi, specyficznymi biomarkerami funkcji nerek ( $\beta$ -2 mikroglobulina, białko wiążące retinol –RBP) oraz układu oddechowego (białko Clara-CC16). Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami arsenu nieorganicznego w moczu (AsIII, AsV) a stężeniami wczesnych biomarkerów nefrotoksyczności zarówno w moczu jak i w surowicy. W przypadku białka Clara obserwowano obniżenie stężeń w surowicy świadczące o działaniu arsenu nieorganicznego jako czynnika zmniejszającego potencjał przeciwzapalny układu oddechowego. Obserwowane zależności wskazują i potwierdzają silne działanie toksyczne form nieorganicznych i możliwości diagnostyczne

7  


Załącznik nr 2 Autoreferat w języku polskim

stosowanych biomarkerów przy ocenie skutków narażenia na arsen nieorganiczny. Uzyskane wyniki opublikowano w pracy:

**Halatek T., Sińczuk-Walczak H., Janasik B., Trzcinka-Ochocka M., Winnicka R., Wąsowicz W. Health effects and arsenic species in urine of copper smelter workers. (2014) J Environ Sci Heal A Vol. 49 (7), 787-797**

Arsen obok działania kancerogennego jest również silnie neurotoksyczny. W wyniku ekspozycji na arsen zarówno drogą pokarmową i/lub inhalacyjną dochodzi do rozwoju neuropatii obwodowej charakteryzującej się drętwieniem rąk i nóg oraz " mrowieniem ", prowadzącym do osłabienia mięśni - zmniejszenia wrażliwości. Niektórzy uważają, że zmiany elektrofizjologiczne ze zwolnieniem szybkości przewodzenia czuciowego i zmiany amplitudy potencjału czuciowego nerwów łydkowych są markerem wczesnej polineuropatii arsenowej. Kontynuując badania wpływu poszczególnych form specjacyjnych arsenu, podjęto również próbę oceny zależności stężeń poszczególnych form w moczu a objawami ze strony układu nerwowego.

Badaniami neurologicznymi, poszerzonymi o badania neurofizjologiczne objęto grupę 25 pracowników narażonych na nieorganiczny arsen (iAs) w stężeniach przekraczających normatywy higieniczne. Z badań neurofizjologicznych przeprowadzono badanie elektroencefalograficzne EEG i badanie wzrokowych potencjałów wywołanych WPW w celu oceny funkcji ośrodkowego układu nerwowego oraz badanie szybkości przewodzenia nerwów obwodowych ENeG w celu oceny stanu obwodowego układu nerwowego w powiązaniu z wynikami badań z zakresu monitoringu biologicznego. Parametry neurofizjologiczne wykazały powiązanie z wynikami badań monitoringu biologicznego i środowiska pracy. Wykazano istotne zależności pomiędzy wynikami badań neurologicznych i neurofizjologicznych a stężeniami arsenu całkowitego oraz arsenu nieorganicznego w moczu (iAs (AsIII + AsV) + MMA). Wyniki badań opublikowano w pracy: **Sińczuk-Walczak H., Janasik B., Trzcinka-Ochocka M., Stanisławska M., Szymczak M., Halatek T., Walusiak-Skorupa J. Neurological and neurophysiological examinations of workers exposed to arsenic levels exceeding hygiene standards. Int J Occup Environ Health Vol. 27, Issue 6, 1013-1025(2014)**

Narażenie na arsen nieorganiczny należy do czynników zwiększających ryzyko rozwoju nowotworów, przy współistniejących predyspozycjach genetycznych. Udowodniono, że



ekspozycja nawet na niskie stężenia arsenu powoduje zwiększoną proliferację komórkową, uznawaną za bardzo istotny etap inicjacji kancerogenezy. Istnieje coraz więcej dowodów uzyskanych w badaniach na liniach komórkowych wskazujących, że formy MMA III i DMA III są wysoce cytotoksyczne i genotoksyczne. Przyjmuje się, iż czynnikiem sprawczym jest wywoływanie reakcji stresu oksydacyjnego w wyniku ekspozycji na arsen nieorganiczny, będącego przyczyną powstawania zbyt dużej ilości wysoko reaktywnych form tlenu (ROS-reactive oxygen species), azotu (RNS-reactive nitrogen species) oraz silnie elektrofilowych cząstek między innymi poprzez zahamowanie funkcji mitochondrialnego łańcucha oddechowego i nadmierną utratę ATP.

Wyniki badań epidemiologicznych dostarczyły dowodów działania kancerogennego nieorganicznych związków arsenu w wyniku ekspozycji inhalacyjnej oraz w wyniku spożywania związków arsenu z wodą pitną. Obecnie prowadzone badania wskazują na istnienie różnic w metabolizmie nieorganicznego arsenu, które mają wpływ na zwiększone ryzyko występowania chorób indukowanych ekspozycją na arsen. Różnice osobnicze w profilu wydalanych metabolitów sugerują wpływ czynników genetycznych. Uważa się, iż ze wzrostem procentowego udziału MMA następuje wzrost wrażliwości i zwiększone ryzyko występowania zaburzeń związanych z ekspozycją na arsen. U ludzi, którzy wydają zmniejszone stężenia MMA wskazuje się na szybszą eliminację arsenu niż u ludzi z podwyższonymi stężeniami wydalanego MMA. (Vahter 2002). Udowodniono, że toksyczność As jest ściśle związana z metabolizmem i istotnie zależy od stopnia utlenienia powstałych metabolitów. Różnice osobnicze w profilu wydalanych metabolitów sugerują wpływ czynników genetycznych. Dane literaturowe potwierdzają istnienie licznych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs) w genie kodującym główny enzym odpowiedzialny za metabolizm arsenu (metylotransferazę arsenową As3MT) i ich związek z profilem wydalanych metabolitów. Lindberg i wsp. (2007) wskazują polimorfizm M287T (T>C) w obrębie genu kodującego As3MT, istotnie wpływający na stosunek wydalania MMAV/DMAV. W badaniach prowadzonych przez Hernandez i wsp. (2008) wykazano, iż w populacji centralnej Europy polimorfizm M287T wpływa na stopień wydalania MMA z moczem. Jest to o tyle istotne, iż oznaczanie całkowitego MMA w moczu odzwierciedla również tworzenie cytotoksycznych i genotoksycznych form MMA(III) i może tłumaczyć wzrost wrażliwości na choroby indukowane ekspozycją na arsen.

Wiedza dotycząca występowania polimorfizmów w obrębie części kodujących genu w populacji polskiej ekspozowanej zawodowo na arsen jest bardzo istotnym krokiem

w zrozumieniu biologicznych i patologicznych konsekwencji przewlekłej ekspozycji na arsen nieorganiczny. W Polsce badania takie nie były wykonywane stąd zainteresowanie wpływem polimorfizmu w obrębie głównych enzymów metabolizujących arsen na ścieżkę metaboliczną arsenu i możliwość wykorzystania obok badań z zakresu monitoringu biologicznego również badań biomarkerów wrażliwości genetycznej.

Do analizy zróżnicowania genetycznego w metabolizmie arsenu wybrano polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs); w egzonie 9 (rs11191439) As3MT Met287Thr, związany z zamianą T>C, As3MT C>G w intronie 6; As3MT T>G w intronie 1; GSTP1 Ile105Val oraz GSTO2 T>C. Selekcja SNPs została podyktowana istnieniem polimorfizmu funkcjonalnego w przypadku As3MT Met287Thr, wpływającego na wydajność biotransformacji arsenu przez ten enzym (Hernandez i wsp., 2008). Nie wykazano znaczenia polimorfizmu As3MT A>G, jednakże obecność SNPs w regionie promotorowym może sugerować wpływ na metabolizm arsenu, poprzez możliwość zmiany regulacji ekspresji As3MT. Głównym celem pracy była ocena wpływu polimorfizmu genetycznego na profil wydalanych z moczem metabolitów i związanych z tym konsekwencji wpływających na zdrowie osób pracujących w narażeniu na iAs. Wyniki prowadzonych badań wykazały iż częstość występowania badanych genotypów była zgodna z częstością występowania dla populacji europejskiej, jednak w badanej subpopulacji zaobserwowano zwiększoną częstość wystąpienia allelu C w przypadku genotypu As3MT Met287Thr, T>C (0,15 vs 0,11). Wyniki prowadzonych badań wskazują na silną zależność genotypu As3MT rs3740400 oraz GSTO2 rs156697 na procent wydalanych metabolitów %iAs, %MMA oraz stosunki MMA/iAs i DMA/MMA mogące mieć wpływ na wydajność metylacji arsenu.

Badania wpływu polimorfizmów genetycznych na proces metylacji i profil wydalanych metabolitów być może w przyszłości pozwolą na lepszą ocenę ryzyka narażenia na arsen poprzez identyfikację osób, które odmiennie metabolizują egzogeny arsen i w ten sposób mogą być bardziej wrażliwe na skutki takiego narażenia w porównaniu z resztą populacji. Wyniki badań opublikowano w pracy: *Janasik B., Reszka E., Stanisławska M., Wieczorek E., Fendler W., Wąsowicz W. Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers. (2014) Int Arch Occup Environ Health Vol. 88 (6); 807-818*

Cykl prac obejmował również analizę zależności arsen-selen. W naturze występuje wiele form chemicznych arsenu oraz selenu, jednak interakcje biologiczne pomiędzy tymi pierwiastkami występują tylko w przypadku odpowiednich form. Główne formy w jakich

występuje selen to pochodzący z diety nieorganiczny selen<sup>VI</sup> (selenian), selen<sup>IV</sup> (selenit) oraz organiczne formy selenocystina ( $\text{Se}^{-1}$ ), selenocysteina ( $\text{Se}^{-II}$ ). Główne formy występowania arsenu to silnie toksyczne, nieorganiczny arsenian  $\text{As}^{III}$ , arsenin  $\text{As}^V$ . Biologiczne, antagonistyczne działanie obu pierwiastków wynika z podobnych właściwości fizycznych i chemicznych. Podobna wartościowość powłok i struktury elektronowej  $\text{As}^{III}$ ,  $\text{Se}^{IV}$  może być przyczyną znacznego zmniejszenia absorpcji selenu do tkanek w przypadku zwiększonych stężeń arsenu nieorganicznego. Wzajemne oddziaływania arsen-selen są dobrze udokumentowane na modelach zwierzęcych, dostępne dane literaturowe dotyczące badań na ludziach są nieliczne. W przypadku narażenia zawodowego takich danych w dostępnych bazach jest brak. Biorąc pod uwagę, że selen jest niezbędnym mikroelementem, może to powodować zwiększone ryzyko występowania chorób indukowanych ekspozycją na arsen. Może to być dodatkowy mechanizm toksycznego działania arsenu. Antagonistyczne działanie i wzajemną detoksyfikację arsen-selen potwierdzono na licznych modelach zwierzęcych począwszy od 1938 r, kiedy sole arsenu podawano bydłu jako środek ochronny zapobiegający zatruciom selenem. (Moxon AL, DuBois KP. 1938) Kolejne badania potwierdziły regułę, iż pobranie jednego z metaloidów powoduje uwalnianie, redystrybucję lub eliminację z moczem, żółcią lub drogą oddechową drugiego, chociaż dokładny mechanizm na poziomie komórkowym nie jest do końca poznany. Proponowanych jest kilka mechanizmów tłumaczących zachodzące interakcje. Jednym z nich jest tworzenie kompleksu arsen-selen-glutation (seleno-bisS-glutathionyl arsinium ion), który wydalany jest z żółcią. Tworzenie takiego kompleksu potwierdzono na modelach zwierzęcych z zastosowaniem m.in. rentgenowskiej spektroskopii absorpcyjnej. Nie ma jeszcze wystarczających dowodów na tworzenie takiego kompleksu u ludzi. Wydaje się jednak, iż jest to jeden z najważniejszych mechanizmów interakcji arsen-selen. Ze względu na zbliżone procesy metaboliczne obu pierwiastków, biologiczne interakcje między selenem i arsenem zależą przede wszystkim od formy chemicznej. Ekspozycja na arsen nieorganiczny (III) może wpływać na biodostępność i metabolizm nieorganicznych połączeń selenu (IV, VI) pochodzącego głównie z diety. Biorąc pod uwagę, iż niedobór selenu kojarzony jest ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób nowotworowych, ekspozycja na nieorganiczny arsen związana z mniejszą biodostępnością selenu kładzie nowe światło na dodatkowy mechanizm toksyczności arsenu.

Celem pracy była ocena wzajemnego oddziaływania arsen-selen w przypadku ekspozycji zawodowej na arsen nieorganiczny i normalnej diecie bez suplementacji selenem. Badania przeprowadzono na grupie 61 pracowników ekspozowanych na arsen nieorganiczny.

Załącznik nr 2 Autoreferat w języku polskim

Wykorzystując techniki sprzężone (ICP-MS-HPLC) oznaczono stężenia nieorganicznych form selenu ( $\text{Se}^{\text{IV}}$ ,  $\text{Se}^{\text{VI}}$ ) w surowicy, nieorganicznego arsenu ( $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ) i selenu całkowitego w moczu. Ze względu na brak komercyjnie dostępnych wzorców selenocukrów (SeSugs)- głównych metabolitów selenu wydalanych z moczem, wykonano ich syntezę.

Przeprowadzone badania należą do bardzo nielicznych tego typu, jednak potwierdzają zależności pomiędzy metaloidami. Najsilniejszą zależność zaobserwowano pomiędzy wszystkimi formami specyficznymi arsenu i stężeniami selenu całkowitego w moczu. Uzyskane wyniki pozwoliły ocenić biologiczne interakcje pomiędzy nieorganicznymi formami arsenu i selenu i potwierdzają bardzo skomplikowany mechanizm tych zależności. Nie ma danych literaturowych dotyczących tego typu relacji u osób zawodowo ekspozowanych na arsen nieorganiczny. Wyniki opublikowano w pracy: *Janasik B., Zawisza A., Małachowska B., Fendler W., Stanisławska M., Kuraś R., Wąsowicz W. (2017) Relationship between arsenic and selenium in workers occupationally exposed to inorganic arsenic. J Trace Elem Med Biol; 42 ; 76–80*

#### Podsumowanie:

Przedstawiony cykl publikacji to wkład w badania dotyczące oceny wpływu ekspozycji na metale toksyczne w środowisku pracy. Istotność badań i uzyskanych wyników to opracowanie i wdrożenie nowych, wysoce specyficznych technik analitycznych pozwalających na ocenę poszczególnych form chemicznych pierwiastków determinujących działanie toksyczne co umożliwi dużo lepszą ocenę narażenia i szacowania ryzyka wystąpienia skutków zdrowotnych. Wyniki zamieszczone w tych pracach to również analiza wpływu polimorfizmów genetycznych enzymów metabolizujących metale i szeroki zakres oceny ekspozycji nie tylko na podstawie biomarkerów narażenia ale również biomarkerów biochemicznych, genetycznych, objawów neurologicznych i wzajemnego wpływu między metalami. Takie podejście umożliwiło kompleksową ocenę narażenia, a stale aktualizowane dane dotyczące monitoringu biologicznego i narzędzi wykorzystywanych do prowadzenia takich badań jest istotnym elementem szacowania ryzyka.

Literatura:

1. ACGIH (2014) TLV® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. ACGIH®, Cincinnati, OH
2. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). *List of MAK and BAT Values*. Weinheim: DFG, 1999
3. Hakala E., Pyy L. (1995) Assessment of exposure to inorganic arsenic by determining the arsenic species excreted in urine. *Toxicol Lett* 77:249–258.
4. Hata A., Endo Y., Nakajima Y., Ikebe M., Ogawa M., Fujitani N., Endo G. (2007) HPLC–ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *J Occup Health* 49:217–223.
5. Hernandez A., Xamena N., Surralles J., Sekaran C., Tokunaga H., Sampayo-Reyes A., Quinteros D., Creos A., Marcos R. (2008) Role of the Met(287)Thr polymorphism in the As3MT gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res* 637:80–92
6. Lauwerys R., Hoet P. (2001) *Industrial chemical exposure –guidelines for biological monitoring*, 3rd edn. Lewis Publishers, CRC Press, Boca Raton, FL, pp 36–49
7. Lindberg AL., Kumar R., Goessler W., Thirumaran R., Gurzau E., Koppova K., Rudnai P., Leonardi G., Fletcher T., Vahter M. (2007) Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a Central European population: influence of sex and genetic polymorphism. *Environ Health Perspect* 115:1081–1086
8. Moxon AL., DuBois KP. (1938) The influence of arsenic and certain other elements on the toxicity of seleniferous grains three figures. *J Nutr* 1938;18:447-457.
9. Suzuki Y., Shimoda Y., Endo Y., Hata A., Yamanaka K., Endo G. (2009) Rapid and effective speciation analysis of arsenic compounds in human urine using anion-exchange columns in HPLC–ICP-MS. *J Occup Health* 51:380–385
10. Vahter M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* 181–182:211–217

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)**

### **1. Pozostałe publikacje naukowe**

Poza omówionym cyklem publikacji stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego jest zagadnienie europejskiego monitoringu biologicznego. Biomonitoring jest jednym z celów polityki zdrowotnej prowadzonej w ramach Unii Europejskiej, mając na celu uaktualnianie wartości dopuszczalnych stężeń biologicznych zgodnie z trendami i normami obowiązującymi w Europie w ramach europejskiej sieci monitoringu biologicznego.

Pomimo istniejących programów monitoringu biologicznego w krajach europejskich, brak jest danych dotyczących zintegrowanych informacji na temat substancji chemicznych, jak również wiedzy dotyczącej zależności między ekspozycją a ryzykiem zdrowotnym, niezbędne do skutecznej polityki zdrowotnej UE. Ponadto brak jest istotnych danych dotyczących wewnętrznych programów monitoringu biologicznego i szacowania ryzyka. W ramach europejskiego programu monitoringu biologicznego we współpracy z 17 ośrodkami europejskimi, realizując programy COPHES/DEMOCOPHES podjęto działania ujednoczenia polityki wobec zagrożeń środowiskowych i szacowania ryzyka. Wstępnie u 120 par matka-dziecko z krajów biorących udział w projekcie wykonano oznaczenia kilku biomarkerów narażenia na ksenobiotyki przez wybrane na podstawie badań biegłości, spełniające wszelkie kryteria jakościowe laboratoria, prowadząc pierwszy krok do oceny ekspozycji, możliwości prowadzenia wspólnej polityki. Uzyskane wyniki, wnioski, spostrzeżenia opublikowano w pracach, w których jestem współautorem:

1. ***The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results*** Schindler BK., Esteban M., Koch HM., Castano A., Koslitz S., Cañas A., Casteleyn L., Kolossa-Gehring M., Schwedler G., Schoeters G., Hond ED., Sepai O., Exley K., Bloemen L., Horvat M., Knudsen LE., Joas A., Joas R., Biot P., Aerts D., Lopez A., Huetos O., Katsonouri A., Maurer-Chronakis K., Kasparova L., Vrbík K., Rudnai P., Naray M., Guignard C., Fischer ME., Ligocka D., **Janasik B.**, Reis MF., Namorado S., Pop C., Dumitrascu I., Halzlova K., Fabianova E., Mazej D., Tratnik JS., Berglund M., Jönsson B., Lehmann A., Crettaz P., Frederiksen H., Nielsen F., McGrath H., Nesbitt I., De Cremer K., Vanermen G., Koppen G., Wilhelm M., Becker K., Angerer J. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 Jul;217(6):653-61.
2. ***Mercury analysis in hair: Comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project.*** Esteban M., Schindler BK., Jiménez JA., Koch HM., Angerer J., Rosado M., Gómez S., Casteleyn L., Kolossa-Gehring M., Becker K., Bloemen L., Schoeters G., Den Hond E., Sepai O., Exley K., Horvat M., Knudsen LE., Joas A., Joas R., Aerts D., Biot P., Borošová D., Davidson F., Dumitrascu I., Fischer ME., Grander M., **Janasik B.**, Jones K., Kašparová L., Larssen T., Naray M., Nielsen F., Hohenblum P., Pinto R., Pirard C., Plateel G., Tratnik JS., Wittsiepe J., Castaño A., EQUAS Reference Laboratories. *Environ Res.* 2015 Aug;141:24-30.
3. ***Gender differences in cadmium and cotinine levels in prepubertal children.*** Fucic A., Plavec D., Casteleyn L., Aerts D., Biot P., Katsonouri A., Cerna M., Knudsen LE., Castano A., Rudnai P., Gutleb A., Ligocka D., Lupsa IR., Berglund M., Horvat M., Halzlova K., Schoeters G., Koppen G., Hadjipanayis A., Krskova A., Középesy S., Arendt M., Fischer ME., **Janasik B.**, Gurzau AE., Gurzau ES., Grandér M., Larsson K., Jajcaj M., Kolossa-Gehring M., Sepai O., Exley K., Bartolome M., Cutanda F., Mazej D., Nielsen JK., Snoj-Tratnik J., Schwedler G., Fiddicke U., Seiwert M., Govarts E., Den Hond E., Koch HM., Lopez A., Joas A., Joas R. *Environ Res.* 2015 Aug;141:125-31.
4. ***Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries.*** Castaño A., Cutanda F., Esteban M., Pärt P., Navarro C., Gómez S., Rosado M., López A., López E., Exley K., Schindler BK., Govarts E., Casteleyn L., Kolossa-Gehring M., Fiddicke U., Koch H., Angerer J., Den Hond E., Schoeters G., Sepai O., Horvat M., Knudsen LE., Aerts D., Joas A., Biot P., Joas R., Jiménez-Guerrero JA., Diaz G., Pirard C., Katsonouri A., Cerna M., Gutleb AC., Ligocka D., Reis FM., Berglund M., Lupsa IR., Halzlová K., Charlier C., Cullen E., Hadjipanayis A., Krsková A., Jensen JF., Nielsen JK., Schwedler G., Wilhelm M., Rudnai P., Középesy S., Davidson F., Fischer ME., **Janasik B.**, Namorado S., Gurzau AE., Jajcaj M., Mazej D., Tratnik JS., Larsson K., Lehmann A., Crettaz P., Lavranos G., Posada M. *Environ Res.* 2015 Aug;141:58-68.

Obecnie, kontynuując badania europejskiego monitoringu biologicznego w latach 2017-2020 realizowany będzie projekt HBM4EU ( Human Biomonitoring for European Union) w ramach Horyzont 2020, którego jestem uczestnikiem/wykonawcą.

Załącznik nr 2 Autoreferat w języku polskim

**2. Udział w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych: granty i projekty zagraniczne -14 ( po doktoracie 10)  
PRZED DOKTORATEM**

L.p.	Tytuł projektu	Lata realizacji	Charakter udziału
1.	Genetyczne polimorfizmy i monitoring biologiczny styrenu <b>PO5/99/01368 (5 Program Ramowy UE )</b> , dofinansowanie SPUB	2000-2003	Główny wykonawca polskiej części
2.	Doświadczalna ocena przydatności prowadzenia monitoringu biologicznego ekspozycji na lotne związki organiczne (VOC) na podstawie oznaczeń form niezmiennych w moczu <b>MNiSW 2PO 5 D 067/28</b>	2005-2007	Główny wykonawca
3.	Ocena przydatności oznaczania niezmiennych form lotnych związków organicznych w moczu jako wskaźnika narażenia zawodowego <b>MNiSW N404046 32/1016 (PROMOTORSKI)</b>	2007	Główny wykonawca
4.	Ocena wpływu przewlekłego środowiskowego narażenia na kadm na gęstość kości <b>MNiSW PB 0691/PO5/2005/18</b>	2005-2008	Wykonawca

**PO DOKTORACIE**

L.p.	Tytuł projektu	Lata realizacji	Charakter udziału
1.	Wpływ polimorfizmu metylotransferazy arsenowej (As3MT) na wydajność metylacji arsenu u osób narażonych zawodowo. <b>Narodowe Centrum Nauki 0170/B/P01/2010/38</b>	2010-2013	Kierownik projektu
2.	Human biomonitoring for European harmonized approach, European Commission Programme LIFE+. <b>LIFE09 ENV/BE/000410 DEMOCOPHES</b>	2010-2012	Wykonawca
3.	Ekspresja selenobiałek i genów regulowanych przez czynnik transkrypcyjny NRF2 w etiologii i przebiegu raka pęcherza moczowego. <b>Narodowe Centrum Nauki 2012/05/B/NZ5/01406</b>	2012-2016	Wykonawca
4.	Wpływ zróżnicowanej ekspozycji na arsen(III) oraz kadm na aktywację szlaku Nr2-Keap1 - głównego systemu adaptacyjnego reagowania w celu ochrony przed	2013-2016	Kierownik projektu



	czynnikami toksycznymi Narodowe Centrum Nauki 2012/07/B/NZ7/04257		
5.	Wpływ zróżnicowanej ekspozycji na rtęć na parametry statusu selenowego w kontekście interakcji selen–rtęć jako potencjalnego mechanizmu detoksykacyjnego Narodowe Centrum Nauki 2013/11/B/NZ7/04934	2013-2017	Wykonawca
6.	Oddziaływanie zróżnicowanej ekspozycji na dymy spawalnicze stali nierdzewnych na ekspresję czynników transkrypcyjnych NF- $\kappa$ B i AP-1 i wybrane biomarkery narażenia i skutków. Narodowe Centrum Nauki 2013/09/B/NZ7/04092	2013-2017	Wykonawca
7.	Test genetyczny wysokiego ryzyka raków oparty o ocenę we krwi/surowicy stężeń wybranych metali- Cd, Pb, Hg, Cr, Ni oraz genów enzymów je metabolizujących Narodowe Centrum Badań i Rozwoju PBS 3/B/7/26/2015	2015-2018	Wykonawca
8.	The EU Framework Programme for Research and Innovation HORIZON 2020: The European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU)	2017-2020	Wykonawca
9.	Poszukiwanie przyczyn raka piersi u kobiet – badanie korelacji pomiędzy środowiskowym narażeniem na kadm a gęstością marnograficzną Narodowe Centrum Nauki 2015/17/B/NZ7/02928	2016-2018	Wykonawca

Projekty statutowe- liczba projektów: 13 ( po doktoracie 10 )

#### PRZED DOKTORATEM

L.p.	Tytuł projektu	Lata realizacji	Charakter udziału
1.	Strategia pobierania próbek krwi kapilarnej w celu oceny narażenia zawodowego na lotne związki organiczne IMP 4.1.	2003-2004	Kierownik projektu
2.	Praktyczna weryfikacja przydatności prowadzenia monitoringu biologicznego ekspozycji na lotne związki organiczne (VOC) na podstawie oznaczeń form niezmiennionych w moczu IMP 4.11.	2006	Kierownik projektu
3.	Monitoring biologiczny oceny środowiskowej ekspozycji na lotne związki organiczne IMP 4.6.	2007-2008	Kierownik projektu

**PO DOKTORACIE**

L.p.	Tytuł projektu	Lata realizacji	Charakter udziału
1.	Zastosowanie spektrometrii mas z plazmą wzbudzoną indukcyjnie (ICP-MS) na przykładzie oznaczania pierwiastków w wodzie. Adaptacja metody wg projektu polskiej normy PN-EN ISO 17294-1 oraz PN-EN ISO 17294-2 <b>IMP 4.6.</b>	2009	Kierownik projektu
2.	Optymalizacja i walidacja analizy wielopierwiastkowej w materiale biologicznym z zastosowaniem spektrometrii mas z plazmą wzbudzoną indukcyjnie (ICP-MS) <b>IMP 4.7.</b>	2010	Wykonawca
3.	Zastosowanie spektrometrii mas z plazmą wzbudzoną indukcyjnie w połączeniu z ablacją laserową ( LA-ICP-MS) w ocenie zawartości toksycznych metali śladowych w wyrobach gospodarstwa domowego i zabawkach. <b>IMP 4.3.</b>	2010	Wykonawca
4.	Ocena narażenia zawodowego na arsen pracowników Huty Miedzi na podstawie oznaczeń form chemicznych arsenu w powietrzu i moczu; wpływ czynników genetycznych na metabolizm arsenu <b>IMP 4.6.</b>	2010-2011	Kierownik projektu
5.	Określenie ryzyka zawodowego wynikającego z inhalacyjnego narażenia spawaczy na związki chromu i niklu powstające podczas spawania stali chromowo-niklowych <b>IMP 4.11</b>	2010-2013	Wykonawca
6.	Wpływ narażenia zawodowego na ołów na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u pracowników zakładów produkcji akumulatorów <b>IMP 4.3.</b>	2011	Wykonawca
7.	Wpływ zależności arsenu(III) -selen(V, VI)- cynk na poziom metali w materiale biologicznym u osób zawodowo ekspozowanych na arsen. <b>IMP 1.20.</b>	2013-2015	Kierownik projektu
8.	Ocena stresu oksydacyjnego wywołanego działaniem składników dymów/pyłów spawalniczych na podstawie oznaczeń izoprostanów w moczu jako biomarkera wolnorodnikowej peroksydacji lipidów <b>IMP 1.27.</b>	2014-2016	Wykonawca
9.	Badanie interakcji selen - rtec jako potencjalnego mechanizmu detoksykacyjnego u pracowników zawodowo narażonych na rtec. <b>IMP 1.31.</b>	2014-2016	Wykonawca
10.	Toksyczność manganu. Badania porównawcze skutków neurotoksycznych narażenia na wybrane nanocząstki manganu i rozpuszczalną sól manganu w warunkach in vitro i in vivo <b>IMP 1.24.</b>	2014	Wykonawca

### 3. Kursy, staże zagraniczne

1. Szkolenie instruktorów w dziedzinie zdrowia środowiskowego i oceny oddziaływania środowiska na zdrowie"- realizowany w ramach projektu: „ Możliwości rozwoju w dziedzinie zdrowia środowiskowego Projekt bliźniaczy PL2005/IB/EN/02, 11.10.2007-07.04.2008, IMP
2. Szkolenie na e-tutora i e-nauczyciela w dziedzinie zdrowia środowiskowego i oceny oddziaływania środowiska na zdrowie. 22.02.-07.03.2008 Projekt bliźniaczy PL2005/IB/EN/02
3. „Arsenic and Mercury Speciation"- krótki kurs: 2010 Winter Conference on Plasma Spectrochemistry, Fort Myers, Florida, USA 4-9.01.2010
4. Metallomics: concept, areas of interest, instrumental and methodological approaches-krótki kurs:, 6th Nordic Conference on Plasma Spectrochemistry, Loen, Norwegia 10-13.06.2012
5. ICP-MS quantification strategies in speciation and protein analysis- krótki kurs:6th Nordic Conference on Plasma Spectrochemistry, Loen, Norwegia 10-13.06.2012
6. Mercury speciation in environment and life: an overview- krótki kurs: 6th Nordic Conference on Plasma Spectrochemistry, Loen, Norwegia, 10-13.06.2012
7. Practical training with the laser system coupled to ICP-MS (LA-ICP-MS) in Federal Institute for Materials Research and Testining (BAM - Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung), Berlin (Germany), 30.06 - 05.07.2013
8. Practical training with the J200 Tandem LIBS-LA Instrument, Fremont (USA), 23 - 26.03.2015
9. Kurs; sp-ICP-MS; data analysis organizowany przez RIKILIT Wageningen University & Research, 10-12.01.2017, Holandia

### 4. Nagrody za działalność badawczą:

- Nagroda III Stopnia w kategorii prace naukowo-badawcze w Ogólnopolskim Konkursie Poprawy Warunków Pracy-Organizator: Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej, Warszawa 2009
- Pierwsza nagroda w konkursie na najlepszy plakat: Wieczorek E, Jabłonowski Z, **Janasik B**, Winnicka R, Jabłońska E, Król MB, Grzegorzczak A, Konecki T, Gromadzińska J, Sosnowski M, Wąsowicz W, Reszka E. *Profil stężeń wybranych mikroelementów (Se, Zn, Cu) i aktywności enzymów zaangażowanych w regulację potencjału redoks u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego*. Warsztaty Naukowe „NOWE TRENDY W TOKSYKOLOGII – Pierwiastki toksyczne i niezbędne”, Łódź, 2013.

Załącznik nr 2 Autoreferat w języku polskim

- Wyróżnienie w kategorii prace naukowo-badawcze w Ogólnopolskim Konkursie Poprawy Warunków Pracy-Organizator: Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej, Warszawa 2014

### **5. Działalność dydaktyczna**

1. Opiekun studentów odbywających staże w Instytucie Medycyny Pracy im. J. Nofera w Zakładzie Monitoringu Biologicznego i Środowiska
2. Prowadzę zajęcia w ramach ćwiczeń studenckich odbywających się w Zakładzie Monitoringu Biologicznego i Środowiska IMP
3. Wykładowca w ramach kursów organizowanych przez Polskie Towarzystwo Higienistów Przemysłowych

### **6. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych**

Recenzowałam publikacje dla następujących czasopism:

- International Journal of Occupational and Environmental Health
- Medycyna Pracy
- Advances in Medical Sciences
- International Journal of Environmental Health Research
- Talanta
- Annals of Occupational Hygiene
- Hydrology and Ecohydrology

Całkowity dorobek: **25 publikacji** pełnotekstowych o sumarycznym **IF=50,776 (MNiSW=571)**

Po uzyskaniu stopnia doktora: jestem autorem i/lub współautorem łącznie **21 publikacji** (w tym 5 stanowiących cykl publikacji) o sumarycznym **IF = 43,298 (MNiSW 524)**

<b>Liczba cytowań wg bazy Web of Science:</b>	<b>170</b>
<b>Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection:</b>	<b>160</b>
<b>Liczba cytowań wg bazy Scopus:</b>	<b>188</b>
<b>Indeks Hirsha wg bazy Web of Science:</b>	<b>7</b>
<b>Indeks Hirsha wg bazy Web of Science Core Collection</b>	<b>7</b>
<b>Indeks Hirsha wg bazy Scopus:</b>	<b>8</b>