



# UNIwersytet Jagielloński

COLLEGIUM MEDICUM  
WYDZIAŁ LEKARSKI  
KATEDRA FIZJOLOGII

31-531 Kraków, ul. Grzegorzewska 16  
tel.: (0-12) 421 10 06, fax (0-12) 421 15 78

Kraków, dnia 28 października 2021

## Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Anny Zielińskiej pt.:

### **„Analiza zależności pomiędzy nawykami żywieniowymi a objawami klinicznymi i parametrami stresu oksydacyjnego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”**

Nieswoiste choroby zapalne jelit stanowią istotny problem terapeutyczny, ze względu na skomplikowaną, wieloczynnikową etiopatogenezę, utrudniającą opracowanie skutecznych algorytmów terapeutycznych. Dlatego cenne są badania mechanizmów utrzymania integralności bariery śluzówkowej jelit. Jednymi z istotnych czynników decydujących o utrzymaniu integralności bariery śluzówkowej są parametry stresu oksydacyjnego oraz aktywność izoform cyklooksygenazy. Wśród parametrów stresu oksydacyjnego kluczową rolę odgrywa enzym dysmutaza ponadtlenkowa (SOD – *superoxide dismutase*), otwierająca kaskadę zmiatania wolnych rodników tlenowych, jak i kolejne czynniki, zaangażowane w neutralizację reaktywnych form tlenu, jak zredukowany glutation (GSH), peroksydaza glutationowa (GPx – *glutathione peroxidase*), katalaza (CAT – *catalase*). Klasycznym sposobem oceny patofizjologicznych efektów działania reaktywnych form tlenu jest pomiar stężenia głównego metabolitu nadtlenków lipidów, jakim jest dialdehyd malonowy (MDA – *malondialdehyde*). Fundamentalną rolę w utrzymaniu integralności błony śluzowej przewodu pokarmowego pełnią cyklooksygenazy i produkty ich działania: prostaglandyny. W przypadku prostaglandyn ujawnia się ich ambiwalentność: zdolność do działania korzystnego, integrującego, jak również destrukcyjnego, prozapalnego. Obecnie ważną rolę przypisuje się

witaminie D, w zakresie działania antyoksydacyjnego i modyfikującego odpowiedź immunologiczną. Wobec dużej popularności tej witaminy, wydaje się być zasadnym zbadanie jej rzeczywistego wpływu na choroby jelit. Ponadto, dużą uwagę, głównie w profilaktyce, zwraca się na zwyczaje żywieniowe, próbując opracować dietę, umożliwiającą utrzymanie stanu zdrowia. W tym kontekście, wydaje się interesującym zbadanie czy dieta może mieć realny wpływ na przebieg i terapię nieswoistych zapalnych chorób jelit.

Najczęstszą przyczyną udania się pacjenta do lekarza są objawy bólowe. Ból jest nieodłącznym objawem chorób jelit, a jego intensywność decyduje o jakości życia pacjenta. Dlatego też badania nad nowatorskimi terapiami analgetycznymi odgrywają ważną rolę w gastroenterologii. I właśnie tych aspektów dotyczą badania Doktorantki. Można wobec tego stwierdzić, iż Doktorantka, w swojej pracy, podjęła się zbadania istotnych czynników związanych z chorobami jelit, zarówno w aspekcie poznawczym, jak i praktycznym, klinicznym.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Anny Zielińskiej pt. „Analiza zależności pomiędzy nawykami żywieniowymi a objawami klinicznymi i parametrami stresu oksydacyjnego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit” składa się z 3 prac:

1. **Zielińska A.**, Sałaga M., Włodarczyk M. and Fichna J.: Focus on current and future management possibilities in inflammatory bowel disease-related chronic pain. *International Journal of Colorectal Disease*, 2019, Volume 34, Issue 2, pp 217–227 <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3218-0>. IF 2.108, MNiSW 140 (stan na 2019 rok).
2. **Zielińska A.**, Sobolewska-Włodarczyk A., Wiśniewska-Jarosińska M., Gąsiorowska A., Fichna J. and Sałaga M.: The 25(OH)D<sub>3</sub>, but Not 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Levels Are Elevated in IBD Patients Regardless of Vitamin D Supplementation and Do Not Associate with Pain Severity or Frequency. *Pharmaceuticals* 2021, Volume 14, Issue 3, 284, <https://doi.org/10.3390/ph14030284>. IF 5.863, MEiN 100 pkt (stan na 2021 rok).
3. **Zielińska A.**, Sałaga M., Siwiński P., Włodarczyk M., Dziki A. and Fichna J.: Oxidative stress does not influence subjective pain sensation in inflammatory bowel disease patients. *Antioxidants* 2021, Volume 10, Issue 8, 1237, <https://doi.org/10.3390/antiox10081237>. IF 6.312, MEiN 100 pkt (stan na 2021 rok).

Na podkreślenie zasługuje tu fakt, że wszystkie artykuły zostały opublikowane w czasopismach posiadających wysoki Impact Factor; w przypadku jednego artykułu to aż 6,312, wszystkie czasopisma są wysoko punktowane przez Ministerstwo Nauki (100 – 140 punktów). Sumaryczna wartość Impact Factor wynosi 14,283, jak na prace doktorskie jest to wynik bardzo wysoki.

Za cel pracy doktorskiej, Doktorantka postawiła sobie szczegółową analizę potencjalnej zależności pomiędzy nawykami żywieniowymi, dolegliwościami bólowymi pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i stresem oksydacyjnym. Wybór ten wydaje się ze wszech miar słuszny, ponieważ stres oksydacyjny jest ściśle związany z przebiegiem zapalenia, które subiektywnie manifestuje się objawami bólowymi, natomiast produkty żywnościowe są źródłem antyoksydantów, które potencjalnie mogą modyfikować stres oksydacyjny. Wyznaczony cel łączy rozważania teoretyczne, dotyczące patogenezy nieswoistych zapalnych chorób jelit z praktycznymi aspektami dietetycznymi oraz komfortem życia, ściśle związanym z odczuwaniem bólu.

W pierwszej publikacji, o charakterze przeglądowym, omówiono schematy leczenia oraz zalecenia dotyczące walki z przewlekłym bólem. Szczególną uwagę poświęcono poszukiwaniu alternatyw dla leków opioidowych, o mniejszych efektach ubocznych, a także o bardziej obwodowym działaniu, jak nowy cykliczny analog morficeptyny (P-317), testowanego dotychczas na modelu zwierzęcym (myszy). Rozważania te wskazują na duże nasilenie bólu, do którego zwalczania potrzeba opioidów lub ich pochodnych. Ten fakt, już na wstępie sugeruje, że zmiany nawyków żywieniowych nie będą miały wpływu na odczuwanie bólu, gdyż w ten sposób nie będzie można dostarczyć substancji o wystarczająco silnym działaniu przeciwbólowym do całkowitego uśmierzania odczuwania bólu.

W drugiej publikacji Doktorantka analizuje poziom różnych metabolitów witaminy D, a także powiązania suplementacji tej witaminy z bólem i zwyczajami żywieniowymi pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit. Podjęcie tego tematu jest interesujące ze względu na popularność witaminy D, wynikającej z odkrycia wielokierunkowości jej działania, spowodowanej obecnością receptorów w różnych tkankach i narządach, nie ograniczając roli witaminy D tylko do regulacji gospodarki wapniowej. Traktowanie tej witaminy prawie jak panaceum, uzasadnia przeprowadzenie badań naukowych, mających na celu określenie rzeczywistego zakresu jej działania, np. w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. W swoich badaniach Doktorantka nie wykazała, aby suplementacja witaminy D powołała wzrost poziomu żadnej z form tej witaminy w surowicy pacjentów z nieswoistymi zapalnymi

chorobami jelit, prawdopodobnie spowodowane zmniejszoną absorpcją lub krótszym okresem półtrwania. Doktorantka wykazała także zwiększony poziom formy nieaktywnej, czyli 25(OH)D<sub>3</sub>, przy braku różnicy poziomu formy aktywnej, czyli 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazała także korelacji między aktywnością nieswoistych chorób zapalnych jelit a poziomem witaminy D. Wyniki te, chociaż negatywne, mają dużą wartość poznawczą, gdyż ograniczają zbyt wygórowane oczekiwania, jakie często przypisuje się suplementacji witaminy D. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż Doktorantka odważnie broni swoich tez wynikających z wyników badań, nawet jeśli są one niezgodne z obecnie rozpowszechnionymi poglądami, zbyt entuzjastycznie nastawionymi wobec witaminy D. Świadczy to o dojrzałości naukowej Doktorantki, realizującej ideę medycyny opartej na faktach.

W trzecim artykule Doktorantka przeprowadza analizę metabolizmu tlenowego w przebiegu badanych chorób, w tym zarówno mechanizmów antyoksydacyjnych, jak i biologicznych efektów działania reaktywnych form tlenu w postaci peroksydacji lipidów. Zajmuje się również związkiem tych zjawisk z aktywnością cyklooksygenazy. Doktorantka wykazuje zwiększenie nasilenia peroksydacji lipidów, a także spadek aktywności peroksydazy glutationowej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna. Ponadto, Doktorantka wykazała obniżenie aktywności zmiataczy wolnych rodników, jak dysmutaza ponadtlenkowa czy postaci glutationu w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, a także wzmożenie aktywności COX – 1. Ogólnie, podwyższony stres oksydacyjny stwierdzono u pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna. Nie stwierdzono, jednakże, związku pomiędzy markerami stresu oksydacyjnego a nasileniem lub częstotliwością bólu, ani też pomiędzy dietą, aktywnością choroby a stanem zapalnym. Wnioski te są jak najbardziej logiczne, gdyż trudno oczekiwać aby składniki diety mogły być przeciwwagą dla tak silnie rozwiniętej patologii jak choroba autoimmunologiczna z bólem uśmierzonym przy pomocy opioidów. Rola antyoksydantów dostarczanych z dietą może mieć tu charakter jedynie pomocniczy dla właściwej terapii. Na podkreślenie zasługuje fakt biegłości Doktorantki w posługiwaniu się polskojęzyczną nomenklaturą substancji i enzymów zaangażowanych w przemiany reaktywnych form tlenu. Doktorantka unika tu częstych błędów w nazewnictwie popełnianych przez młodych pracowników naukowych. Świadczy to o staranności naukowej Doktorantki.

We wnioskach, Doktorantka postuluje konieczność dalszych prospektywnych badań, w celu dostarczenia pacjentom, chorujących na nieswoiste choroby zapalne jelit, potwierdzonych naukowo wskazówek żywieniowych,

Oceniana praca podejmuje istotny i trudny temat kliniczny jakim są nieswoiste zapalne choroby jelit. Przedstawione wyniki mogą być inspirujące dla opracowania nowych skuteczniejszych metod terapeutycznych. Praca zawiera zwięzłe i przejrzyste omówienie artykułów na nią się składających, a także oświadczenia zgody wszystkich współautorów artykułów i zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenia badań klinicznych.

Praca ta zawiera pewną liczbę drobnych błędów redakcyjnych:

Str. 3 – jest: „dotyczą osób młodych osób”; powinno być: „dotyczą osób młodych”

Str. 6 – jest: „Moreover, I showed that supplementation with available OTC vitamin D products does not increase the concentration of any forms...”; powinno być: „ Moreover, I showed that supplementation with available OTC vitamin D products did not increase the concentration of any forms...” (w gramatyce angielskiej: jeśli zdanie główne jest w czasie Simple Past, to dla wyrażenia równoczesowości zjawisk zdanie poboczne również powinno być w czasie Simple Past)

Str. 7 (Wykaz skrótów):

- a. Dla BMI brak polskojęzycznego rozwinięcia: „wskaznik masy ciała”
- b. Dla CAT brak anglojęzycznego rozwinięcia: „catalase”
- c. Dla CRP brak anglojęzycznego rozwinięcia: „C – reactive protein”
- d. Dla MDA złe rozwinięcie skrótu – jest: „aldehyd dimalonowy”; powinno być: „dialdehyd malonowy” (cząsteczka ta posiada 2 grupy aldehydowe a nie 2 łańcuchy malonowe)

Str. 8 (Wykaz skrótów):

- a. Dla MPV brak anglojęzycznego rozwinięcia: „mean platelet volume”
- b. Dla PLT brak anglojęzycznego rozwinięcia: „platelets”
- c. Dla RBC brak anglojęzycznego rozwinięcia: „red blood cells”
- d. Dla SOD brak anglojęzycznego rozwinięcia: „superoxide dismutase”
- e. Dla TAC brak anglojęzycznego rozwinięcia: „total antioxidant capacity”
- f. Dla TNF brak anglojęzycznego rozwinięcia: „tumor necrosis factor”

g. Dla WBC brak anglojęzycznego rozwinięcia: „white blood cells”

Str. 9 – jest: (ang. skip lesions); powinno być: (ang. skip lesions – „przeskakujące uszkodzenia”), cudzysłów, gdyż tłumaczenie jest dosłowne a nie medyczne; takie krótkie wyjaśnienia dotyczące pochodzenia nazw medycznych ubarwiają pracę doktorską, która powinna być lekturą nie tylko dla komisji oceniającej, ale także źródłem wiedzy dla studentów i młodszych pracowników naukowych, szukających wyjaśnienia nurtujących ich problemów medycznych i naukowych, a nawet dla każdego czytelnika zainteresowanego tym tematem

Na str. 12 pojawia się słowo „compliance”. Należy wyjaśnić co ono oznacza w tym kontekście, gdyż to słowo może opisywać różne pojęcia, np. podatność tkanki płucnej (brak jednoznaczności znaczenia tego słowa w medycynie).

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny **praca doktorska lek. Anny Zielińskiej spełnia wszystkie wymogi stawiane przez procedury przewodu doktorskiego i zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Anny Zielińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Ponieważ rozprawa doktorska posiada wysokie walory naukowe, a także ze względu na jej ważny wkład do medycyny praktycznej oraz wysoki sumaryczny Impact Factor czasopism, w których wyniki zostały opublikowane, składam wniosek o jej wyróżnienie.**

Katedra Fizjologii UJ CM  
Zakład Fizjologii Doświadczalnej  
  
prof. dr hab. n. med. Sławomir Kwiecień