

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr inż. Eweliny Polak
pt.: „Stężenie cytokin i adipokin a styl życia, skład masy ciała, spoczynkowa
przemiana materii u osób otyłych”

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Tabarkiewicz

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska została wykonana pod kierownictwem naukowym Pana prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacka Tabarkiewicza w Przyrodniczo-Medycznym Centrum Badań Innowacyjnych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Rozprawa dotyczy największego problemu epidemiologicznego współczesnej medycyny - otyłości.

Tkanka tłuszczowa stanowi nie tylko rezerwuuar energetyczny, ale jest aktywnym metabolicznie narządem, który uwalnia do krwiobiegu wiele biologicznie czynnych cząsteczek, zwanych adipokinami. Niektóre z nich mogą odgrywać rolę w indukowaniu korzystnych procesów metabolicznych w organizmie, część natomiast może być bezpośrednio zaangażowana w rozwój związanych z otyłością powikłań, takich jak oporność na insulinę, cukrzyca typu 2 i miażdżyca. U osób otyłych często występują także choroby układu kostnego, choroby nerek, choroby układu krążenia, a także zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju chorób nowotworowych. Zaburzenia w wytwarzaniu adipokin modulują odpowiedź immunologiczną. Przypisuje się im ważną rolę w rozwoju stanu zapalnego. U osób otyłych charakter zapalenia przewlekłego charakteryzujemy jako zapalenie niskiego stopnia. Oznacza to, że jego intensywność nie jest duża, jednak przez swoją stałą obecność powoli uszkadza organizm. Problem otyłości rozważa się zazwyczaj pod kątem estetycznym a znaczna część społeczeństwa nie jest świadoma zagrożeń. Dlatego podjęcie tematu badawczego zakończonego rozprawą doktorską pt. „Stężenie cytokin i adipokin a styl życia, skład masy ciała, spoczynkowa przemiana materii u osób otyłych” jest jak najbardziej zasadne i zasługuje na uznanie. Szeroki temat pracy stanowił z pewnością duże wyzwanie dla Doktorantki.

Ocena poprawności struktury rozprawy

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 207 stron maszynopisu i ma układ typowy dla prac eksperymentalnych. Rozprawa rozpoczyna się wykazem używanych

skrótów, po którym następuje obszerny *Wstęp*, który wprowadza czytelnika w zakres badań opisanych w rozprawie. Po *Wstępie* Doktorantka zamieściła *Cel pracy*, opis *Materiałów i Metod*, *Wyniki*, *Dyskusję*, *Wnioski*, *Streszczenia* w języku polskim i angielskim oraz *Bibliografię*. Praca zawiera także *Spis Tabel*, *Spis Rycin*, *Spis Wykresów* oraz *Aneks* zawierający informację dla pacjenta, świadomą zgodę na udział w badaniu, autorską ankietę sposobu żywienia i stylu życia oraz dziennik żywienia. Zachowano proporcje pomiędzy poszczególnymi rozdziałami pracy. W rozprawie podano informację o zgodzie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego na przeprowadzenie badań.

Ocena merytoryczna rozprawy

W liczącym 32 strony *Wstępie* przedstawiono informacje wprowadzające czytelnika w zagadnienia, potrzebne do zrozumienia założeń pracy oraz przeprowadzonych badań. Autorka rozprawy opisała aktualną sytuację epidemiczną otyłości na świecie i w Polsce oraz przyczyny powstawania otyłości. Zagadnienia te zostały omówione krótko, ale w sposób optymalny. W kolejnych częściach *Wstępu* Doktorantka przedstawiła konsekwencje zdrowotne otyłości. Zwróciła uwagę, że otyłość związana jest z przewlekłym stanem zapalnym i zmianami w odpowiedzi immunologicznej. Jak słusznie zauważa tkanka tłuszczowa wydziela cytokiny prozapalne, takie jak interleukina-6 i TNF- α , potencjalnie wywołujące ogólnoustrojowy stan zapalny niskiego stopnia u osób z nadmiarem tkanki tłuszczowej. Doktorantka zaznaczyła, że otyłości towarzyszą także zmiany w ilości i aktywności komórek układu immunologicznego. Występuje m.in. wyższa penetracja tkanki tłuszczowej przez makrofagi spolaryzowane w kierunku fenotypu zapalnego M1, produkującego cytokiny prozapalne. W kolejnej części *Wstępu* Autorka dokonała przeglądu literatury na temat wpływu składników pokarmowych na stan zapalny. Wskazuje na związek pomiędzy konsumpcją określonych składników pokarmowych a nasileniem bądź łagodzeniem procesów zapalnych. *Wstęp* kończą podrozdziały w których zasygnalizowano problem wpływu stylu życia na stan zapalny związany z otyłością, związek między przewlekłym zapaleniem o niskim nasileniu a ilością, rozmieszczeniem i rodzajem tkanki tłuszczowej oraz zmiany w spoczynkowej przemianie materii pod wpływem stanu zapalnego.

Należy podkreślić, że Doktorantka we *Wstępie* bardzo swobodnie porusza się w prezentowanych zagadnieniach, sprawnie przechodzi do omówienia poszczególnych tematów i przystępnie prezentuje dane z piśmiennictwa. Autorka rozprawy dołożyła starań, żeby wzbogacić tekst *Wstępu* zestawieniami tabelarycznymi i rycinami, pomocnymi w zrozumieniu treści. Przygotowanie *Wstępu* wymagało od Doktorantki kompleksowego spojrzenia na aktualny stan wiedzy dotyczący tematyki, którą się zajmuje. Co ważne, *Wstęp*, mimo że jest dość obszerny, nie jest pracą przeglądową na temat otyłości, ale stanowi wyselekcjonowany zbiór potrzebnych informacji.

Do tego rozdziału mam ogólną uwagę: każdy rysunek lub tabela powinny posiadać odwołanie w tekście, a jeśli go nie ma obiekt uważa się za niepotrzebny. We *Wstępie* Doktorantka nie odwołuje się do ryciny 3 oraz tabel 1 i 3. Celowe byłoby również rozbudowanie legendy umieszczonej pod ryciną 3 tak aby zawierała zwięzłe, ale opisowe wyjaśnienie jej zawartości.

Do tej części rozprawy nie mam (poza tą drobną) więcej uwag krytycznych.

Cel pracy to kolejny rozdział pracy. Został logicznie wyprowadzony ze Wstępu. Istota badania, przedstawiona w rozprawie doktorskiej mgr Eweliny Polak to analiza wpływu poszczególnych grup żywności, składników odżywczych, zwyczajów żywieniowych, aktywności fizycznej, ilości tkanki tłuszczowej i jej rozmieszczenia na poziom mediatorów związanych ze stanem zapalnym (IL-1, IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-21, IL-22, IL-23 oraz TNF- α i IFN- γ) i otyłością (greliny, adiponektyny, rezystyny, leptyny, glukozy, glukagonu, insuliny) oraz spoczynkową przemianą materii.

Materiał i Metody opisane zostały w przeważającej większości dokładnie, z dbałością o detale. Rozdział zawiera szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki grupy badanej oraz zastosowanych metod badawczych. Układ tego rozdziału jest typowy i przejrzysty. Autorka rozprawy precyzyjnie przedstawia kryteria włączenia do badania i wykluczenia z analizy, wskazuje miejsce rekrutacji pacjentów oraz sposób i miejsce przeprowadzenia założonych badań. Dołożyła starań, żeby ten rozdział wzbogacić dokładnymi zestawieniami tabelarycznymi. Pragnę również podkreślić, że istotny element metodyki, jakim jest opracowana przez autorkę ankieta, zamieszczona w pracy jako załącznik, jest przykładem bardzo dobrego narzędzia badawczego. Dokonując oceny konstrukcji ankiety, należy stwierdzić, że została zbudowana w sposób prawidłowy i zawiera tylko te pytania, które są istotne z punktu widzenia realizacji założonych celów.

W tej części recenzji pragnę jednak zwrócić uwagę, że w rozdziale *Materiał i Metody* niektóre informacje, jak. np. rodzaj zastosowanej wirówki i miejsce jej produkcji nie mają praktycznego znaczenia dla jakości doświadczeń i moim zdaniem mogłyby zostać pominięte. Z drugiej strony przy opisie zestawów wykorzystanych do analizy stężeń adipokin i cytokin prozapalnych zabrakło informacji o czułości zastosowanych testów. W jaki sposób przeprowadzono odczyt? Jaki rodzaj analizatora wykorzystano? Jaki rodzaj oprogramowania zastosowano do pozyskiwania danych?

Wyniki opisane są na 64 stronach i przedstawione na 27 wykresach, 64 tabelach i 1 rycinie. Założone przez autorkę cele zostały zrealizowane. Przedstawione rezultaty pracy odnoszą się zarówno do badanych parametrów antropometrycznych, jak i także do analizy odpowiedzi ankietowanych. Przeprowadzenie tak obszernej analizy wymagało dużej skrupulatności i nakładu pracy.

Pani mgr Ewelina Polak wykazała m.in., że masa ciała i jej skład wpływa na poziom ocenianych adipokin i cytokin. Poziom adipokin był modulowany przez składniki zawarte w spożywanej żywności. Składniki odżywcze miały również znaczący wpływ na stężenie cytokin w surowicy. Autorka wykazała również, że częstotliwość spożywania poszczególnych grup żywności modulowała odpowiedź immunologiczną wpływając na poziom cytokin m.in. prozapalnej IL-6. Jak wynika z pracy aktywność fizyczna i używki mają duży wpływ na poziom interleukin (IL-6, IL-22) w surowicy. W związku z tym utrwalanie prawidłowych wzorców zdrowego odżywiania i stylu życia (np. odpowiedniej aktywności fizycznej), może nie tylko zapobiegać problemom estetycznym towarzyszącym otyłości, ale także jej konsekwencjom.

W tej części recenzji pragnę jednak poruszyć kilka kwestii, co do których mam uwagi lub wątpliwości:

- Opisując badania należy podsumować wyniki zawarte w tabelach wykresach, odsyłając czytelnika do odpowiedniej tabeli lub wykresu. Należy starać się opisać co wynika z danych w tabeli lub na wykresie.
- Niektóre z prezentowanych w tej części tabel nie znajdują swoich odnośników w tekście, jest to tyle istotne, że do niektórych z nich nie ma odpowiadających im opisów (np. Tab. 39 i Tab. 44).
- Jeśli tabela jest długa i zajmuje więcej niż jedną stronę, należy na każdej stronie powtórzyć nagłówki tabeli i jej kolumn.
- Autorka nie opisała co wynika z danych przedstawionych za pomocą Wykresów nr 1-15 oraz Wykresów 21-27. Wykresy te nie znajdują swoich odnośników w tekście pracy.
- Ostatnia uwaga dotyczy braku na wykresach wartości (*p*) określającej znamienność statystyczną, myślę, że zwiększyłoby to czytelność wykresów i możliwość interpretacji wyników badań.

Dyskusja ujęta na 36 stronach jest dokładnym omówieniem znaczenia uzyskanych wyników. Nie mam zastrzeżeń do tej części rozprawy. Autorka umiejętnie konfrontuje uzyskane wyniki z rezultatami przedstawionymi w literaturze naukowej. Doktorantka w naturalny sposób odwołuje się do efektów badań opisanych w rozdziale *Wyniki*. Forma dyskusji wskazuje na bardzo dobre i rzetelne merytoryczne przygotowanie Doktorantki do podejmowania polemiki naukowej.

Na podstawie uzyskanych wyników i przeprowadzonej dyskusji Autorka formułuje osiem **Wniosków** podsumowujących rozprawę doktorską. Wnioski odpowiadają na wyznaczone cele pracy. Z uwagi na to, że wnioski powinny nieść praktyczne przesłanki wynikające z wyników proszę Doktorantkę o opinię, czy uzyskane wyniki mogą znaleźć praktyczne zastosowanie?

Bibliografia liczy aż 472 pozycje związane z tematem badań. Wykorzystywane piśmiennictwo w przeważającej części są to prace anglojęzyczne. Recenzent nie ma większych zastrzeżeń odnośnie sposobu wykorzystania przedstawionych prac. Tak duża liczba cytowanych pozycji świadczy o dużej dociekliwości w gromadzeniu informacji z piśmiennictwa światowego z zakresu badań przeprowadzonych przez Doktorantkę.

Streszczenia w języku polskim i angielskim dobrze informują o istocie pracy.

Ocena strony edytorskiej rozprawy

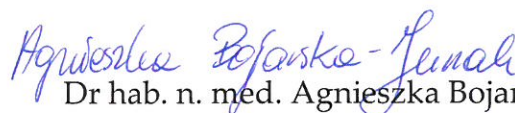
Rozprawa została napisana starannie, poprawnym językiem polskim, praktycznie bez błędów typograficznych. Jedynie pojedyncze błędy literowe. Podział na rozdziały i podrozdziały jest jasny i czytelny. Doktorantka dołożyła starań, żeby wzbogacić tekst zestawieniami tabelarycznymi, wykresami i rycinami, pomocnymi w zrozumieniu treści.

Podsumowanie recenzji

Rozprawa doktorska mgr inż. Eweliny Polak pt.: „*Stężenie cytokin i adipokin a styl życia, skład masy ciała, spoczynkowa przemiana materii u osób otyłych*” stanowi oryginalne rozwiązanie

problemu naukowego. Doktorantka w rozprawie wykazała się znajomością swojej tematyki badawczej oraz umiejętnością interpretacji i wyciągania wniosków z przeprowadzonych badań. W swojej pracy zaprezentowała zróżnicowany warsztat metodyczny, co podnosi wiarygodność uzyskanych wyników. Otrzymane wyniki otwierają dalsze perspektywy badawcze. Przedłożona rozprawa doktorska potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Chciałabym podkreślić, że przedstawione przeze mnie wątpliwości i powyższe uwagi mają jedynie charakter polemiczny. Nie umniejszają one wartości naukowej rozprawy, a dotyczą głównie sposobu prezentacji wyników i są jedynie sugestią, którą Autorka może wykorzystać podczas przedstawiania rezultatów badań w przyszłości. Mimo poczynionych uwag, oceniam rozprawę wysoko i uważam, że może stanowić ona punkt wyjścia dla bardzo ciekawej publikacji oryginalnej. Moja recenzja jest jak najbardziej pozytywna.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymogi ustawowe stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie mgr inż. Eweliny Polak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Dr hab. n. med. Agnieszka Bojarska-Junak