

Załącznik nr 2 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat

dr n. wet. Anna Spodniewska

Katedra Farmakologii i Toksykologii

Wydział Medycyny Weterynaryjnej

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Olsztyn 2015

Autoreferat

1. Imię i nazwisko

Anna Spodniewska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

1999 Stopień naukowy: doktor nauk weterynaryjnych w zakresie toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Akademia Rolniczo-Techniczna w Olsztynie; tytuł rozprawy doktorskiej: „*Wpływ różnych dawek selenu na toksykodymanikę wybranych związków fosforoorganicznych u szczurów*”,

1991 Tytuł: lekarz weterynarii, Wydział Weterynaryjny, Akademia Rolniczo-Techniczna w Olsztynie.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1.03.2015 do chwili obecnej Asystent, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie,

01.11.1999 – 28.03.2015 Adiunkt, Zakład Toksykologii Weterynaryjnej i Środowiskowej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie,

15.12.1991 – 31.10.1999 Asystent, Zakład Toksykologii Weterynaryjnej i Środowiskowej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie,

15.12.1990 – 14.12.1991 Asystent-stażysta, Zakład Toksykologii Weterynaryjnej i Środowiskowej, Wydział Weterynaryjny, Akademia Rolniczo-Techniczna w Olsztynie.

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

4.1. Osiągnięcie stanowi cykl publikacji powiązanych tematycznie pod wspólnym tytułem:

„Wpływ wybranych insektycydów fosforoorganicznych i leków na zawartość witamin antyoksydacyjnych w wątrobie szczura”

Cykl ten obejmuje 3 publikacje w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR), których sumaryczny IF wynosi 2,479, a łączna liczba punktów MNiSW to 41.

4.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu:

- 4.2.1. Spodniewska A., Zasadowski A.** 2006. *The effect of dimethoate and pyrantel on vitamin C concentration in the rat liver.* Pol. J. Vet. Sci., 9: 23-29 (punktacja MNiSW: 6; IF: -).
- 4.2.2. Spodniewska A., Zasadowski A.** 2008. *Content of glutathione and vitamin C in the liver of rats exposed to dimethoate and pyrantel tartrate.* Acta Vet. Brno, 77: 355-362 (punktacja MNiSW: 15; IF: 0,395).
- 4.2.3. Spodniewska A., Barski D., Giżejewska A.** 2015. *Effect of enrofloxacin and chlorpyrifos on the levels of vitamins A and E in Wistar rats.* Environ. Toxicol. Pharmacol., 40: 587-591 (punktacja MNiSW: 20; IF: 2,084).

Oświadczam, że:

- samodzielnie opracowałam koncepcję badań opisanych w/w publikacjach,
- samodzielnie zaplanowałam doświadczenia oraz dokonałam analizy i interpretacji uzyskanych wyników,
- we wszystkich pracach byłam wyłącznym autorem tekstu i rycin; zgodnie z załączonym oświadczeniem prof. dr hab. Arkadiusz Zasadowskiego, jego udział w pracach wymienionych przy pozycjach 4.2.1. oraz 4.2.2. był związany z konsultacjami, radami i uwagami krytycznymi,
- samodzielnie wykonałam wszystkie badania przedstawione w w/w pracach za wyjątkiem publikacji znajdującej się przy pozycji 4.2.3.; w tym przypadku wymienieni współautorzy brali udział w wykonywaniu doświadczenia (zgodnie z załączonymi oświadczeniami).

W związku z powyższym swój udział w powstaniu cyklu w/w prac oceniam na:

- 95% - publikacje wymienione przy pozycjach: 4.2.1., 4.2.2.
- 90% - publikacje wymienione przy pozycjach 4.2.3.

4. 3. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników

4. 3. 1. Wprowadzenie

Zanieczyszczenie środowiskowe różnymi ksenobiotykami stanowi istotny problem ekologiczny i zdrowotny. W ostatnich latach daje się zauważyć znaczące zainteresowanie badaniami dotyczącymi oceny potencjalnej szkodliwości zatruc mieszanymi związkami, będących składnikami m.in. środków ochrony roślin czy leków (Liu et al. 2006, Wielgomas and Krechniak 2007, Astiz et al. 2009). Związki te są wszechobecne we współczesnym świecie. Oprócz wielu korzyści, jakie przynosi ich stosowanie, niektóre z nich powodowały i nadal powodują znaczne szkody w zdrowiu ludzi i zwierząt. Dodatkowy problemem stanowią również niekorzystne interakcje, czyli zjawiska polegające na wzajemnym oddziaływaniu kilku substancji podanych równocześnie, które mogą w sposób istotny zmieniać efekty działania poszczególnych związków.

Insektycydy fosforoorganiczne stanowią jedną z najczęściej stosowanych klas pestycydów (Aardema et al. 2008, Bjorling-Poulsen et al. 2008, Leibson and Lifshutz 2008). Podstawowym mechanizmem działania tych związków jest nieodwracalne hamowanie acetylocholinoesterazy (AChE) w synapsach i połączeniach nerwowo-mięśniowych, w wyniku czego dochodzi do kumulacji acetylocholino i nadmiernej stymulacji receptorów muskarynowych i nikotynowych (Bajgar 2004, Jintana et al. 2009). Mogą one również niespecyficznie wpływać na szereg procesów metabolicznych zachodzących w organizmie, w tym generację wolnych rodników (Verma et al. 2007, Soltaninejad and Abdollahi 2009, Lukaszewicz-Hussain 2010).

Należący do tej grupy związków dimetoat (O,O-dimetylo-S-metylo-karbamoilometylo ditiofodforan), jest jednym z najczęściej stosowanych na świecie insektycydów działających zarówno kontaktowo jak i systemowo. Używany jest do zwalczania szkodników w rolnictwie, gospodarstwie domowym oraz higienie sanitarnej (LUIS 1997). Mechanizm toksycznego działania dimetoatu (podobnie jak i innych związków FO) u ssaków wynika głównie z hamowania acetylocholinoesterazy (AChE). Sam dimetoat jest słabym inhibitorem AChE, natomiast w warunkach *in vivo* ulega on aktywacji do analogu tlenowego – dimetoksonu, który jest 75-100-krotnie silniejszym inhibitorem AChE. Dimetoat wywiera toksyczny także na wiele narządów oraz układów organizmu m.in. wątrobę, nerki, mózg, układ rozrodczy czy odpornościowy. Obserwowano również genotoksyczne i teratogenne efekty działania tego insektycydu (Undeger et al. 2000, Sharma et al. 2005a,b, Farag et al. 2007, Mahjoubi-Samet et al. 2008). Wykazano również, że dimetoat powoduje stres oksydacyjny poprzez generację

wolnych rodników i indukcję peroksydazy lipidów w wątrobie (Maiti and Kar 1997, John et al. 2001).

Chlorpirifos (O,O-dietylo-O-(3,5,6-trójchloro-2-pirydylo)tiofosforan jest insektycydem fosforoorganicznym o szerokim spektrum aktywności owadobójczej (Lemus and Abdelghani 2000). Okazjonalnie stosowany jest do zwalczania kleszczy u bydła (Eaton et al. 2008). Głównym mechanizmem toksycznego działania chlorpiryfosu, podobnie jak i innych insektycydów fosforoorganicznych, jest hamowanie aktywności acetylocholinoestazy (AChE) i innych niespecyficznych esteraz w narządach docelowych. Chlorpiryfos podlega bioaktywacji z udziałem enzymów cytochromu P450 do aktywnego metabolitu – oxonu który wykazuje silniejsze działanie, w porównaniu do substancji macierzystej (Sams et al. 2004, Mutch and Williams 2006). Oprócz działania na układ nerwowy insektycyd ten powoduje zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu wątroby, układzie krążenia, układzie immunologicznym oraz wykazuje działanie teratogenne, cytotoksyczne, genotoksyczne (Muscarella et al. 1984). Niektóre badania wskazują, że generacja wolnych rodników może być przyczyną wtórnej toksyczności tego insektycydu (Bebe and Panemanogalore 2003).

Inwazje pasożytnicze uważane są za jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie, istotnie wpływających na zdrowie ludzi i zwierząt. Jednym z leków przeciworobaczych zalecanych przez WHO do zwalczania robaczyc przewodu pokarmowego jest pyrantel. Lek ten stosuje się przede wszystkim w leczeniu owsicy i glistnicy, ale znajduje również zastosowanie w zwalczaniu inwazji tęgoryjca oraz słupkowców (Slocombe et al. 2007, Grandemange et al. 2007, Kopp et al. 2007, 2008, Reinemeyer et al. 2010). W preparatach występuje jako embonian lub winian pyrantelu, przy czym embonian jest mniej toksyczny niż winian. Mechanizm działania pyrantelu na mięśniówkę ssaków polega m.in. na blokowaniu otwartych kanałów jonowych (Rayes et al. 2001). Wywołuje także nerwowo-mięśniowy blok depolaryzacyjny. W wyższych stężeniach może działać jako bezpośredni inhibitor acetylocholinoestazy (Martin 1997, Kohler 2001). Większość badań dotyczących tego związku koncentruje się na efektywności jego działania terapeutycznego, natomiast dane odnośnie jego wpływu na status antyoksydacyjny organizmu są bardzo ograniczone (Barski and Spodniewska 2012).

Inną grupą związków mających coraz większe zastosowanie w medycynie ludzkiej i weterynarii są fluorochinolony (FQs) (Ihrke et al. 1999, Mitchell 2006). Enrofloksacyna, należąca do II generacji tych związków, jest przeznaczona do stosowania w medycynie

weterynaryjnej (Martinez et al. 2006). Posiada szerokie spektrum działania, które obejmuje bakterie Gram-ujemne, niektóre Gram-dodatnie oraz takie patogeny jak: *Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Rickettsia* (Vancutsem et al. 1990). Mechanizm działania enrofloksacyny polega na inhibicji bakteryjnej gyrazy DNA, która odgrywa podstawową rolę w procesie replikacji DNA, co prowadzi do zahamowania syntezy białek bakteryjnych. W porównaniu do innych powszechnie stosowanych środków antybakteryjnych, fluorochinolony (w tym enrofloksacyna) uważane są za leki stosunkowo bezpieczne, chociaż podczas ich stosowania odnotowano przypadki zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz nerwowych (Ball 2003). Badania ostatnich lat wykazały, że uboczne skutki działania fluorochinolonów, takie jak fotoksycyzność, uszkodzenie chrząstek mogą być związane z produkcją wolnych rodników i indukcją stresu oksydacyjnego (Pouzaud et al. 2006, Rampal et al. 2008).

Ksenobiotyki stanowią ważne źródło wolnych rodników, które są produkowane w komórkach podczas normalnych procesów metabolicznych z udziałem tlenu. Dla prawidłowego funkcjonowania organizmu niezbędne jest więc utrzymanie stanu równowagi między procesami pro- i antyoksydacyjnymi. Organizmy żywe wykształciły złożony system chroniący przed nadmierną generacją wolnych rodników, obejmujący zarówno mechanizmy enzymatyczne jak i nieenzymatyczne, które przekształcają wolne rodniki w stabilne i nietoksyczne związki (np. woda), a następnie umożliwiają ich eliminację. Kluczową rolę w enzymatycznej obronie antyoksydacyjnej odgrywają: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT) i peroksydaza glutationowa (GPx), natomiast witaminy (A, C, E), glutation, kwas moczowy są uważane za główne antyoksydanty nieenzymatyczne.

W środowisku wodnym komórki szereg funkcji antyoksydacyjnych spełnia witamina A (kwas askorbinowy), a w hydrofobowym witamina E (α -tokoferol) i A (retinol). Pomimo niskich stężeń, witaminy te przeciwdziałają gromadzeniu się RTF, unieszkodliwiając je lub podwyższając możliwości obronne innych endogennych antyoksydantów (Palace et al. 1990).

Witamina C jest ważnym i skutecznym antyoksydantem występującym w środowisku wodnym organizmu. W płynach ustrojowych w warunkach fizjologicznych występuje w 99,9% jako anion askorbinianowy (AsC^-). Jedyne niewielka ilość (0,05%) występuje w postaci kwasu AsC_2 . Jej właściwości redukujące decydują o aktywności antyoksydacyjnej wobec wszystkich RTF oraz ich pochodnych (Halliwell 1999, Berger et al. 1997). Reaguje z anionorodnikiem ponadtlenkowym, rodnikiem hydroksylowym, ponadtlenkowym i tlenem singletowym, utrzymując potencjał oksydoredukcyjny komórki (Patra et al. 2001, Li et al.

2003). Jej funkcja antyoksydacyjna polega na zdolności jonu askorbinianowego do reakcji z rodnikami, której produktem jest mało reaktywny, stabilny rodnik ascorbylowy (Asc^{•-}). Kwas askorbinowy uczestniczy również w regenerowaniu antyoksydantów hydrofobowych, takich jak: α - tokoferol i β -karoten z ich postaci rodnikowych (Duarte and Lunec 2005). Może modulować stan redox komórki. Wynika to zarówno z jego właściwości oksydo-redukcyjnych, jak i zdolności do utrzymywania innych cząsteczek w stanie zredukowanym (np. grup sylfhydrylowych białek i glutationu) (Patra et al. 2001, Li et al. 2003). Dzięki temu może wpływać na wiele procesów komórkowych regulowanych stanem redox np. przekazywanie sygnałów komórkowych, cykl komórkowy i naprawa DNA (Lunec et al. 2002). Antyoksydacyjna rola witaminy C jest obecnie coraz częściej kwestionowana, ponieważ może ona działać również (szczególnie w wyższych dawkach) prooksydacyjnie (Carr and Frei 1999, Paolini et al. 1999).

Istotną rolę w funkcjonowaniu komórki i całego organizmu odgrywa rozpuszczalna w tłuszczach witamina A. Jej podstawowymi postaciami jest retinol i 3,4-didehydroretinol. Właściwości antyoksydacyjne witaminy A wielokrotnie wykazywano w badaniach *in vivo* jak i *in vitro* (Edge et al. 1997, Palace et al. 1999). Ujawniają się one w pełni przy niskim (fizjologicznym) ciśnieniu parcjalnym tlenu. Jej zdolność do uczestnictwa w reakcjach redox determinuje łańcuch polienowy z licznymi wiązaniami podwójnymi (Mortensen et al. 2001). Działanie antyoksydacyjnej tej witaminy polega na wygaszaniu tlenu singletowego. Wychwytuje również wolne rodniki nadtlenkowe lipidów, blokując propagację ich reakcji łańcuchowych ze składnikami komórek doprowadzających do patogennych uszkodzeń (Tapiero et al. 2004). Witamina A jest ponadto zdolna do bezpośredniego reagowania RTF, tworząc 5,6-epoksyd retinoidowy (Palace et al. 1999). Według niektórych autorów, retinol ma większą zdolność usuwania rodnika peroksydowego w porównaniu z witaminą E.

Witamina E, będąca antyoksydantem rozpuszczalnym w tłuszczach, obejmuje osiem różnych postaci (tokoferole i tokotrienole) o właściwościach antyoksydacyjnych (Herera and Barbas 2001). Najważniejszą jest α -tokoferol, dlatego określenia „ α -tokoferol” i „witamina E” są używane zamiennie. Witamina E poprzez redukcję generacji ROS w mitochondriach, nie tylko osłabia stres oksydacyjny, ale także moduluje ekspresję i aktywację szlaków przekazywania sygnałów, a tym samym może ograniczać toksyczność stresu oksydacyjnego i zapobiegać lub opóźniać wystąpienie schorzeń degeneracyjnych. Posiada zdolność do przerywania reakcji łańcuchowej peroksydacji lipidów. Reaguje z rodnikami nadtlenkowymi

tworzącymi się w błonach biologicznych i lipoproteinach wytwarzając względnie stabilne rodniki tokoferylowe (Kojo 2004, Traber and Atkinson 2007). Szczególnie ważna jest ich obecność w strukturach komórkowych, które zawierają dużą ilość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (np. błony komórkowe, otoczki mielinowe neuronów) oraz w tych, które narażone są na duże stężenia tlenu (np. błony erytrocytów). Witamina E współdziała z innymi naturalnymi antyoksydantami. Ochrania przed utlenieniem witaminę A i regeneruje β -karoten. Sama z kolei jest regenerowana przez witaminę C (Thakur and Srivastava 1996, Wang and Quinn 1999).

Mimo, że coraz więcej badań odnosi się do odpowiedzi organizmu na stres oksydacyjny wynikający z działania ksenobiotyków, informacje dotyczące wpływu zarówno insektycydów fosforoorganicznych, jak i leków na układ antyoksydacyjny organizmu są ograniczone. Dodatkowo, według posiadanej wiedzy, brak jest badań traktujących to zagadnienie w intoksykacjach mieszanych, podczas gdy obecnie coraz uwagi poświęca się kwestiom kombinacyjnego narażenia na substancje potencjalnie szkodliwe zarówno dla zwierząt jak i środowiska. Tylko nieliczne prace poruszają kwestie intoksykacji mieszanych i dotyczy to głównie mieszanin pestycydów (El-Shenavy 2010, Tuzmen et al. 2008, Hernandez et al. 2013). Bardzo ograniczona ilość badań dotyczy natomiast skutków spowodowanych kombinacyjnym podaniem pestycydów i leków (Gelal et al. 2001, Babu et al. 2006), a tylko pojedyncze dotyczą stresu oksydacyjnego (Twaroski et al. 2001, Spodniewska et al. 2014). Ponadto większość prac na temat witamin antyoksydacyjnych odnosi się ich ochronnego wpływu na organizm podczas zatrucia (John et al. 2001, Grajeda-Cota et al. 2004, Amara et al. 2011), natomiast tylko pojedyncze dotyczą określenia zawartość tych witamin po zastosowaniu ksenobiotyków (Buyukokuroglu et al. 2008).

4. 3. 2. Cele badawcze

Pomimo, że badania dotyczące skutków oddziaływania ksenobiotyków są obecnie jednym z najważniejszych obszarów toksykologii, informacje dotyczące wpływu zarówno insektycydów fosforoorganicznych, jak i leków na zawartość witamin antyoksydacyjnych są bardzo ograniczone. Dodatkowo, według posiadanej wiedzy, brak jest badań odnośnie tego zagadnienia w intoksykacjach mieszanych, a z tego rodzajem zatruc coraz częściej mamy do czynienia.

Dlatego, biorąc pod uwagę powszechne stosowanie badanych insektycydów fosforoorganicznych (dimetoat, chloropiryfos) oraz leków (pyrantel, enrofloksacyna), celem badań było określenie wpływu tych substancji (podawanych samodzielnie jak i w kombinacji) na zawartość witamin antyoksydacyjnych tj. witamin C, A i E w wątrobie szczurów. Podjęto również próbę ustalenia przedziału czasowego utrzymywania się zmian w poziomie witamin po zaprzestaniu podawania badanych związków z uwzględnieniem rodzaju aplikowanych związków i sposobu intoksykacji.

Według posiadanej wiedzy, jest to pierwsze takie ujęcie przedmiotu badań.

Biorąc powyższe pod uwagę, postawiono następujące cele badawcze:

1. Określenie wpływu koncentratu technicznego dimetoatu oraz jego formy użytkowej w postaci preparatu Bi 58 Nowy i embonianu pyrantelu oraz winianu pyrantelu (podawanych pojedynczo i w kombinacji) na zawartość witaminy C w wątrobie szczura.
2. Określenie wpływu chloropiryfosu i enrofloksacyny (podawanych pojedynczo i w kombinacji) na zawartość witamin A i E w wątrobie szczura.
3. Określenie dynamiki zmian w stężeniu analizowanych witamin po zakończeniu ekspozycji na użyte w badaniach związki.

4. 3. 3. Materiał i metody

Badane związki:

- dimetoat - zawierający 99,1% substancji aktywnej (CHEMINOVA, Dania),
- preparat Bi 58 Nowy - zawierający 40% dimetoatu (BASF, Niemcy),
- chloropiryfos - zawierający 99,8% substancji aktywnej (Instytut Przemysłu Organicznego, Warszawa, Polska),
- embonian pyrantelu - zawierający 99,3% embonianu pyrantelu (POLPHARMA, Polska),
- winian pyrantelu - zawierający 100% winianu pyrantelu (Zakłady Farmaceutyczne Biowet-Gorzów, Polska),
- enrofloksacyna w postaci preparatu ENFLOCYNA[®] SOL – zawierający 50 mg/ml substancji aktywnej (Biowet Puławy, Polska).

Zwierzęta doświadczalne:

Badania prowadzono na szczurach samcach szczepu Wistar (wyjściowa masa ciała 180 ± 10 g), pochodzących z hodowli należącej do Okręgowego Związku Hodowców Drobego Inwentarza w Brwinowie k/Warszawy. Zwierzęta przebywały w standardowych warunkach środowiskowych (tj. 12 godzinny cykl dobowy w warunkach oświetlenia sztucznego, temperatura mierzona w środku pomieszczenia $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, wilgotność powietrza $70\pm 10\%$) z wolnym dostępem do paszy i wody.

Badania przeprowadzono w 3 doświadczeniach. W każdym wydzielono 3 grupy doświadczalne zwierząt oraz grupę kontrolną.

1. Doświadczenie 1

Etap I:

Szczury otrzymywały dimetoat z wodą do picia w dawce 15,48 mg/kg m.c. dziennie ($1/25 \text{LD}_{50}$) przez 28 dni, embonian pyrantelu w dawce 1000 mg/kg m.c. ($1/2 \text{LD}_{50}$) dwukrotnie sondą do żołądka w odstępie dwutygodniowym (tj. w 14 i 28 od rozpoczęcia intoksykacji dimetoatem) oraz oba wymienione związki w sposób identyczny jak podany powyżej.

Etap II:

Szczurom podawano dimetoat w dawce 38,7 mg/kg m.c. ($1/10 \text{LD}_{50}$) przez 5 kolejnych dni, embonian pyrantelu w dawce 400 mg/kg m.c. ($1/5 \text{LD}_{50}$) przez 3 kolejne dni a także oba związki w tej samej dawce i okresie czasu, z tym, że embonian pyrantelu był aplikowany przez 3 ostatnie dni intoksykacji dimetoatem.

Zarówno dimetoat jak i embonian pyrantelu podawano zwierzętom sondą do żołądka.

W wytypowanych okresach czasu (tj. po 3, 6, 12 godzinach oraz 2, 7 i 14 dniach) po podaniu ostatniej dawki badanych związków, szczury uśmiercano i pobierano wątrobę w celu oznaczenia zawartości witaminy C.

2. Doświadczenie 2

Szczury otrzymywały preparat (Bi 58 Nowy) w dawce 25 mg/kg m.c. z wodą do picia przez 28 dni, winian pyrantelu w dawce 85 mg/kg m.c. ($1/2 \text{LD}_{50}$) dwukrotnie w odstępie 14 dniowym (w 14 i 28 dniu od rozpoczęcia intoksykacji dimetoatem) w roztworze wodnym bezpośrednio sondą do żołądka oraz oba wymienione związki w sposób identyczny jak opisany powyżej.

W wytypowanych okresach czasu (tj. po 6, 24 godzinach oraz 3, 7 i 14 dniach) po podaniu ostatniej dawki badanych związków, szczury uśmiercano i pobierano wątrobę w celu oznaczenia zawartości witaminy C.

3. Doświadczenie 3

Szczurom podawano enrofloksacynę (ENFLOCYNA[®] SOL) w roztworze wodnym w dawce 10 mg/kg m.c. przez trzy kolejne dni, chloropiryfos jednorazowo w roztworze olejowym w dawce 30 mg/kg m.c.(0,2 LD₅₀) oraz oba wymienione związki w tej samej dawce i okresie czasu z tym, że chloropiryfos był aplikowany w ostatnim dniu ekspozycji na enrofloksacynę. Zarówno enrofloksacyna jak i chloropiryfos były podawane zwierzętom sondą do żołądka.

Po 3, 6, 24 godzinach oraz 3 i 7 dniach po podaniu ostatniej dawki badanych związków, szczury uśmiercano i pobierano wątrobę w celu oznaczenia witamin A i E.

Wszystkie dawki związków podawane były w przeliczeniu na substancję aktywną.

Oznaczenia zawartości witaminy C w wątrobie dokonano metodą Kyaw w modyfikacji Rutkowskiego i wsp. (2002), natomiast stężenie witamin A i E metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Szczegółowy opis metodyczny wykonywanych analiz umieszczono w publikacjach stanowiących szczególne osiągnięcie.

Wyniki opracowano statystycznie wykorzystując program komputerowy Statistica, za pomocą za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA testem Newmana-Keulsa. Za istotne statystycznie przyjęto różnice między średnimi na poziomie $p < 0,05$ i $p < 0,01$.

4. 3. 4. Omówienie wyników

1. Doświadczenie 1

Zawartość witaminy C w wątrobie szczurów otrzymujących embonian pyrantelu w dawce $\frac{1}{2}$ LD₅₀ podanej dwukrotnie w odstępie dwutygodniowym była podwyższona istotnie po 3 godzinach od narażenia w porównaniu do grupy kontrolnej (26,7%). W kolejnych okresach badań jej poziom oscylował w granicach wartości kontrolnych, z nieznaczną tendencją spadkową po 2 i 14 dniu. Pyrantel w dawce $\frac{1}{5}$ LD₅₀ aplikowany przez 3 kolejne dni powodował istotny wzrost zawartości kwasu askorbinowego jedynie po 2 dniu po narażeniu.

Wyraźny spadek w stosunku do kontroli wystąpił w końcowym okresie eksperymentu, tj. w 7 i 14 dniu (odpowiednio: 14,7% i 9,31%).

Po podaniu dimetoatu w dawce $1/25$ LD₅₀ przez 28 dni, poziom witaminy C w homogenatach wątroby we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych był podwyższony w stosunku do kontroli. Największy i statystycznie istotny wzrost stwierdzono po 6 godzinie (28,8%). U szczurów zatrutowanych dimetoatem w dawce $1/10$ LD₅₀ przez 5 kolejnych dni najwyższe stężenie witaminy C odnotowano po 3 godzinie eksperymentu, a następnie obserwowano stopniowy spadek trwający do 7 dnia badań. Po 14 dniu zawartość witaminy C w wątrobie była zbliżona do wartości kontrolnych. Największy i statystycznie istotny wzrost, w porównaniu z kontrolą, wystąpił w 3 godz. (26,4%), a spadek w 7 dniu (22,8%).

W intoksykacji mieszanej dimetoatem (w dawce $1/25$ LD₅₀) i pyrantelem podwyższony poziom witaminy C wobec kontroli wystąpił jedynie w ciągu pierwszych 6 godzin eksperymentu, po czym stwierdzano spadek trwający do 2 dnia. W porównaniu do zwierząt otrzymujących jedynie dimetoat obniżenie utrzymywało się przez cały okres doświadczenia i było statystycznie istotne po 12 godzinach (24,3%) i 2 dniach (28,3%). W stosunku do wyłącznej aplikacji pyrantelem spadek odnotowano do 7 dnia, w którym był on największy (9,8%). W grupie zwierząt otrzymujących pyrantel podczas 5 dniowego narażenia na dimetoat ($1/10$ LD₅₀), zmiany w zawartości witaminy C były zbliżone do obserwowanych u szczurów zatrutowanych wyłącznie tym insektycydem (tj. wzrost do 6 godziny eksperymentu i spadek trwający od 12 godziny do 14 dnia), ale ich nasilenie było słabsze. Istotny spadek w porównaniu do kontroli stwierdzano po 12 godzinach i 7 dniach badań (odpowiednio o: 18,3% i 17,3%), natomiast w odniesieniu do szczurów intoksykowanych tylko dimetoatem po 12 godzinach (10,4%). U zwierząt narażonych wyłącznie na pyrantel obniżenie stężenia witaminy C odnotowano również w stosunku do grupy o intoksykacji mieszanej. Spadek trwał do 2 dnia, kiedy był on największy i statystycznie istotny (23,5%).

2. Doświadczenie 2

Winian pyrantelu podawany szczurom dwukrotnie w dawce $1/2$ LD₅₀ nie spowodował istotnych zmian w zawartości kwasu askorbinowego w wątrobie. W trakcie trwania eksperymentu poziom witaminy C oscylował w granicach grupy kontrolnej, z nieznaczną tendencją spadkową po 6 godzinie i 14 dniu.

Odmienne kształtowało się stężenie witaminy C w homogenatch wątroby po podaniu dimetoatu w postaci preparatu Bi 58 Nowy. Poziom witaminy obniżał się stopniowo wobec kontroli do 3 dnia włącznie. W dniu tym spadek był największy i statystycznie istotny (11,3%). Obniżenie zawartości kwasu askorbinowego obserwowano także w porównaniu do zwierząt narażonych na pyrantel do 3 dnia eksperymentu. Po 7 i 14 dniu odnotowano natomiast podwyższoną zawartość tego parametru, z tym że jedynie po 7 dniu była ona statystycznie istotna.

Podobną tendencję zmian, lecz o mniejszym nasileniu, odnotowano w intoksykacji mieszanej Bi 58 Nowy i winianem pyrantelu.. Zawartość kwasu askorbinowego, z wyjątkiem 7 dnia, była tylko nieznacznie obniżona w porównaniu do kontroli. W 7 dniu eksperymentu stężenie witaminy C było o 9,3% wyższe, ale wzrost ten nie był statystycznie istotny. Wykazano również, że wobec grupy zwierząt zatrutowanych wyłącznie Bi 58 Nowy poziom witaminy C wzrastał stopniowo do 3 dnia badań, a w stosunku do szczurów którym aplikowano pyrantel obniżał się. Obserwowane zmiany nie były jednak statystycznie istotne.

3. Doświadczenie 3

Ekspozycja szczurów na enrofloksacynę, chloropiryfos oraz oba związki łącznie spowodowało spadek zawartości witamin A i E w wątrobie szczurów, który utrzymywał się przez cały okres eksperymentu, przy czym było to najlepiej widoczne w grupach zwierząt narażonych na chloropiryfos oraz enrofloksacynę i chloropiryfos.

Podanie enrofloksacyny w zastosowanej dawce spowodowało nieznaczny spadek zawartości witamin A i E, który oscylował w granicach 2-7% w poszczególnych przedziałach czasowych, w stosunku do kontroli. Największe i statystycznie istotne zmiany w analizowanych parametrach stwierdzano do 24 godziny u zwierząt intoksykowanych wyłącznie chloropiryfosem. Maksymalne obniżenie witaminy A, w porównaniu do kontroli, odnotowano już po 3 godzinie (25,5%). Istotny spadek utrzymywał się jeszcze po 6 i 24 godzinie badań (odpowiednio: 23,8% i 19,4%). Poziom witaminy E w porównaniu z kontrolą obniżał się do 24 godziny, w której wystąpił największy 28,9% spadek.

Przy jednoczesnej ekspozycji na oba zastosowane związki również stwierdzano spadek zawartości witamin A i E wobec kontroli. Największe obniżenie witaminy A wystąpiło już po 3 godzinie (19,7%), po czym odnotowano jej stopniowy wzrost do 7 dnia eksperymentu. Nieco odmiennie kształtowało się stężenie witaminy E, które obniżało się stopniowo od 3 godziny do 3 dnia doświadczenia, kiedy to stwierdzano największy i istotny

statystycznie spadek (20,9%). W porównaniu do zwierząt zatrutowanych wyłącznie chloropiryfosem, stężenie zarówno witaminy A jak i E było wyższe do 24 godziny badań. W przypadku witaminy A znamienne różnice wystąpiły po 6 godzinach (8,7%), zaś witaminy E po 3, 6 i 24 godzinach od narażenia (odpowiednio o: 13,8%, 12,6% i 11,8%). W stosunku do szczurów, którym aplikowano tylko enrofloksacynę łączne podanie enrofloksacyny i chloropiryfosu skutkowało natomiast nasilonym spadkiem zawartości analizowanych witamin, utrzymującym się do zakończenia eksperymentu. Największe obniżenie witaminy A stwierdzano po 3 i 24 godzinach (odpowiednio o: 12,9% i 9,6%), a witaminy E po 24 godzinach i 3 dniach (odpowiednio o: 10,3% i 17,4%).

4. 3. 5. Podsumowanie wyników

Uzyskane wyniki badań można podsumować następująco:

1. Zastosowane w badaniach związki tj. dimetoat, chloropiryfos, pyrantel oraz enrofloksacyna wpływały na zawartość witamin antyoksydacyjnych w wątrobie szczura, a dynamika zmian w ich zawartości uzależniona nie tylko od rodzaju i dawki zastosowanych związków, ale także sposobu ich aplikacji (intoksykacja pojedyncza lub mieszana).
2. Embonian pyrantelu podawany szczurom w dawce $\frac{1}{2}$ LD₅₀ tylko w początkowym okresie badań (tj. do 3 godziny), a w dawce $\frac{1}{5}$ LD₅₀ w końcowym okresie (tj. między 2 a 14 dniu eksperymentu) wyraźnie wpływał na poziom witaminy C w wątrobie, natomiast winian pyrantelu tylko nieznacznie rzutował na stężenie tej witaminy.
3. Podostra (28 dniowa) intoksykacja szczurów dimetoatem powodowała wzrost stężenia witaminy C przez cały okres trwania doświadczenia, natomiast ekspozycja krótkoterminowa (5 dni) jedynie do 6 godziny po narażeniu. W pozostałych przedziałach czasowych występował jej spadek.
4. Długoterminowa (28 dniowa) ekspozycja na preparat Bi 58 Nowy powodowała obniżenie poziomu witaminy C do 3 dnia eksperymentu.
5. W intoksykacjach mieszanych dimetoatem (zarówno podczas ekspozycji długo- jak i krótkoterminowej) oraz embonianem pyrantelu, profil zmian w stężeniu witaminy C kształtował się podobnie. Spadek poziomu kwasu askorbinowego w porównaniu do kontroli występował od 12 godziny, lecz podczas ekspozycji krótkoterminowej (5 dni) był on bardziej nasilony i trwał dłużej. W porównaniu do wyłącznej intoksykacji

- dimetoatem, kombinacyjne podanie tego insektycydu i pyrantelu skutkowało wyraźnym obniżeniem zawartości witaminy C w ciągu trwania całego doświadczenia.
6. Łączne podanie preparatu Bi 58 Nowy i winianu pyrantelu powodowało spadek poziomu witaminy C utrzymujący się przez cały okres trwania eksperymentu tj. do 14 dnia badań, zarówno wobec grupy kontrolnej jak i szczurów otrzymujących wyłącznie preparat Bi 58 Nowy. Obserwowany spadek był jednak słabszy w porównaniu do wartości stwierdzanych podczas wyłącznej intoksykacji BI 58 Nowy.
 7. Enrofloksacyna w zastosowanej dawce tylko w niewielkim stopniu wpływała na zawartość witamin A i E w wątrobie szczurów.
 8. Podanie szczurom chloropiryfosu spowodowało utrzymujący się przez cały okres trwania eksperymentu spadek poziomu witamin A i E. W przypadku witaminy A był on szczególnie nasilony do 24 godziny eksperymentu, a witaminy E do 3 dnia.
 9. Łączna aplikacja chloropiryfosu i enrofloksacyny, podobnie jak w przypadku mieszanej intoksykacji dimetoatem i pyrantelem, skutkowała obniżeniem stężenia witamin A i E zarówno w porównaniu do kontroli jak i zwierząt zatrutowanych wyłącznie chloropiryfosem.
 10. Poziom witamin antyoksydacyjnych (A, C i E) po wyłącznym narażeniu na insektycydy fosforoorganiczne (dimetoat, chloropiryfos) oraz w intoksykacjach mieszanych z lekami (pyrantel, enrofloksacyna) nie osiągał wartości kontrolnych do 7 dnia od zaprzestania podawania określonego związku, co może wskazywać na nasilenie procesów prooksydacyjnych zachodzących w organizmie.
 11. Pomimo uznawania zarówno pyrantelu jak i enrofloksacyny za leki stosunkowo bezpieczne dla zdrowia zwierząt, w badaniach własnych wykazano, że mogą one indukować stres oksydacyjny.
 12. Można także przypuszczać, że chociaż dimetoat, chloropiryfos, pyrantel i enrofloksacyna wykazują działanie pro oksydacyjne, to jednak nie we wszystkich przypadkach intoksykacji mieszanych, należy oczekiwać nasilenia zmian w analizowanych parametrach, co wskazuje na złożoność mechanizmów antyoksydacyjnych zachodzących w organizmie zwierząt.

Piśmiennictwo:

- Aardema H., Meertens J.H.J.M., Ligtenberg J.J.M., Peters-Polman O.M., Tulleken J.E., Zijlstra J.G. 2008. Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth. J. Med.*, 66: 149-153.
- Amara I.B., Soudani N., Troudi A., bouaziz H., Boudawara T., Zeghal N. 2011. Antioxidant effect of vitamin E andelenium on hepatotoxicity induced by dimethate in female adult rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 74: 811-819.
- Astiz M., de Alaniz M.J., Marra C.A. 2009. Antioxidant defense system in rats simultaneously intoxicated with agrochemicals. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 28: 465-473.
- Babu N.S., Malik J.K., Rao G.S., Aggarwal M., Ranganathan V. 2006. Effects of subchronic malathion exposure on the pharmacokinetic disposition of pefloxacin. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 22: 167-171.
- Bajgar J. 2004. Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment. *Adv. Clin. Chem.*, 38: 151-216.
- Ball P. 2003. Adverse drug reactions: implications for the development of fluoroquinolones. *J. Antimicrob. Chemother.*, 51: 21-27.
- Barski D., Spodniewska A., Zasadowski A. 2001. Activity of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in rat exposed to chlorpyrifos and enrofloxacin. *Pol. J. Vet. Sci.*, 14:523-529.
- Barski D., Spodniewska A. 2012. Activity of selected antioxidative enzymes in rats exposed to dimethoate and pyrantel tartrate. *Pol. J. Vet. Sci.*, 15: 239-245.
- Bebe F.N., Panamanogalore M. 2003. Exposure of low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats. *J. Environ. Sci. Health*, 38: 349-363.
- Berger T.M., Polidori M.C., Dabbagh A., Evans P.J., Halliwell B., Morrow J.D., Roberts L.J. 2nd, Frei B. 1997. Antioxidant activity of vitamin C in iron-overloaded human plasma. *J. Biol. Chem.*, 272:15656-15660.
- Bjorling-Poulsen M., Andersen H.R., Grandjean P. 2008. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ. Health*, 7: 1-23.
- Buyukokuroglu M.E., Cemek M., Tosun M., Yurumerez, Y., Bas O., Yavuz Y. 2008. Dandrolene may prevent organophosphate-induced stress and muscle injury. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 92: 156-163.
- Carr A., Frei B. 1999. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological condition? *FASEB J.*, 13: 1007-1024.
- Duarte T.L., Lunec J. 2005. When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic. Res.*, 39: 671-686.
- Eaton D.L., Daroff R.B., Autrup H., Bridges J., Buffler P, Costa L.G., Coyle J., McKhann G., Mobley W.C., Nadel L., Neubert D., Schulte-Hermann R., Spencer P.S. 2008. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 38(Suppl. 2): 1-125.
- Edge R., McGarvey D.J., Truscott T.G. 1997. The carotenoids as anti-oxidant – a review. *J. Photochem. Photobiol.* 41: 189-200.
- El-Shenawy N.S. 2010. Effects of insecticides fenitrothion, endosulfan and abamectin on antioxidant parameters of isolated rat hepatocytes. *Toxicol. In Vitro*, 24: 1148-1157.
- Farag A.T., El-Aswad A.F., Shaaban N.A. 2007. Assessment of reproductive toxicity of orally administered technical dimethoate in male mice. *Reprod. Toxicol.*, 23: 232–238.
- Gelal A., Gumustekin M., Kalkan S., Guven H., Eminoglu O. 2001. Effects of subchronic parathion exposure on cyclosporine pharmacokinetics in rats. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 62: 289-294.
- Grajeda-Cota .P, Ramirez-Mares M., Gonzalez de Mejia E. 2004 Vitamin C protect against *in vitro* cytotoxicity of cypermethrin in rats hepatocytes. *Toxicol. In Vitro*, 18: 13-19.
- Grandemange E., Clerebout E., Genchi C., Franc M. 2007. Field evaluation of the efficacy and the safety of a combination of oxantel/pyrantel/praziquantel in the treatment of naturally acquired

- gastrointestinal nematode and/or cestode infestations in dogs in Europe. *Vet. Parasitol.*, 145: 94-99.
- Halliwell B. 1999. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea? *Trends Biochem. Sci.*, 24: 255-259.
- Herera E., Barbas C. 2001. Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *J. Physiol. Biochem.*, 57: 43-56.
- Hernandez A.F., Parron T., Tsatsakis A.M., Requena M., Alarcon R., Lopez-Guarnido O. 2013. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology*, 307: 136-145.
- Jintana S., Sming K., Krongtong Y., Thanyachai S. 2009. Cholinesterase activity, pesticide exposure and health impact in a population exposed to organophosphates. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 82: 833-842.
- John S., Kale M., Rathore N., Bhatnagar D. 2001. Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *J. Nutr. Biochem.*, 12: 500-504.
- Kohler P. 2001. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *Int. J. Parasitol.*, 31: 336-345.
- Kojo S. 2004. Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr. Med. Chem.*, 11: 1041-1064.
- Kopp S.R., Kotze A.C., McCarthy J.S., Coleman G.T. 2007. High-level pyrantel resistance in the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Vet. Parasitol.*, 143: 299-304.
- Kopp S.R., Kotze A.C., McCarthy J.S., Traub R.J., Coleman G.T. 2008. Pyrantel in small animal medicine: 30 years on. *Vet. J.*, 178: 177-184.
- Leibson T., Lifshutz M. 2008. Organophosphate and carbamate poisoning: review of the current literature and summary of clinical and laboratory experience in Southern Israel. *Israel Med. Assoc. J.*, 10: 767-770.
- Lemus R., Abdelghani A. 2000. Chlorpyrifos: an unwelcome pesticide in our homes. *Rev. Environ. Health*, 15: 421-433.
- Li X., Huang J., May J.M. 2003. Ascorbic acid spares α -tocopherol and decreases lipid peroxidation in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 305: 656-661.
- Liu P., Song X., Yuan W., Wen W., Wu X., Li J., Chen X. 2006. Effects of cypermethrin and methyl parathion mixtures on hormone levels and immune functions in Wistar rats. *Arch. Toxicol.*, 80: 449-457.
- LUIS. 1997. Report for dimethoate and a review of the dimethoate file. Label Use Information System, November (1997).
- Lukaszewicz-Hussain A. 2010. Role of oxidative stress in organophosphate toxicity. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 98: 145-150.
- Lunec J, Holloway KA, Cooke MS, Faux S, Griffiths HR, Evans MD. 2002. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair in vivo? *Free Radic. Biol. Med.* 33:875-85.
- Mahjoubi-Samet A., Fetoui H., Zeghal N. 2008. Nephrotoxicity induced by dimethoate in adult rats and their suckling pups. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 91: 96-103.
- Maiti P.K., Kar A. 1997. Dimethoate inhibits extrathyroidal 5' monodeiodination of thyroxine to 3,3',5-triiodothyronine in mice: the possible involvement of lipid peroxidative process. *Toxicol. Lett.*, 91: 1-6.
- Martin R. J. 1997. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet. J.*, 154: 11-34.
- Martinez M., McDermott P., Walker R. 2006. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet. J.*, 17: 10-28.
- Mitchell M.A. 2006. Therapeutic review enrofloxacin. *J. Exot. Pet. Med.*, 15: 66-69.
- Mortensen A., Skibsted L.H., Truscott T.G. 2001. The interaction of dietary carotenoids with radical species. *Arch. Biochem. Biophys.*, 385: 13-19.
- Muscarella D.E., Keown J.F., Bloom S.E. 1984. Evaluation of the genotoxic and embryotoxic potential of chlorpyrifos and its metabolites in vivo and in vitro. *Environ. Mutagen.*, 6: 13-23.
- Mutch E., Williams F.M. 2006. Diazinon, chlorpyrifos and parathion are metabolised by multiple cytochromes P450 in human liver. *Toxicology*, 224: 22-32.

- Palace V.P., Khaper N., Qin Q., Singal P.K. 1999. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 26: 746-761.
- Paolini M., Pozzetti L., Pedulli G.F., Marchesi E., Cantell-Forti G. 1999. The nature of prooxidant activity of vitamin C. *Life Sci.*, 64: 273-278.
- Patra R.C., Swarup D., Dwivedi S.K. 2001. Antioxidant effects of α -tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology*, 162: 81-88.
- Pouzaud F., Dutot M., Martin C., Debray M., Warnet J.M., Rat P. 2006. Age-dependent effects on redox status, oxidative stress, mitochondrial activity and toxicity induced by fluoroquinolones on primary cultures of rabbit tendon cells. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, 143: 232-241.
- Rampal S., Kaur R., Sethi R., Singh O., Sood N. 2008. Ofloxacin-associated retinopathy in rabbits: role of oxidative stress. *Hum. Exp. Toxicol.*, 27: 409-415.
- Rayes D., De Rosa M.I., Spitzmaul G., Bouzat C. 2001. The anthelmintic pyrantel acts as low efficacious agonist and an open-channel blocker of mammalian acetylcholine receptors. *Neuropharmacol.*, 41: 238-245.
- Reinemeyer C.R., Prado J.C., Nichols E.C., Marchiondo A.A. 2010. Efficacy of pyrantel pamoate and ivermectin paste formulations against naturally acquired *Oxyuris equi* infections in horses. *Vet. Parasitol.*, 171: 106-10.
- Rutkowski M., Grzegorzczak M., Greger J. 2002. Adaptation of the phosphotungstate method for the determination of vitamin C contents in animal and human tissues. *Z. Naturforsch.*, 57: 1062-1065.
- Sams C., Cocker J., Lennard M.S. 2004. Biotransformation of chlorpyrifos and diazinon by human liver microsomes and recombinant human cytochrome P450s (CYP). *Xenobiotica*, 34: 861-873.
- Sharma Y., Bashir S., Irshad M., Gupta S.D., Dogra T.D. 2005a. Effects of acute dimethoate administration on antioxidant status of liver and brain of experimental rats. *Toxicology*, 206: 49-57.
- Sharma Y., Bashir S., Irshad M., Nagc T.C., Dogra T.D. 2005b. Dimethoate-induced effects on antioxidant status of liver and brain of rats following subchronic exposure. *Toxicology*, 215: 173-181.
- Slocombe I.O.D., Lake M.C. 2007. Efficacy of daily pyrantel tartate (Strongid C) against strongyles in ponies on pasture. *J. Equine Vet. Sci.*, 10: 439-445.
- Soltaninejad K., Abdollahi M. 2009. Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: a systematic review. *Med. Sci. Monit.*, 15: 75-90.
- Spodniewska A., Barski D., Ziółkowski H. 2014. Glutathione and glutathione related enzymes in rats exposed to dimethoate and/or pyrantel. *Pol. J. Vet. Sci.*, 17: 105-112.
- Tapiero H., Townsend D.M., Tew K.D. 2004. The role of catotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed. Pharmacother.*, 58: 110.
- Thakur M.L., Srivastava U.S. 1996. Vitamin E metabolism and its application. *Nutr. Res.*, 16: 1767-1809.
- Traber M.G., Atkinson J. 2007. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol. Med.*, 43, 4-15.
- Tuzmen N., Candan N., Kaya E., Demiryas N. 2008. Biochemical effects of chlorpyrifos and deltamethrin on altered antioxidative defense mechanisms and lipid peroxidation in rat liver. *Cell. Biochem. Funct.*, 26: 119-124.
- Twaroski T.P., O'Brien M.L., Larmonier N., Glauert H.P., Robertso L.W, 2001. Polychlorinated biphenyl-induced effects on metabolic enzymes, AP-1 binding, vitamin E, and oxidative stress in the rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 171: 85-93.
- Undeger U., Institoris L., Siroki O., Nehez M., Desi I. 2000. Simultaneous geno- and immunotoxicological investigations for early detection of organophosphate toxicity in rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 45: 43-48.

- Verma R.S., Mehta A., Srivastava N. 2007. *In vivo* chlopyrifos induced oxidative stress: attenuation by antioxidant vitamins. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 88: 191-196.
- Wang X., Quinn P. 1999. Vitamin E and its function in membranes. *Prog. Lipid Res.*, 38: 309-336.
- Wielgomas B., Krechniak J. 2007. Toxicokinetic interactions of α -cypermethrin and chlorpyrifos in rats. *Pol. J. Environ. Studies*, 16: 267-274.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5. 1. Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora nauk weterynaryjnych

Pierwszy etap mojej pracy naukowej rozpoczęłam w roku 1990 w Zakładzie Toksykologii Weterynaryjnej i Środowiskowej, Wydziału Weterynaryjnego, Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie. Pod opieką prof. dr hab. Arkadiusza Zasadowskiego brałam udział w pracach badawczych Zakładu dotyczących przede wszystkim wzajemnego współdziaływania pierwiastków i pestycydów na zwierzęta. W dobie ciągłego narażenia środowiska na różnego rodzaju substancje chemiczne, bardzo ważnym problemem jest nie tylko ich identyfikacja, ale również ocena zagrożenia ludzi i zwierząt zarówno w aspekcie intoksykacji pojedynczych, jak i mieszanych. Na szczególną uwagę zasługują interakcje pierwiastków toksycznych z uwagi na zaburzenia, do których może dochodzić w organizmie zwierząt pod ich wpływem. Efekty toksykodynamiczne mogą ulegać zmianom, a występujące objawy kliniczne cechować się dużym zróżnicowaniem w porównaniu do zatruć pojedynczych. Prowadzone badania dotyczyły interakcji kadmu i ołowiu z powszechnie stosowanymi pestycydami (foschlor, fenitrition, alfametryna). Określano między innymi wpływ jednorazowej i frakcjonowanej dawki ołowiu (w postaci octanu ołowiu(II)) na toksykodynamikę fenitritionu i foschloru u szczurów w oparciu o wybrane parametry biochemiczne i pozostałości tych pestycydów w tkankach. Wykazano, że wzajemne oddziaływanie ołowiu i związków fosforoorganicznych było widoczne we wszystkich badanych parametrach biochemicznych, a szczególnie w hamowaniu aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) we krwi i w mózgu. Pozostałości foschloru i fenitritionu w wątrobie i mózgu zwierząt były znacznie wyższe w intoksykacjach mieszanych, w porównaniu do zatruć pojedynczych, co może wskazywać na hamowanie biotransformacji tych insektycydów. Dlatego w porównaniu do zatruć pojedynczych, intoksykacje mieszane z udziałem ołowiu są bardziej niebezpieczne z toksycznego punktu widzenia.

Biorąc pod uwagę ochronną rolę selenu, jaką pełni on w przypadku narażenia na niektóre ksenobiotyki, postanowiłam zająć się tematyką współdziałania tego mikroelementu z insektycydami fosforoorganicznymi, a zwłaszcza z tiozwiązkami

(fenitrothion, diazinon), które są szeroko stosowane w rolnictwie i weterynarii. Celem tych badań było określenie wpływu selenu (w postaci seleninu sodu) na toksykodynamikę fenitrothionu i diazinonu u szczurów w oparciu o wybrane parametry hematologiczne, biochemiczne oraz stężenie niektórych jonów metali w wątrobie i nerkach. Wykazano, że selen w zastosowanych dawkach obniżał podwyższoną przez insektycydy liczbę krwinek białych (WBC). Opóźniał także reaktywację AChE we krwi, zwłaszcza podany w dawce wyższej. Użyte w badaniach insektycydy wywoływały zmiany w stężeniu miedzi (Cu) i cynku (Zn), głównie w nerkach, przyczyniając się do zaburzeń w jonogenezie ustroju. Podanie selenu przed pestycydami powodowało przesunięcia w stężeniu badanych jonów w poszczególnych tkankach. Wykazano także, że antagonistyczne działanie tego mikroelementu dotyczyło w większym stopniu cynku niż miedzi i najwcześniej występowało w wątrobie. U szczurów otrzymujących pestycydy obserwowano także spadek stężenia selenu, głównie w nerkach, który dłużej utrzymywał się po diazinonie. Wyniki powyższych badań przedstawiłam w rozprawie doktorskiej pt. „*Wpływ różnych dawek selenu na toksykodynamikę wybranych związków fosforoorganicznych u szczurów*”, którą obroniłam w 1999 roku na Wydziale Medycy Weterynaryjnej, Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie.

W późniejszym okresie moje zainteresowania badawcze zostały ukierunkowane na stres oksydacyjny i rolę, jaką odgrywa on w przypadku narażenia zwierząt na różne ksenobiotyki.

W tym obszarze tematycznym prowadziłam badania dotyczące współdziałania kadmu i alfametryny (podawanych pojedynczo oraz w kombinacji) u szczurów i ich wpływu na wybrane wskaźniki biochemiczne i enzymatyczne, ze szczególnym uwzględnieniem niektórych parametrów układu antyoksydacyjnego organizmu, takich jak: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx) oraz kwas askorbinowy. Stwierdzono, że alfametryna aplikowana jednorazowo w niewielkim stopniu rzutowała na zawartość kwasu askorbinowego w wątrobie oraz aktywność SOD, CAT i GPx. Podanie kadmu (w postaci chlorku kadmu) przed alfametryną powodowało nasilenie zmian w analizowanych parametrach. Wyniki tych badań sugerują, że przy łącznym narażeniu na kadm i alfametrynę występuje potęgowanie efektu toksycznego tych związków. Ze względu na to, że aktywność enzymów antyoksydacyjnych (SOD, CAT) jest zależna od stężenia Cu, Zn, Mn i Fe w organizmie, określano także poziom tych pierwiastków w wątrobie szczurów. W

badaniach tych wykazano, że kadm powodował największe zmiany w zawartości wszystkich analizowanych jonów metali niezbędnych w wątrobie szczurów, natomiast alfametryna w stężeniu Zn, Fe i Mn. W intoksykacji mieszanej stwierdzono podwyższenie poziomu badanych jonów metali, co prawdopodobnie spowodowane zostało uszkodzeniem struktur komórkowych oraz zwiększeniem ilości wolnych jonów metali przejściowych, pełniących rolę katalizatorów w reakcjach wolnorodnikowych.

W omawianym okresie zainteresowałam się także i podjęłam pierwsze badania z zakresu skażenia środowiska metalami ciężkimi oraz pestycydami. Współpracowałam również z Katedrą Parazytologii i Chorób Inwazyjnych, Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie w badaniach dotyczących efektywności wybranych akarycydów przeznaczonych do zwalczania inwazji *Varroa destructor* u pszczoł. W okresie tym ukazało się 7 prac oryginalnych, 1 praca przeglądowa oraz 24 doniesienia konferencyjne.

Prace oryginalne:

1. Zasadowski A., Barski D., Terlecka A., **Spodniewska A.** 1993. *Zmiany w parametrach biochemicznych u szczurów intoksykowanych wybranymi ksenobiotykami.* Acta Acad. Agric. Techn. Olst., 21: 195-204.
2. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.** 1996. *Wpływ podania różnych dawek seleniu na poziom Cd, Cu i Zn w tkankach szczurów narażonych na chlorek kadmu.* Acta Acad. Agricult. Techn. Olst., 24: 163-175.
3. Romaniuk K., Sokół R., Bah M., Spodniewska A. 1996. *Próba wykorzystania pszczoł i produktów pszczelich do oceny skażenia środowiska chlorowanymi węglowodorami.* Med. Weter., 52: 773-775.
4. Zasadowski A. Barski D., **Spodniewska A.** 1997. *The effect of lead and selenium on the residue levels of phosphoroorganic insecticides in rats tissues.* Acta Pol. Toxicol., 5: 63-71.
5. **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 1997. *Copper, zinc and iron concentrations in the liver and kidneys of rat, under the influence of single and mixed intoxication caused by selenium, fenitrothion and diazinon.* Pol. J. Environ. Studies. 6(suppl.): 140-145.
6. Szelażewicz M., Sokół R., **Spodniewska A.** 1998. *Występowanie pasożytów przewodu pokarmowego kotów z terenu Olsztyna.* Med. Weter., 54:106-107.
7. Szelażewicz M., Sokół R., **Spodniewska A.** 1998. *Udział owadów w szerzeniu się inwazji pasożytniczych u gęsi w chowie tradycyjnym.* Pol. J Nat. Sci., 1:71-79.

Praca przeglądowa:

1. Zasadowski A., **Spodniewska A.** 1995. *Arsen i nikiel – znaczenie w środowisku i organizmie zwierząt.* Acta Acad. Agricult. Techn. Olst., 22: 121-133.

Doniesienia:

1. Zasadowski A., Barski D., Terlecka A., **Romaniuk A.** 1991. *Zmiany we wskaźnikach biochemicznych szczurów intoksykowanych wybranymi ksenobiotykami.* Konferencji Naukowa „Toksykologia środowiska”. Białowieża 1991, 58.
2. Zasadowski A., **Romaniuk A.**, Rotkiewicz T. 1992. *Wpływ fenitrotonu, selenu i lewamizolu na stężenie kadmu w wątrobie kurcząt brojlerów po intoksykacji chlorkiem kadmu.* IX Kongres Polskiego Towarzystwa nauk weterynaryjnych. Olsztyn 1992, 583.
3. **Spodniewska A.**, Zasadowski A., Barski D. 1993. *Wpływ selenu na poziom miedzi, cynku i żelaza w wątrobie oraz nerkach szczurów narażonych na kadm i fenitroton.* V Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Kraków 1993. Acta Pol. Toxicol. suppl., 1, t. 1, 85.
4. Zasadowski A., **Spodniewska A.**, Barski D. 1993. *Wskaźniki hematologiczne i poziom wolnych grup –SH u szczurów po zatruciu seleninem sodowym i chlorkiem kadmu oraz seleninem sodowym i fenitrotonem.* V Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Kraków 1993. Acta Pol. Toxicol., suppl. 1, t. 1, 89-90.
5. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.** 1993. *Aktywność acetylocholinoesterazy we krwi i poziom pozostałości w wątrobie szczurów intoksykowanych fenitrotonem i seleninem sodowym.* V Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Kraków 1993. Acta Pol. Toxicol., suppl. 1, t. 1, 123-124.
6. Szarek J., Zasadowski A., Fabczak J., **Spodniewska A.** 1993. *Wpływ skojarzonego podawania selenu, kadmu i fenitrotonu na patomorfologię wątroby i nerek szczurów. Cz. II. Selen i fenitroton.* I Sympozjum „Arsen i selen w środowisku – problemy ekologiczne i metodyczne”. Komitet Naukowy PAN. Warszawa 1993, 41.
7. Szarek J., Zasadowski A., Fabczak J., **Spodniewska A.** 1993. *Wpływ skojarzonego podawania selenu, kadmu i fenitrotonu na patomorfologię wątroby i nerek szczurów. Cz. I. Selen i kadm.* I Sympozjum „Arsen i selen w środowisku – problemy ekologiczne i metodyczne”. Komitet Naukowy PAN. Warszawa 1993, 40.
8. Romaniuk K., Sokół R., **Spodniewska A.** 1993. *Wylatywanie pszczół z uli w okresie zimowli.* XXX Naukowa Konferencja Pszczelarskiej. Puławy 1993, 33.
9. Bah M., **Spodniewska A.**, 1994. *Wpływ niektórych preparatów warroabójczych zastosowanych późnym latem na wylatywanie pszczół z uli zimą.* XI Naukowej Konferencji „Warroza i gospodarka pasieczna”. Olsztyn 1994, 3-5.
10. Romaniuk K., Sokół R., **Spodniewska A.** 1994. *Przydatność pasków i deszczulek z naniesionymi akarycydami do zwalczania inwazji *Varroa jacobsoni* u pszczół.* XI Naukowa Konferencja „Warroza i gospodarka pasieczna”. Olsztyn 1994, 28-30.
11. Bah M., **Spodniewska A.** 1994. *Wpływ fluwalinatu i bromfenwinfosu na liczbę i skład zmarłych samic *Varroa jacobsoni* w leczonych rodzinach pszczelich.* II Polsko-Niemieckie Sympozjum „Droga do lepszej pszczoły”. Oberursel, Niemcy 1994, 146.
12. Zasadowski A., **Spodniewska A.**, Barski D. 1995. *Ocena dynamiki zmian aktywności acetylocholinoesterazy we krwi oraz stężenie pozostałości diazinonu w wątrobie szczurów po zatruciu seleninem sodowym i diazinonem.* IV Konferencja Naukowa „Interakcje w zatruciach”. Poznań-Kiekrz 1995, 15.
13. Szarek J., Fabczak J., Zasadowski A., **Spodniewska A.** 1995. *Patomorphological pattern of the liver and kidney in rats exposed to mixed intoxication with selenium and diazinon.* XV European Congress of Pathology. Copenhagen, Denmark 1995. Path. Res. Pract. 191(7-8), 790.

14. Zasadowski A., **Spodniewska A.**, Barski D. 1995. *Poziom kadmu, miedzi, cynku w wątrobie i nerkach szczurów narażonych na chlorek kadmu oraz selenin sodu*. I Międzynarodowa Konferencja „Obieg pierwiastków w przyrodzie – bioakumulacja – toksyczność – przeciwdziałanie – integracja europejska”. Warszawa 1995, 129.
15. Romaniuk K., **Spodniewska A.**, Bah M. 1995. *Zawartość chlorowanych węglowodorów u pszczół z pasiek położonych na obrzeżach Olsztyna*. XII Naukowa Konferencja „Warroza i gospodarka pasieczna”. Olsztyn 1994, 29-30.
16. Romaniuk K., Bah M., **Spodniewska A.**, Gutowska E. 1995. *Chlorowane węglowodory w organizmie pszczół*. XXXII Konferencji Pszczelarskiej. Puławy 1995, 55-56.
17. **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 1996. *Kształtowanie się zawartości Cu, Zn, Fe w wątrobie i nerkach szczurów pod wpływem pojedynczej oraz mieszanej intoksykacji selenem, fenitrotonem oraz diazynonem*. Konferencja Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego i Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego „Metale i metaloidy – aspekty farmakologiczne, toksykologiczne i środowiskowe”. Białowieża 1996, 75.
18. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.** 1996. *Wpływ ołowiu i selenu na kształtowanie się pozostałości insektycydów fosforoorganicznych w tkankach szczurów*. VI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Nałęczów 1996, 23-24.
19. Zasadowski A., Szarek J., Fabczak J., **Spodniewska A.** 1996. *Concentration of the diazinon and ultrastructural changes of the liver In rat after selenium and diazinon intoxication*. Congress of European Society of Veterinary Pathology (SVP) & Gesellschaft fur Toxicologische Pathologie. Ghent, Belgium 1996, 1.
20. Zasadowski A., **Spodniewska A.** 1998. *Interakcja selen – diazynon oraz selen – fenitroton w organizmie szczura; zmiany stężenia selenu w wybranych narządach*. V Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Interakcje w zatruciach”. Poznań-Kiekrz 1998, 45.
21. **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 1999. *Zmiany w wybranych parametrach hematologicznych i biochemicznych u szczurów narażonych na selen, diazynon oraz selen i diazynon*. VII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Międzyzdroje 1999, 195.
22. Zasadowski A., Barski D., Rotkiewicz T., **Spodniewska A.** 1999. *Zawartość niektórych pierwiastków śladowych oraz zmiany histopatologiczne w wątrobie kurcząt intoksykowanych kadmem oraz kadmem i fenitrotonem*. VII Naukowego Zjazdu PTToks. Międzyzdroje 1999, 305.
23. Zasadowski A., **Spodniewska A.** 1999. *Wpływ pestycydów fosforoorganicznych na zawartość selenu w wątrobie i nerkach szczurów*. VI Konferencja Naukowa „Skażenie środowiska a zdrowie”. Augustów 1999, 97.
24. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wszyńska A., Terlecka A. 1999. *Changes in the activity of superoxide dismutase, catalase and L-ascorbic acid concentration in rats under effect of alphamethrine and cadmium and alphamethrine*. III Międzynarodowa Konferencja „Obieg pierwiastków w przyrodzie – bioakumulacja – toksyczność – przeciwdziałanie – integracja europejska”. Warszawa 1999, 30.

5.2. Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora nauk weterynaryjnych

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk weterynaryjnych opublikowałam wyniki badań przedstawione w pracy doktorskiej, czego efektem były 2 prace oryginalne.

Prace oryginalne:

1. **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2002. *Wpływ selenu na toksykodynamikę fenitrotonu i diazynonu. I. Zmiany w zawartości krwinek białych oraz aktywności AchE, ALT i ASP u szczurów narażonych na selenin sodu, fenitroton oraz diazynon.* Biul. Nauk UWM, 17: 181-196.
2. **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2002. *Wpływ selenu na toksykodynamikę fenitrotonu i diazynonu. II. Zawartość Cu, Zn, Se w wątrobie i nerkach szczurów narażonych na selenin sodu, fenitroton oraz diazynon.* Biul. Nauk UWM, 17: 197-213.

Po nawiązaniu współpracy z Katedrą Histologii i Embriologii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, brałam czynny udział w projekcie badawczym KBN 3 P05D 033 24 pt. „Interakcje między dimetoatem i pyrantelem oraz ich wpływ na aktywność biotransformacyjną wątroby”. Badania te dotyczyły określenia wpływu pojedynczej oraz mieszanej ekspozycji szczurów na dimetoat (w postaci koncentratu technicznego oraz preparatu użytkowego – Bi 58 Nowy) i embonian pyrantelu na aktywność biotransformacyjną wątroby oraz procesy oksydacyjne zachodzące w organizmie. Dimetoat jest jednym z szeroko stosowanych na świecie insektycydów fosforoorganicznych, natomiast pyrantel jest lekiem powszechnie używanym w leczeniu robaczyc przewodu pokarmowego u ludzi i zwierząt. Badania podjęto ze względu na zalecaną przez US EPA weryfikację oceny ryzyka, jakie stanowi dimetoat dla zdrowia ludzi, jak również zalecenia AAPCC (American Association of Poisoning Control Center) dotyczące konieczności zmniejszenia stężeń dimetoatu w stosowanych preparatach. Doświadczenie przeprowadzono na szczurach w 3 zadaniach rocznych, w których zwierzętom podawano koncentrat techniczny dimetoatu w dawce 1/25 LD₅₀ przez 28 dni, a embonian pyrantelu w dawce 1/2 LD₅₀, a także dimetoat w dawce 1/10 LD₅₀ przez 5 kolejnych dni i embonian pyrantelu w dawce 1/5 LD₅₀ przez 3 kolejne dni. W intoksykacjach mieszanych oba związki były aplikowane identycznie jak podczas aplikacji pojedynczych. Uzupełnieniem tej problematyki badawczej były badania przeprowadzone w etapie 3, które dotyczyły formy użytkowej dimetoatu (preparatu Bi 58 Nowy). Wykonano je identycznie jak z koncentratem technicznym dimetoatu. Stwierdzono, że zarówno dimetoat jak i pyrantel wpływają na potencjał biotransformacyjny wątroby zależny od układu

cytochromu P450. Oba badane związki oddziaływały negatywnie na procesy metaboliczne hepatocytów jak generowanie energii (osłabienie aktywności SDH, LDH) czy aktywność siateczki gładkiej (glukoza-6-fosfatazy (G6Paza)). Po podaniu dimetoatu jak również obu związków równocześnie stwierdzono istotny wzrost ekspresji białek CYP2B1/2. Wpływ badanych związków na wybrane elementy bariery antyoksydacyjnej (SOD, CAT, GPx, GSH, MDA) był zależny od długości narażenia na dimetoat. Zdecydowanie większe zmiany obserwowano w warunkach kilkudniowej ekspozycji krótkoterminowej, lecz przy zastosowaniu wyższych dawek związków, jak również przy stosowaniu formy użytkowej dimetoatu (Bi 58 Nowy). Przy jednoczesnym narażeniu na dimetoat i pyrantel efekt synergistyczny nie występował lub był niewielki. Tym niemniej należy liczyć się z interakcją obu związków w organizmie, szczególnie w świetle ich odmiennego wpływu na ekspresję poszczególnych izoform cytochromu P450. Efektem tych badań były 2 prace oryginalne oraz 3 doniesienia konferencyjne.

Prace oryginalne:

1. Zasadowski A., Wysocki A., Barski D, **Spodniewska A.** 2004. *Some aspects of reactive oxygen species (ROS) and antioxidative system agent's action.* Short review. *Acta Toxicol.*, 12: 5-19.
2. **Spodniewska A.**, Barski D., Ziółkowski H. 2014. *Glutathione and glutathione related enzymes in rats exposed to dimethoate and/or pyrantel.* *Pol. J. Vet. Sci.*, 17: 105-112.

Doniesienia:

1. Barski D., Zasadowski A., **Spodniewska A.** 2005. *Chosen marker of oxidative stress in rats exposed to dimethoate and pyrantel.* *Toxicology Letters* 158 (Suppl.1); Abstracts of the 42nd Congress of the European Societies of Toxicology, Eurotox, Kraków 2005, 181.
2. **Spodniewska A.**, Zasadowski A., Barski D. 2005. *Studies on antioxidative potential in rats exposed to dimethoate and pyrantel embonate.* *Toxicology Letters* 158 (Suppl.1); Abstracts of the 42nd Congress of the European Societies of Toxicology, Eurotox, Kraków 2005, 180.
3. **Spodniewska A.**, Barski D. 2012. *Zawartość glutationu oraz aktywność wybranych enzymów zależnych od glutationu u szczurów po podaniu dimetoatu i pyrantelu.* Konferencja Naukowa „Farmakologiczne i środowiskowe aspekty racjonalnej terapii”, Krynica Górská 2012, 38.

Wobec braku lub bardzo ograniczonych informacji z zakresu roli stresu oksydacyjnego w interakcjach pestycydów i leków prowadziłam badania z użyciem dimetoatu i winianu pyrantelu. Zostały one podjęte, ponieważ współoddziaływanie pestycydów z różnymi związkami chemicznymi, w tym lekami, stanowi poważny problem z punktu

widzenia zarówno toksykologii doświadczalnej jak i klinicznej. Badania tego rodzaju zatruc z racji trudnej interpretacji otrzymywanych wyników są zwykle niechętnie podejmowane i rzadko wykonywane, chociaż interakcje pomiędzy różnymi substancjami mogą prowadzić do wystąpienia odmiennych efektów toksykologicznych, niż wynikałoby to z pojedynczej aplikacji poszczególnych związków. Niepożądanymi skutkami może być m.in. nasilenie procesów generacji reaktywnych form tlenu (RFT), które wykazują wysoką zdolność do reagowania z mikro- i makromolekułami komórkowymi, czego efektem może być wystąpienie szeregu stanów patologicznych. Badania przeprowadzono na szczurach, którym dimetoat (w postaci preparatu Bi 58 Nowy) oraz winian pyrantelu podawano samodzielnie oraz w kombinacji. W przebiegu cykli badawczych wykonano oznaczenia aktywności i zawartości wybranych elementów bariery antyoksydacyjnej organizmu (tj. SOD, CAT, GPx, GR, GSH i witaminy C), a także innych parametrów biochemicznych, w tym AChE jako wskaźnika narażenia organizmu na pestycydy fosforoorganiczne. U szczurów, którym aplikowano winian pyrantelu nie obserwowano wyraźnych zmian w aktywności analizowanych parametrów. Zastosowanie dimetoatu spowodowało obniżenie aktywności AChE oraz wzrost aktywności CAT, SOD, GPx i GR w stosunku do grupy kontrolnej zwierząt, który utrzymywał się przez cały okres eksperymentu. Podobnie kształtowały się zmiany w aktywności tych enzymów w grupach szczurów narażonych zarówno na dimetoat jak i pyrantel, lecz ich nasilenie było słabsze. W badaniach zaobserwowano również spadek poziomu GSH u szczurów otrzymujących Bi 58 Nowy. Wyniki przeprowadzonych badań upoważniają do stwierdzenia, że dimetoat działa wolnorodnikowo oraz wskazują na występowanie interakcji z pyrantelem. Można także przypuszczać, że nie we wszystkich przypadkach intoksykacji mieszanych, co potwierdzają badania własne, należy oczekiwać nasilenia zmian w analizowanych parametrach bariery antyoksydacyjnej, co wskazuje na złożoność mechanizmów zachodzących w organizmie. Efektem tych badań była 1 praca oryginalna, 2 rozdziały w monografii wieloautorskiej oraz 5 doniesień konferencyjnych.

Prace oryginalne:

1. Barski D., Spodniewska A. 2012. *Activity of selected antioxidative enzymes in rats exposed to dimethoate and pyrantel tartrate*. Pol. J. Vet. Sci., 15: 239-245.

Autorstwo rozdziału we monografii:

1. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wysocki A. 2004. *Badanie łącznego oddziaływania winianu pyrantelu i dimetoatu (preparatu użytkowego Bi-58 Nowy) na aktywność enzymatyczną CAT i SOD u szczura*. Aktualne problemy interakcji ksenobiotyków. Polskie Towarzystwo Toksykologiczne Oddział w Poznaniu, 9-12, nr **ISBN** 83-906367-7-8.
2. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2010. *Aktywność acetylocholinoesterazy (AChE) oraz dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) we krwi szczurów narażonych pojedynczo i w kombinacji na dimetoat i pyrantel*. Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty działania ksenobiotyków. Wydawnictwo Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, 82-87, nr **ISBN** 978-83-7299-668-8.

Doniesienia:

1. **Spodniewska A.**, Zasadowski A., Barski D., Wysocki A. 2003. *Kształtowanie się zmian w stężeniu biopierwiastków i witaminy C u szczurów narażonych na dimetoat i winian pyrantelu*. VII Konferencja Naukowa „Skutki zdrowotne skażenia środowiskowego”. Augustów 2003, 236.
2. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A., Wysocki A. 2004. *Określenie wpływu preparatu Bi – 58 na zawartość witaminy C i aktywność wybranych enzymów antyoksydacyjnych u szczura*. XII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Nauka w praktyce” Warszawa 2004, 161.
3. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wysocki A. 2004. *Badanie łącznego oddziaływania winianu pyrantelu i dimetoatu (preparatu użytkowego Bi-58 Nowy) na aktywność enzymatyczną CAT i SOD u szczura*. VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa pt. „Interakcje ksenobiotyków” Poznań 2004, 27.
4. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2008. *Wpływ preparatu Bi 58 Nowy oraz winianu pyrantelu na zawartość glutationu i aktywność peroksydazy glutationowej oraz reduktazy glutationowej u szczurów*. IX Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Szczyrk 2008. Acta Toxicologica, 16 (supl.), 98.
5. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2010. *Aktywność acetylocholinoesterazy (AChE) oraz dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) we krwi szczurów intoksykowanych dimetoatem (Bi 58 Nowy) oraz winianem pyrantelu*. Konferencja Naukowa „Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty działania ksenobiotyków”, Olsztyn 2010, 109-110.

Kontynuując prace nad współdziałaniem pestycydów i leków oraz ich wpływem na barierę antyoksydacyjną organizmu zwierząt, podjęłam badania dotyczące chloropiryfosu i enrofloksacyny. Chlorypyrifos jest insektycydem fosforoorganicznym powszechnie stosowanym w ochronie roślin i higienie sanitarnej. Enrofloksacyna posiada szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego i jest najczęściej używanym w medycynie weterynaryjnej związkiem z grupy fluorochinolonów. Badania przeprowadzono w 2 etapach. W etapie pierwszym oceniano wpływ enrofloksacyny w dawce 10 mg.kg m.c. przez 3 kolejne dni oraz chloropiryfosu w jednorazowej dawce 0,2 LD₅₀, a w drugim enrofloksacyny w

dawce 5 mg/kg m.c. przez 5 kolejnych dni i chloropiryfosu w dawce 0,04 LD₅₀ (podawanego przez 28 dni) na wybrane wskaźniki biochemiczne oraz antyoksydacyjne u szczurów. Badane związki aplikowane były pojedynczo oraz w kombinacji. Przeprowadzone badania wykazały, że zarówno enrofloksacyna jak i chloropiryfos modyfikują poszczególne elementy bariery antyoksydacyjnej organizmu. Wpływają również na aktywność AChE, ALT i AST. Enrofloksacyna w niewielkim stopniu wpływała na analizowane parametry. Wyłączna aplikacja chloropiryfosu oraz intoksykacja mieszana spowodowały wzrost aktywności ALT, AST, GPx, GR i poziomu malonodialdehydu (MDA). Znaczący spadek odnotowano natomiast w aktywności AChE, CAT i SOD, a także GSH i całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS). Zmiany te były najsilniej wyrażone w ciągu pierwszych 24 godzin po narażeniu i były szczególnie wyraźne w warunkach ekspozycji krótkoterminowej przy zastosowaniu wyższych dawek. Przy jednoczesnym narażeniu na enrofloksacynę i chloropiryfos występuje niewielki efekt synergistyczny. Wyniki przeprowadzonych badań upoważniają do stwierdzenia, że chloropiryfos wykazuje działanie prooksydacyjne, a nasilenie zmian w intoksykacji mieszanej może wskazywać na wystąpienie interakcji z enrofloksacyną. Wykazano również, że w przypadku enrofloksacyny uważanej za lek stosunkowo bezpieczny dla zwierząt, nawet dawki terapeutyczne mogą indukować nieznaczący stres oksydacyjny. Efektem tych badań była 1 praca oryginalna i 8 doniesień konferencyjnych.

Praca oryginalna:

1. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2011. *Activity of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in rat exposed to chlorpyrifos and enrofloxacin*. Pol. J. Vet. Sci., 14(4): 523-529.

Doniesienia:

1. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2008. *Wpływ wybranych insektycydów fosforoorganicznych na aktywność acetylocholinoesterazy we krwi szczurów*. XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Od nauki do praktyki”, Olsztyn 2008, 399-400.
2. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2010. *Aktywność wybranych enzymów antyoksydacyjnych u szczura po podaniu chloropiryfosu i enrofloksacyny*. IX Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Interakcje ksenobiotyków”, Poznań 2010, 14-15.
3. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2010. *Aktywność dysmutazy ponadtlencowej, katalazy i peroksydazy glutationowej po podaniu chloropiryfosu i/lub enrofloksacyny u szczura*. Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego

- Towarzystwa Toksykologicznego „Toksykologia w służbie publicznej”, Jurata 2011, 165.
4. Barski D., **Spodniewska A.**, Giżejewska A. 2012. *Aktywność wybranych enzymów w tkankach szczurów narażonych na chloropiryfos i enrofloksacynę*. XIV Kongres PTNW „Nauka praktyce”, Wrocław 2012, 86.
 5. **Spodniewska A.**, Barski D. 2012. *Wpływ podania chloropiryfosu i enrofloksacyny na zawartość witaminy A i E w wątrobie szczura*. XIV Kongres PTNW „Nauka praktyce”, Wrocław 2012, 111.
 6. **Spodniewska A.**, Barski D., Giżejewska A. 2013. *Wpływ chloropiryfosu i enrofloksacyny na zawartość witamin A i E oraz całkowity status antyoksydacyjny u szczurów*. III Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Postępy w medycynie i farmakoterapii”, Karpacz 2013, 87-88.
 7. Barski D., **Spodniewska A.**, Giżejewska A., Markiewicz W. 2014. *Wpływ enrofloksacyny i/lub chloropiryfosu na wybrane enzymy antyoksydacyjne w organizmie szczura*. Konferencja szkoleniowo-naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego „Człowiek, żywność, środowisko-problemy współczesnej toksykologii”, Olsztyn 2014, 64
 8. **Spodniewska A.**, Barski D., Giżejewska A. 2015. *Oksydacyjne i antyoksydacyjne działanie enrofloksacyny i chloropiryfosu na organizm szczura*. Konferencja szkoleniowo-naukowa „Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty stosowania substancji antropogennych”, Gdańsk-Sobieszewo 2015, 89-91.

Ważnym obszarem moich zainteresowań badawczych były zagadnienia związane ze skażeniem środowiska naturalnego. Większość stwierdzanych zanieczyszczeń (kontaminantów) chemicznych należy do grupy skażeń trudnych lub wręcz niemożliwych do uniknięcia z uwagi na powszechność ich występowania (mają one w większości charakter antropogenny), trwałość oraz zdolność do kumulowania się w ogniwach łańcucha pokarmowego. Do związków tej grupy należą m.in. metale ciężkie i pozostałości pestycydów (w tym węglowodorów chloroorganicznych). W ramach tych badań określano stopień skażenia zwierząt i produktów pochodzenia zwierzęcego w rejonie północno-wschodniej Polski pestycydami chloroorganicznymi (DDT, DDD, DDE i HCH) oraz metalami (Pb, Cd, Hg, Cu i Zn). Dokonano również oceny zagrożeń toksykologicznych wynikających z obecności powyższych związków w tkankach badanych gatunków zwierząt. W badaniach wykorzystano zwierzęta wolnożyjące (sarny, dziki, bobry), zwierzęta hodowlane (bydło, gęsi, indyki, kury) oraz pszczoły i produkty pszczele.

Wykazano, że u pszczoł występuje niewielka zawartość chlorowanych węglowodorów, wyższą stwierdzano w pyłku, a najwyższą w pierzdzie. Śladowe ilości tych pestycydów wykryto w miodzie. Wśród analizowanych pestycydów przeważał DDE (główny metabolit DDT). Znacznie mniejsza była zawartość HCH. Ciekawym wynikiem tych badań

była obserwacja, że u pszczoł z rodzin silnie zarażonych warrozą poziom chlorowanych węglowodorów był niższy niż u pszczoł dotkniętych inwazją w nieznacznym stopniu. Dodatkowo w oparciu o uzyskane wyniki zauważono, że pszczoły opuszczające ul zimą zawierają więcej HCH i DDT w porównaniu z pszczołami z osypu zimowego (przy czym nie wykryto obecności *Varroa destructor*). Można więc przypuszczać, że w odróżnieniu od zwierząt kręgowych, u owadów nawet nieznaczące ilości węglowodorów mogą być przyczyną zaburzeń metabolicznych, a to wydaje się przekładać na opuszczanie przez pszczoły ula zimą. Analizując zawartość metali toksycznych, stwierdzono dosyć wysoki poziom Pb i Cd u pszczoł, zaś niewielki w miodzie.

Badano także zawartość Pb, Cd i Hg w tkankach zwierząt wolnożyjących (saren, dzików i bobrów). Wykazano, że metale te występowały we wszystkich analizowanych próbkach mięśni, wątroby i nerek zwierząt. Były one jednak niższe niż dopuszczalne poziomy tych pierwiastków obowiązujące w Polsce i Unii Europejskiej. Przekroczenie norm stwierdzano jedynie w przypadku Cd w nerkach.

W badaniach monitoringowych prowadzonych pod kątem zawartości metali ciężkich w tkankach zwierząt hodowlanych oraz rybach i grzybach stwierdzono powszechność występowania Pb i Cd tj. pierwiastków o szczególnym ryzyku. Ich stężenia były jednak znacznie niższe niż w innych rejonach Polski (utrzymywały się one na poziomie niskich setnych części mg/kg). Wykazano także, że badane gatunki grzybów tj. pieprznik jadalny (*Canthareus cibarius*) oraz koźlarz babka (*Leccinum scabrum*) są bezpieczne dla zdrowia konsumenta. Nieznaczące przekroczenie średniej zawartości Cd w koźlarzu nie stanowi zagrożenia dla zdrowia ludzi, ze względu na niewielki udział grzybów w diecie. Wyniki tych badań opublikowano w 23 pracach oryginalnych, 3 rozdziałach w monografiach oraz 21 doniesień konferencyjnych.

Prace oryginalne:

1. Zasadowski A., Barski D., Markiewicz K., Zasadowski Z., **Spodniewska A.**, Terlecka A. 1999. *Levels of cadmium contamination of domestic animals (cattle) in the region of Warmia and Masuria*. Pol. J. Environ. Studies, 8: 443-446.
2. Romaniuk K., **Spodniewska A.**, Romaniuk B. 2001. *Zawartość chlorowanych węglowodorów w organizmie pszczoł, miodzie i pierdze*. Biul. Nauk. UWM, 13: 103-106.
3. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wysocki A. 2003. *Polychlorinated biphenyls in fat of wild-boars from different regions of north-eastern Poland*. Pol. J. Food Nutr. Sci., 12/53: 35-38.

4. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wysocki A. 2003. *Zawartość rtęci i kadmu w wątrobie kurcząt brojlerów chowu fermowego z wybranych miejscowości województwa warmińsko-mazurskiego*. Biuletyn Naukowy UWM, 22: 161-165.
5. Romaniuk K., **Spodniewska A.**, Kur B. 2003. *Chlorowane węglowodory w miodzie z województwa warmińsko-mazurskiego*. Med. Weter., 59: 926-929.
6. Romaniuk K., **Spodniewska A.**, Kur B. 2003. *Pozostałości chlorowanych węglowodorów w pierzdze z pasiek województwa warmińsko-mazurskiego*. Med. Weter., 59: 1023-1026.
7. Romaniuk K., **Spodniewska A.**, Kur B. 2004. *DDT i HCH u pszczół z pasiek województwa warmińsko-mazurskiego*. Med. Weter., 60: 1006-1009.
8. Romaniuk K., Witkiewicz W., **Spodniewska A.** 2004. *Pozostałości HCH i DDT w kwiatach lipy w pszczolach, trutniach oraz czerwiu i samicach Varroa destructor*. Med. Weter., 60: 1352-1353.
9. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2005. *Zawartość kadmu, ołowiu i rtęci w wątrobie kurcząt brojlerów z wybranych rejonów województwa warmińsko-mazurskiego*. Bromat. Chem. Toksykol., 38: 377-381.
10. Romaniuk K., **Spodniewska A.**, Witkiewicz W. 2005. *Pozostałości chlorowanych węglowodorów u pszczół lotnych i z osypu zimowego*. Med. Weter., 61: 103-105.
11. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. (2006). *Pozostałości chlorowanych węglowodorów u pszczół w zależności od lokalizacji pasieki*. Med. Weter., 62: 1200-1201.
12. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2007. *Zawartość miedzi, cynku, kadmu i ołowiu w wątrobie gęsi pochodzących z wybranych ferm województwa warmińsko-mazurskiego*. Ochrona środowiska i zasobów naturalnych, 31: 410-413.
13. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. 2007. *Chlorowane węglowodory u pszczół w latach 1996-2005 w wybranej pasiece Puszczy Piskiej*. Med. Weter., 63: 247-249.
14. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. 2007. *Zawartość ołowiu i kadmu w miodzie w wybranych pasiekach województwa warmińsko-mazurskiego*. Med. Weter., 63: 602-603.
15. **Spodniewska A.** 2007. *Zawartość ołowiu i kadmu u pszczół z pasiek województwa warmińsko-mazurskiego*. Med. Weter., 63: 736-737.
16. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. 2008. *Wpływ inwazji Varroa destructor na zawartość chlorowanych węglowodorów u pszczół*. Med. Weter., 64: 359-360.
17. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. 2008. *HCH i DDT u pszczół wypryskujących z ula oraz z kłębu zimowego i osypu*. Med. Weter., 64: 943-944.
18. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. 2008. *Zawartość HCH i DDT u pszczół z osypów zimowych*. Med. Weter., 64: 1260-1262.
19. **Spodniewska A.** 2008. *Wpływ miejsca stacjonowania pasieki na zawartość HCH I DDT u pszczół*. Medycyna Wet., 64: 1338-1339.
20. **Spodniewska A.** 2008. *Wpływ pyłku kwiatowego na poziom HCH I DDT u pszczół z rodzin zarażonych Varroa destructor*. Med. Weter., 64: 1434-1435.
21. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2009. *Zawartość kadmu i ołowiu w wybranych gatunkach grzybów pochodzących z województwa warmińsko-mazurskiego*. Ochrona środowiska i zasobów naturalnych, 41: 135-142.
22. **Spodniewska A.**, Sokół R. 2009. *HCH and DDT concentrations in bees, honey and bee bread in apiaries from Warmia and Mazury region with a variety of different nectar*. Ann. Warsaw Univ. of Life Sci. SGGW, Anim. Sci., 46: 121-124.

23. **Spodniewska A.**, Barski D. 2013. *Concentration of some metals in the muscle tissue of fish from selected lakes of Warmia and Mazury region (Poland)*. Acta Vet. Brno, 82: 67-71.

Autorstwo rozdziału w monografii:

1. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wysocki A. 2003. *Zawartość miedzi, cynku i ołowiu w wątrobie kurcząt brojlerów z wybranych rejonów województwa warmińsko-mazurskiego*. Obieg pierwiastków w przyrodzie. Monografia tom II Instytut Ochrony Środowiska, 349-356, nr ISBN 83-85805-90-7.
2. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.** 2005. *Zawartość kadmu oraz rtęci w wątrobie kurcząt i indyków z wybranych ferm województwa warmińsko-mazurskiego*. Obieg pierwiastków w przyrodzie. Monografia tom III. Instytut Ochrony Środowiska, 425-431, nr ISBN 83-60312-05-2.
3. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2010. *Zawartość wybranych metali toksycznych w tkance mięśniowej karpia (*Ciprinus carpio* L.) pochodzących z wybranych zbiorników województwa warmińsko-mazurskiego*. Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty działania ksenobiotyków. Wydawnictwo Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, 101-106, nr ISBN 978-83-7299-668-8.

Doniesienia:

1. Zasadowski A., Barski D., Markiewicz K., Zasadowski Z., **Spodniewska A.**, Terlecka A. 1999. *Poziom kadmu w tkankach bydła z regionu warmińsko-mazurskiego*. W: Materiały Sympozjum „Jakość zdrowotna żywności i żywienia”. Białystok 1999, 96.
2. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wysocki A. 2002. *Polichlorowane bifenyly w tłuszczu dzików pochodzących z różnych rejonów północno-wschodniej Polski*. IX Konferencja Naukowo-Promocyjnej „Lepsza Żywność”. Olsztyn 2002. Biul. Nauk. UWM 16: 31-33.
3. Zasadowski A., Wyszynska A., **Spodniewska A.**, Wysocki A., Barski D. 2003. *Badanie zawartości ołowiu, kadmu i polichlorowanych bifenyli w tkankach zwierząt łownych (sarna, dzik) z wybranych rejonów województwa podlaskiego*. VII Konferencja Naukowa „Skutki zdrowotne skażenia środowiskowego”. Augustów 2003, 81.
4. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.**, Wysocki A. 2003. *Zawartość miedzi, cynku i ołowiu w wątrobie kurcząt brojlerów z wybranych rejonów województwa warmińsko-mazurskiego*. V Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Techniczna „Obieg pierwiastków w przyrodzie: bioakumulacja – toksyczność – przeciwdziałanie”. Warszawa 2003, 38-39.
5. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.** 2004. *Zawartość rtęci w wątrobie kurcząt brojlerów i indyków z wybranych ferm regionu warmińsko-mazurskiego*. XII Kongres PTNW „Nauka w praktyce”. Warszawa 2004, 583.
6. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.** 2005. *Concentration of cadmium and mercury in the liver of chicken and turkeys from selected farms of Warmia and Mazury province*. VI International Scientific – Technical Conference „Element cycling in the environment: bioaccumulation – toxicity – counteraction. European integration”, Warszawa 2005, 57

7. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. 2006. *Concentration of lead and cadmium in bees and bee bread*. Second European Conference of Apidology "EurBee", Prague 2006, 90.
8. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2007. *Concentration of selected heavy metals in the liver of geese from Warmia and Mazury region*. VII International Scientific – Technical Conference. „Element cycling in the environment: bioaccumulation – toxicity – counteraction”, Warszawa 2007, 48-49.
9. Zasadowski A., Barski D., **Spodniewska A.** 2007. *Pierwiastki toksyczne w wątrobie kurcząt brojlerów i indyków pochodzących z wybranych rejonów województwa warmińsko-mazurskiego*. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego pt. „Farmacja XXI wieku – wyzwania i nadzieje”, Katowice 2007, 676-677.
10. **Spodniewska A.**, Romaniuk K. 2008. *Zawartość chlorowanych węglowodorów u pszczoł z osypu zimowego*. XLV Naukowa Konferencja Pszczelarska, Puławy 2008, 87-89.
11. **Spodniewska A.** 2008. *Wpływ zmiany miejsca pasieki na zawartość HCH i DDT u pszczoł*. W: XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Od nauki do praktyki”, Olsztyn 2008, 401.
12. Barski D., **Spodniewska A.**, Zasadowski A. 2008. *Zawartość kadmu i ołowiu w wątrobie gęsi i indyków pochodzących z wybranych ferm województwa warmińsko-mazurskiego*. XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Od nauki do praktyki”, Olsztyn 2008, 400-401.
13. Zasadowski A., **Spodniewska A.**, Barski D. 2008. *Zawartość metali ciężkich w grzybach pochodzących z wybranych rejonów województwa warmińsko-mazurskiego*. W: IX Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Szczyrk 2008, 74-75.
14. **Spodniewska A.**, Sokół R. 2009. *Chlorowane węglowodory u pszczoł oblatujących wczesnowiosenne pożytki*. XLVI Naukowa Konferencja Pszczelarska. Puławy 2009, 71-72.
15. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2009. *Concentration of cadmium and lead in chosen species of mushrooms from Warmia and Mazury region*. VIII International Scientific – Technical Conference „Element cycling in the environment: bioaccumulation – toxicity – prevention”, Warszawa 2009, 44.
16. **Spodniewska A.**, Sokół R. 2010. *Zależność poziomu HCH i DDT od ilości pyłku w jelicie pszczoły*. XLVII Naukowa Konferencja Pszczelarska. Puławy 2010, 71-72.
17. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2010. *Zawartość kadmu, ołowiu i rtęci w tkance mięśniowej karpia (*Ciprinus carpio L.*) pochodzących z wybranych akwenów regionu warmińsko-mazurskiego*. Konferencja naukowa „Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty działania ksenobiotyków”, Olsztyn 2010, 82-83.
18. **Spodniewska A.**, Barski D., Zasadowski A. 2010. *Zawartość niektórych metali w tkance mięśniowej ryb z wybranych jezior województwa warmińsko-mazurskiego*. Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego „Toksykologia w służbie publicznej”, Jurata 2011, 123.
19. Giżejewska A., **Spodniewska A.**, Barski D. 2012. *Selected toxic metals in muscles of European Beaver (*Castor fiber*)*. XI Symposium of the series “Trace elements in the environment”, Olsztyn 2012, 24-25.
20. Giżejewska A., **Spodniewska A.**, Barski D. 2012. *Selected toxic metals in the European Beaver (*Castor fiber*) tissues in north-eastern Poland*. W: 6th International Beaver Symposium, Ivanič-Grad, Croatia 2012, 17.

21. Giżejewska A., **Spodniewska A.**, Barski D. 2013. *Selected heavy metals in the liver and kidneys of European Beaver from north-eastern Poland*. 31st IUGB Congress, Brussels, Belgium 2013, 100.

Wspólnie z Katedrą Parazytologii i Chorób Inwazyjnych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie brałam czynny udział w badaniach nad występowaniem stresu oksydacyjnego u kur niosek zarażonych ptaszyńcem ptasim (*Dermanyssus gallinae*). Inwazje pasożytnicze, w tym ptaszyńca kurzego, są poważnym problemem w hodowli drobiu. Przy masowej i długotrwałej inwazji dochodzi do niepokoju ptaków, silnej anemii, a także wystąpienia stresu somatycznego. Niespecyficzną reakcją skierowaną przeciwko pasożytom może być także generacja wolnych rodników i powstanie stresu oksydacyjnego. Badania prowadzono na kurach nioskach rasy Hy-Line Brown pochodzących z chowu baterijno-klatkowego i zainfekowanego przez *Dermanyssus gallinae* w sposób naturalny. Jako wskaźniki stresu oksydacyjnego wybrano podstawowe enzymy bariery antyoksydacyjnej tj. SOD, CAT i GPx. Dodatkowo oznaczono w wątrobie stężenie wybranych metali przejściowych: Fe, Cu i Zn, które z jednej strony uważane są za pierwiastki mające duży udział w tworzeniu wolnych rodników, z drugiej zaś (z powodu ich zdolności do przyjmowania lub oddawania elektronów), posiadają potencjalne właściwości antyoksydacyjne, dlatego też są ważnym elementem wielu enzymów i białek o charakterze antyoksydacyjnym. Na podstawie tych badań wykazano, że długotrwałe narażenie kur niosek na inwazję *D. gallinae* powoduje istotne zmiany w aktywności SOD, CAT i GPx w porównaniu do ptaków wolnych od tego pasożyta. Stwierdzono wzrost aktywności SOD i GPx we krwi oraz spadek aktywności CAT. Zmiany w aktywności analizowanych enzymów wydają się być reakcją obronną organizmu przeciwko działaniu wolnych rodników, których generacja może być niespecyficzną reakcją ustroju skierowaną przeciwko *D. gallinae*. Inwazja ptaszyńca spowodowała także istotny spadek zawartości Fe, Cu i Zn w wątrobie. Niski poziom tych metali może wskazywać zarówno na anemię, stan zapalny oraz obniżenie odporności spowodowane obecnością pasożyta, ale także mieć ścisły związek (pośredni lub bezpośredni) ze statusem oksydacyjnym zarażonych ptaków i być wynikiem wykorzystania ich do neutralizowania nadmiernej generacji reaktywnych form tlenu (ROS) występującej podczas inwazji. Efektem tych badań były 2 prace oryginalne i jedno doniesienie konferencyjne.

Prace oryginalne:

1. Sokół R., Barski D., **Spodniewska A.** 2008. *Activity of selected antioxidant enzymes in layer hens non-infected and infected with Dermanyssus gallinae.* Bull. Vet. Inst. Pulawy, 52: 67-70.
2. **Spodniewska A.**, Barski D., Sokół R. 2012. *Concentration of selected transition metals in layer hens non-infested and infested with Dermanyssus gallinae.* Acta Vet. Brno, 81: 307-311.

Doniesienie:

1. **Spodniewska A.**, Barski D., Sokół R. 2008. *Zawartość miedzi, manganu, cynku i żelaza u kur niosek wolnych i zarażonych Dermanyssus gallinae.* XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Od nauki do praktyki”, Olsztyn 2008, 402.

W ramach współpracy z Katedrą Parazytologii i Chorób Inwazyjnych brałam też udział w badaniach dotyczących wpływu podawania tzw. „efektywnych mikroorganizmów - EM” na organizm ptaków hodowlanych (kur). Efektywne mikroorganizmy (EM) u zwierząt stosowane są od niedawna. W literaturze sugeruje się, że mogą one regulować skład flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, wspomagać wykorzystanie paszy, przyspieszając tym samym wzrost i rozwój zwierząt, zapobiegać infekcjom jelitowym, przyspieszać rekonwalescencję po przebytych chorobach oraz wspomagać odpowiedź immunologiczną. W omawianych badaniach oceniano wpływ EM na wybrane parametry hematologiczne i biochemiczne u 36 dniowych kur niosek. Ptaki przez kolejne 14 dni otrzymywały do picia wodę, w której rozpuszczono Efektywne Mikroorganizmy (5% roztwór preparatu EM, w skład którego wchodziły bakterie kwasu mlekowego, bakterie fotosyntetyzujące, drożdże, grzyby promieniowce (*Actinomycetaceae*), grzyby pleśniowe (*Lactobacillus plantarum*, *Propibacterium freudenreichii*, *Candida utilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodopseudomonas sphaeroides*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus fecalis*, *Streptomyces albus albus*, *Aspergillus oryzae*, *Mucor hiemalis*). Po podaniu kurom EM nie zaobserwowano wyraźnych różnic w masie ciała pomiędzy ptakami otrzymującymi EM a kontrolnymi, jak również istotnych zmian w wybranych wskaźnikach hematologicznych i biochemicznych. Wyraźny wzrost w porównaniu z grupą kontrolną ptaków stwierdzono jedynie w liczbie płytek krwi, poziomie albumin, zawartości cholesterolu całkowitego oraz aktywności LDH, natomiast spadek w aktywności ALT. Pozostałe parametry w obydwu analizowanych grupach kur były zbliżone i mieściły się w granicach tzw. norm fizjologicznych dla ptaków w tym wieku. W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań wydaje się, że „efektywne mikroorganizmy” (EM) nie stymulują organizmu zwierząt do zwiększonej przemiany materii

oraz nie wpływają na wskaźniki hematologiczne i biochemiczne. Wyniki badań opublikowano w pracy oryginalnej.

Praca oryginalna:

1. Sokół R., Michalczyk M., **Spodniewska A.**, Barski D. 2009. The influence of administering „effective microorganisms” to pullets on chosen haematological and biochemical blood indexes. *Pol. J. Vet. Sci.*, 12: 519-522.

W trakcie pracy uczestniczyłam także w innych badaniach Katedry Farmakologii i Toksykologii, których tematyka dotyczyła farmakokinetyki leków weterynaryjnych oraz roli prostaglandyny E₂ i jej receptorów w regulacji ekspresji CD25 (łańcucha α receptora dla IL-2) na limfocytach T bydła. Wyniki tych badań przedstawiono w 2 pracach oryginalnych i 1 doniesieniu.

Prace oryginalne:

1. Ziółkowski H., Jaroszewski J.J., Maślanka T., Grabowski T., Katolik K., Pawęska J., Siemianowska M., Jasiocka A., Markiewicz W., **Spodniewska A.** 2014. *Influence of oral co-administration of a preparation containing calcium and magnesium and food on enrofloxacin pharmacokinetics.* *Res. Vet. Sci.*, 97: 99-104.
2. Maślanka T., **Spodniewska A.**, Barski D., Jasiocka A., Zuśka-Prot M., Ziółkowski H., Markiewicz W., Jaroszewski J.J. 2014. *Prostaglandin E₂ down-regulates the expression of CD25 on bovine T cells, and this effect is mediated through the EP4 receptor.* *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 160, 192-200.

Doniesienie:

1. Maślanka T., **Spodniewska A.**, Barski D., Jasiocka A., Zuśka-Prot M., Ziółkowski H., Markiewicz W., Jaroszewski J.J. 2014. *Prostaglandyna E₂ upośledza ekspresję łańcucha α receptora dla interleukiny 2 na limfocytach T bydła, a efekt ten jest wywierany za pośrednictwem receptora EP4.* IX Konferencja naukowa „Biologia medyczna - dyscyplina wielu dziedzin”, Jurata 2014, 44.

Jestem również współautorem pozycji pt. „*Toksykologia weterynaryjna – wybrane zagadnienia*”. ISBN 978-83-63503-16-1, Wydawnictwo Druk-24h.com.pl, Białystok 2014. Podręcznik został przygotowany i wydany w ramach projektu pt. „*Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie*” współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, realizowanego przez Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie. Publikacja została wydana w otwartym dostępie; jest dostępna w wersji elektronicznej na stronie Warmińsko-Mazurskiego Portalu Weterynaryjnego: <http://pl.wet.uwm.edu.pl/wiedza-ogolna/artukul/toksykologia-weterynaryjna-wybrane->

zagadnienia/. Opracowanie to jest przeznaczone dla studentów kierunku „weterynaria”, ma charakter dydaktyczny i stanowi materiał pomocniczy do zajęć z toksykologii weterynaryjnej. Pozycja ta stanowi pierwsze od wielu lat kompleksowe opracowanie dotyczące najważniejszych zagadnień związanych z toksykologią weterynaryjną. W części ogólnej przedstawiono podstawowe pojęcia z zakresu toksykologii, a także losy trucizn, począwszy od etapu ich wchłaniania poprzez rozmieszczenie, transport, wiązanie z białkami, kumulację, biotransformację i wydalanie. Zwrócono również uwagę na tok postępowania ze zwierzętami podejrzanymi o zatrucie, co ma duże znaczenie dla właściwego rozpoznania zatrucia i podjęcia odpowiedniego postępowania leczniczego. W części szczegółowej omówiono wybrane substancje toksyczne, uwzględniając przyczyny zatrucia, mechanizm toksycznego działania, objawy kliniczne, zmiany anatomopatologiczne, rozpoznanie zatrucia i postępowanie lecznicze. Jestem autorem następujących rozdziałów: Diagnostyka zatruc; Toksykometria; Leczenie zatruc; Zatrucia wybranymi związkami nieorganicznymi; Zatrucia wybranymi związkami organicznymi; Zatrucia roślinne (trucizny roślinne); Zatrucia grzybami niższymi (mikotosozy).

6. Podsumowanie dorobku publikacyjnego

6.1. Prace opublikowane przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Rodzaj publikacji	Liczba publikacji	Punktacja MNiSW*	IF
Oryginalne prace twórcze	7	27	0,223
Artykuły przeglądowe	1		-
Autorstwo rozdziału w monografii	-	-	-
Doniesienia konferencyjne	20	-	-
Łącznie	28	27	0,223

6.2. Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (po wyłączeniu oryginalnych prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego)

Rodzaj publikacji	Liczba publikacji	Punktacja MNiSW*	IF
Oryginalne prace twórcze	35	417	10,782
Artykuły przeglądowe	2	4	-
Autorstwo rozdziału w monografii	5	18	-
Doniesienia konferencyjne	50	20	-
Łącznie	89	459	10,782

6.3. Publikacje ogółem (włącznie ze stanowiącymi podstawę osiągnięcia naukowego)

Rodzaj publikacji	Liczba publikacji	Punktacja MNiSW*	IF
Oryginalne prace twórcze	45	485	13,484
Artykuły przeglądowe	3	4	-
Autorstwo rozdziału w monografii	5	18	-
Doniesienia konferencyjne	70	20	-
Łącznie	123	527	13,484

* Punktacja MNiSW zgodna z rokiem publikacji: punktację podano według komunikatu MNiSW obowiązującego dla danego roku/lat.

6.4. Pozostałe dane bibliograficzne

1. Liczba cytowań:
 - 61 - według bazy Web of Science Core Collection,
 - 82 - według bazy danych Scopus (Elsevier).
2. Indeks Hirscha
 - 4 - według bazy Web of Science Core Collection,
 - 5 - według bazy Scopus.
3. Sumaryczny Impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR): IF = 13,484 (z czego prace stanowiące osiągnięcie naukowe IF = 2,479).

7. Udział w konferencjach naukowych krajowych i międzynarodowych

W moim dorobku naukowym znajduje się 70 doniesień konferencyjnych, z czego w 23 przypadkach jestem ich pierwszym autorem. Doniesienia te były prezentowane na 54 konferencjach krajowych i międzynarodowych. Szczegółowe dane na ich temat znajdują się w Załączniku nr 3 dołączonym do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego. W 22 konferencjach uczestniczyłam czynnie (obecność na konferencji wraz z prezentacją wyników w formie plakatowej lub wystąpienia ustnego); należą tutaj:

- Konferencja szkoleniowo-naukowa „*Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty stosowania substancji antropogennych*”, Gdańsk-Sobieszewo 2015.
- Konferencja szkoleniowo-naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego pt. „*Człowiek, żywność, środowisko - problemy współczesnej toksykologii*”, Olsztyn 2014.
- III Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „*Postępy w medycynie i farmakoterapii*”, Karpacz 2013.
- XIV Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „*Nauka praktyce*”, Wrocław 2012.
- II Konferencja Naukowa „*Farmakologiczne i środowiskowe aspekty racjonalnej terapii*”, Krynica Górská 2012.
- Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego „*Toksykologia w służbie publicznej*”, Jurata 2011.

-
- Konferencja naukowa pt. „Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty działania ksenobiotyków”, Olsztyn 2010.
 - IX Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Interakcje ksenobiotyków”, Poznań 2010.
 - VIII International Scientific – Technical Conference „Element cycling in the environment: bioaccumulation – toxicity – prevention”, Warszawa 2009.
 - XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Od nauki do praktyki”, Olsztyn 2008.
 - IX Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Szczyrk 2008.
 - VII International Scientific – Technical Conference. „Element cycling in the environment: bioaccumulation – toxicity – counteraction”, Warszawa 2007.
 - Second European Conference of Apidology “EurBee”, Prague 2006.
 - 42nd Congress of the European Societies of Toxicology “Eurotox”, Kraków 2005.
 - XII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Nauka praktyce”, Warszawa 2004.
 - VII Konferencja Naukowa „Skutki zdrowotne skażenia środowiskowego”, Augustów 2003.
 - IX Konferencja Naukowo-Promocyjnej „Lepsza Żywność”, Olsztyn 2002.
 - XXXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Toruń 2001.
 - VII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Międzyzdroje 1999.
 - Konferencja Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego i Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego „Metale i metaloidy – aspekty farmakologiczne, toksykologiczne i środowiskowe”, Białowieża 1996.
 - IX Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych, Olsztyn 1992.
 - II Konferencja Naukowa „Toksykologia środowiska”, Białowieża 1991.

8. Udział w projektach badawczych

8.1. Projekty badawcze prowadzone w ramach działalności statutowej:

- Temat statutowy nr 04090-802 pt. „Analiza skutków wzajemnego oddziaływania kadmu i wybranych pestycydów na zwierzęta przy różnych sposobach intoksykacji” – wykonawca,

- Temat statutowy nr 0533-0803 pt. „*Badania nad interakcją wybranych pestycydów i leków w organizmie zwierząt*” - wykonawca,
- Temat statutowy nr 0533-0806 pt. „*Badania właściwości oksydacyjnych ksenobiotyków*” - wykonawca; od 2011 roku - kierownik.

8.2. Projekty badawcze prowadzone w ramach badań własnych

- Temat własny nr 0517-203 pt. „*Substancje toksyczne w tkankach zwierząt i produktach spożywczych pochodzących z północno-wschodniej Polski*” - wykonawca,
- Temat własny nr 0533-0204 pt. „*Ksenobiotyki w środowisku i ocena zagrożeń*” - wykonawca.

8.3. Projekty badawcze KBN i NCN

- KBN (3 P05D 033 24): „*Interakcje między dimetoatem i pyrantelem oraz ich wpływ na aktywność biotransformacyjną wątroby*” - wykonawca.

9. Nagrody/wyróżnienia w obszarze działalności naukowej

- Wyróżnienie Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych za rok 2004 (za współautorstwo prac dotyczących pozostałości HCH, DDT i chlorowanych węglowodorów u pszczół, czerwiu, trutni pierdzde i miodzie woj. warmińsko-mazurskiego, opublikowanych w „*Medycynie Weterynaryjnej*” 8,9,11,12 – 2004 roku), Warszawa 2005.
- Nagroda Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za działalność naukową, Olsztyn 2007.
- Nagroda Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za działalność naukowo-badawczą, Olsztyn 2008.

10. Nagrody/wyróżnienia w obszarze innej niż naukowa działalności

- Nagroda Zespołowa II^o Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za osiągnięcia w dziedzinie organizacyjnej, Olsztyn 2002.

11. Działalność dydaktyczna i osiągnięcia w tym obszarze

11.1. Zajęcia dydaktyczne ze studentami kierunku „weterynaria” na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie:

- Od roku 1990 do chwili obecnej prowadzę ćwiczenia z przedmiotu „Toksykologia weterynaryjna”.
- W latach 2003-2010 prowadziłam wykłady z przedmiotu „Ochrona radiologiczna” dla studentów IV roku.
- W latach 2007-2011 prowadziłam część ćwiczeń i wykładów z przedmiotu „Ochrona środowiska” dla studentów I roku.
- W roku 2003 prowadziłam wykłady z zatruc bydła w ramach Studium Specjalizacyjnego Chorób Bydła.

11.2. Inne zajęcia dydaktyczne

- W latach 2003-2008 prowadziłam część ćwiczeń i wykładów z przedmiotu „Farmakologia” dla studentów kierunku Pielęgniarstwo Wydziału Biologii (obecnie Wydział Nauk Medycznych) UWM w Olsztynie.
- W latach 2007-2009 ćwiczenia z przedmiotu „Ochrona środowiska” oraz „Środowiskowe zagrożenia zdrowia zwierząt” dla studentów V roku Wydziału Biologii (kierunek Biotechnologia), UWM w Olsztynie.

12. Działalność organizacyjna, członkostwo w towarzystwach naukowych i inne

12.1. Działalność organizacyjna na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie:

- Jestem członkiem Rady Wydziału Medycyny Weterynaryjnej (jako przedstawiciel ZNP),
- Jestem członkiem Wydziałowej Komisji ds. Oceny Nauczycieli Akademickich (jako przedstawiciel ZNP).

12.2. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych:

- Polskiego Towarzystwo Nauk Weterynaryjnych (od roku 2007 członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Olsztyńskiego PTNW),

- Polskiego Towarzystwo Toksykologiczne (od roku 2008 sekretarz Oddziału Warmińsko-Mazurskiego PTToks; od roku 2014 członek Komisji Rewizyjnej w Zarządzie Głównym PTToks.),
- Związek Nauczycielstwa Polskiego (od roku 2006 Przewodnicząca Rady oddziałowej na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie).

13. Udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych:

- XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „*Od nauki do praktyki*”, Olsztyn 2008 (sekretarz),
- Konferencja Naukowej „*Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty działania ksenobiotyków*”, Olsztyn 2010 (członek),
- Konferencja szkoleniowo-naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego „*Człowiek, żywność, środowisko - problemy współczesnej toksykologii*”, Olsztyn 2014 (członek),
- Konferencja szkoleniowo-naukowa „*Farmakologiczne i toksykologiczne aspekty stosowania substancji antropogennych*”, Gdańsk-Sobieszewo 2015 (członek).

14. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych i akademickich

W 1991 roku odbyłam dwutygodniowy staż w Pracowni Spektrofotometrii Absorpcji Atomowej, Centralnego Laboratorium Usługowo-Badawczego, Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie.

15. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

15.1. Veterinarni Medicina (punktacja MNiSW: 20; IF: 0,639):

- 2015: recenzja pracy pt. „Enzootic ataxia associated with copper deficiency in a farmed red deer: a case report”,
- 2014: recenzja pracy pt. “Fish kill caused by aluminium and iron contamination in a natural pond used for fish rearing”,
- 2014: recenzja pracy pt. “Massive death of wild boars caused by ethylene glycol”.

15.2. Acta Veterinaria Brno (punktacja MNiSW: 20; IF: 0,469):

- 2014: recenzja pracy pt. "Oxidative stress and liver damage in birds exposed to diclofenac and lead".

15.3. Ecotoxicology and Environmental Safety (punktacja MNiSW: 30; IF: 2.762):

- 2014: recenzja pracy pt. "Oxidative stress biomarkers in fish from a long-term mercury-contaminated reservoir".

15.4. Neuroendocrinology Letters (punktacja MNiSW: 15; IF: 0,799):

- 2013: recenzja pracy pt. "Biochemical markers for the assessment of pollution of selected small streams in the Czech Republic",

15.5. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy (punktacja MNiSW: 15; IF: 0,357):

- 2013: recenzja pracy pt. "Chlorinated hydrocarbons residues in milk fat of selected farm animals from the north-eastern part of Poland".

Anna Spodniewska

16.09.2015