UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Łódź, dn. 27 lutego 2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Dagmary Wójcik
„Wpływ dobrowolnego i wymuszonego wysiłku fizycznego na przebieg doświadczalnego zapalenia jelita grubego przy współtowarzyszącej otyłości"

Praca doktorska mgr inż. Dagmary Wójcik została wykonana w Katedrze Fizjologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie pod kierunkiem dr. hab. n. med. Sławomira Kwietnia (Promotor) oraz dr. hab. n. med. Marcina Magierowskiego (Promotor pomocniczy). Celem badań było scharakteryzowanie wpływu wysiłku fizycznego (dobrowolnego oraz narzuconego) na rozwój i przebieg zapalenia jelita grubego w modelu mysim. Jednocześnie Doktorantka podjęła próbę zbadania przebiegu zapalenia u myszy poddanych diecie indukującej otyłość w porównaniu do normalnej diety

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowana w języku polskim, obejmuje łącznie 151 stron maszynopisu i przyjęła formę pracy monograficznej podzielonej klasycznie na 10 rozdziałów: Wstęp; Cel Badań; Materiał i Metodyka; Wyniki; Dyskusja; Podsumowanie i Wnioski; Streszczenie; Summary; Literatura; Wykaz Fotografii, Rycin i Tabel. Praca przygotowana została starannie, bez większych zastrzeżeń pod kątem edytorskim.

We Wstępie Doktorantka wprowadza nas w zagadnienia powiązane z obszarami badawczymi, których dotyczy rozprawa doktorska, skupiając się głównie na nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ). W rozdziale porusza kwestię etiologii, epidemiologii oraz leczenia NZJ. W następnej kolejności analizuje możliwe powiązania otyłości, diety oraz aktywności fizycznej w kontekście rozwoju i przebiegu NZJ. Sporo miejsca poświęca również procesom (anty)oksydacyjnym i ich znaczeniu w etiologii NZJ. W ostatnich podrozdziałach Wstępu Doktorantka skupia się na stosowanych w trakcie prowadzonych przez siebie badań modelach NZJ oraz otyłości, a także sposobach pomiaru aktywności fizycznej u małych zwierząt laboratoryjnych.

Biorąc pod uwagę tematykę rozprawy doktorskiej, we Wstępie zabrakło mi bardziej szczegółowego omówienia następujących zagadnień: 1. zaburzenia równowagi glikokortykosteroidowej u pacjentów z NZJ oraz 2. efekty uboczne leczenia glikokortykosteroidami w kontekście zaburzeń metabolicznych. Ponadto za niedostateczny należy uznać opis powiązań pomiędzy otyłością a NZJ – analiza roli adipokin czy ciągu przyczynowo-skutkowego pomiędzy możliwym wzrostem BMI i pojawieniem się nadwagi/otyłości a przebiegiem choroby jest niestety niewystarczająca. Proponowałbym również poruszyć kwestię szczelności bariery jelito-krew, zarówno w odniesieniu do wysiłku fizycznego, jak i etiopatologii NZJ. Wskazałbym również na pewne nieścisłości, np. „Tlen jest więc pierwiastkiem niezbędnym do życia" (w przypadku bakterii beztlenowych nie jest to

Zakład Biochemii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Mazowiecka 6/8 | 92-215 Łódź
Tel. (4842) 272 57 07 | Fax (4842) 272 56 94
E-mail: jakub.fichna@umed.lodz.pl
http://zakladbiochemii.umed.pl/

prawdą) oraz niezręczne stwierdzenia, np. „Procesy antyoksydacyjne mogą działać na dwa sposoby", „Proces antyoksydacyjny działający poprzez zapobieganie" czy "matryca mitochondrialna" – są to jednak drobne pomyłki.

Chciałbym również zwrócić uwagę na model eksperymentalny NZJ, wykorzystywany w badaniach. Zgadzam się w pełni z Doktorantką, że „model jest szeroko stosowany i opisany w literaturze, ponieważ oddaje wiele cech zapalenia jelita obserwowanych w warunkach klinicznych". Należy jednak zauważyć, że obecnie wielu autorów, specjalistów w obszarze NZJ, charakteryzuje model mysi wywołany TNBS jako model uogólnionego stanu zapalnego, a nie NZJ. Kwestia wymagałaby zatem szerszej dyskusji. Byłbym również niezwykle ostrożny w określeniu zastosowanego modelu jako „ogólnie akceptowanego modelu translacyjnego". Harmonogram badania przewidywał jednorazowe doodbytnicze podanie roztworu TNBS, po którym następuje pięciodniowy okres rozwoju stanu zapalnego. Od pewnego czasu translacyjność tego i podobnych modeli uznawana jest za niższą w porównaniu do modeli przewlekłych, w których podanie czynnika pro-zapalnego zostaje kilkukrotnie powtórzone. Dzięki temu przebieg zapalenia bardziej przypomina obraz kliniczny choroby u człowieka, z okresami zaostrzenia i remisji.

Po Wstępie następuje prezentacja Celu Badań. Chciałbym w tym miejscu zwrócić uwagę na cele nr 1 i 7. Przy takim ich sformułowaniu byłoby wskazane scharakteryzowanie zmian ekspresji adipokin (cel 1) oraz w funkcjonowaniu bariery krew-jelito, w tym ekspresji białek decydujących o przepuszczalności ściany jelita (cel 7), o czym wspominałem już wcześniej, w odniesieniu do Wstępu rozprawy.

Kolejny rozdział rozprawy to Materiał i Metodyka. Opis wskazuje na bardzo szeroki i zróżnicowany warsztat eksperymentalny Doktorantki wykorzystany w trakcie realizacji planu naukowo-badawczego. Drobnym uchybieniem jest wspominanie o pomiarze „wagi", gdy chodzi o „masę ciała" zwierząt laboratoryjnych (w dalszej części rozprawy Doktorantka już właściwie odnosi się do tego parametru). Chciałbym również poruszyć kwestię modelu wysiłku dobrowolnego. Zastanawia mnie w jakim stopniu wynik eksperymentu z użyciem tego modelu zależny jest od wprowadzenia etapu tzw. habituacji zwierzęcia – i czy taki etap był obecny. Spodziewałbym się również korelacji wyniku z naturalną predyspozycją zwierzęcia do odczuwania lęku czy depresji, poziomem stresu, a także z ogólną kondycją fizyczną, mającą wpływ m.in. na aktywność lokomotoryczną. Może to być szczególnie istotne w odniesieniu do modelu otyłości, indukowanego u zwierząt użytych w eksperymencie.

Rozdział Wyniki podsumowuje dane doświadczalne uzyskane w trakcie badań. Doktorantka wskazuje m.in. na znaczące różnice w przebiegu NZJ u zwierząt eksponowanych na wysiłek dobrowolny *vs.* wymuszony, a także zauważa wpływ otyłości na przebieg NZJ u badanych zwierząt. Prezentowane wyniki są niezwykle ciekawe i stanowią ważny wkład w rozumienie patologii chorób zapalnych.

Odnosząc się do rozdziału, chciałbym zwrócić uwagę na pewne nieścisłości w sposobie prezentacji wyników. Przede wszystkim nietrafnym jest pojęcie „zmiany w średniej

Zakład Biochemii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Mazowiecka 6/8 | 92-215 Łódź
Tel. (4842) 272 57 07 | Fax (4842) 272 56 94
E-mail: jakub.fichna@umed.lodz.pl
http://zakladbiochemii.umed.pl/

masie ciała" – zamiast którego powinno być stosowane określenie „różnica w średniej masie ciała" („zmiana" to przyrost lub utrata). Niestety, nie zawsze czytelne jest do którego etapu eksperymentu odnosi się wykres (zwłaszcza dotyczy to prezentacji danych nt. masy ciała czy modeli aktywności fizycznej). W paru miejscach pojawia się również sugestia skorelowania intensywności (czy też „forsowności") wysiłku fizycznego z zastosowanym modelem – w mojej opinii takiej korelacji nie powinno się brać pod uwagę, w szczególności gdy pomiar w tym kierunku nie był dokonywany.

Kolejne rozdziały (Dyskusja oraz Podsumowanie i Wnioski) stanowią kompendium wiedzy uzyskanej na podstawie przeprowadzonych badań i cenny wkład w reprezentowany obszar wiedzy. Doktorantka koreluje zmiany poziomu i aktywności czynników zaangażowanych w rodnikogenezę u myszy z zapaleniem jelita grubego, zarówno z dobrowolną, jak i wymuszoną aktywnością fizyczną. Odnosi je również do otyłości, jak i prawidłowej masy ciała. Wyniki obserwacji prowadzonych przez Doktorantkę stanowią podstawę dla nowych wskazań terapeutycznych i dietetycznych w leczeniu NZJ. Jednocześnie ich wprowadzenie do leczenia ambulatoryjnego pacjentów nie wiąże się z wysokimi kosztami czy niekorzystnym wpływem na tryb życia pacjentów. Stanowi to o sile i wartości wyników uzyskanych przez Doktorantkę.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr inż. Dagmary Wójcik spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dn. 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2003 r., Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. (Poz. 1586) i składam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Biochemii
Międzywydziałowej Katedry Chemii i Biochemii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna

Zakład Biochemii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Mazowiecka 6/8 | 92-215 Łódź
Tel. (4842) 272 57 07 | Fax (4842) 272 56 94
E-mail: jakub.fichna@umed.lodz.pl
http://zakladbiochemii.umed.pl/