

**mgr Eweliny Stępień**

**„Ocena surowiczych stężeń wątrobowego metabolitu witaminy D, cynku i żelaza w chorobach alergicznych i nawracających zakażeniach układu oddechowego u dzieci”**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Iwona Stelmach

Promotor pomocniczy: Dr n.med. Katarzyna Smejda

**1. Uwagi formalne**

Na wstępie rozprawy doktorantka umieściła zgodnie z zasadami wyczerpującą listę skrótowców z ich objaśnieniem w języku polskim i angielskim. Mimo tego chwalebne dokonania objaśnia wspomniane skrótowce ponownie w tekście np. HPLC (wysokosprawna chromatografia cieczowa, ang. *high-performance liquid chromatography*) (s 11, w 16-17 od dołu) oraz w kilku innych miejscach.

Przypominając skróconą historię żelaza doktorantka wymieniła najpierw jego zastosowanie w leczeniu grzybicy i innych przypadłości w XVII wieku, a dopiero potem, że Hipokrates jako pierwszy użył soli żelaza jako środka hemostatycznego. Mam pytanie – w którym wieku zdaniem Doktorantki żył Hipokrates? W XVIII-tym? W zdaniu: „W badaniach przeprowadzonych w krajach...” winno być „w kraju”, gdyż przywołana pozycja 6 dotyczyła- jak wynika z tytułu doniesienia – Kostaryki. (s 9, w 9 od dołu). Zaznaczam jednak, że całość pracy nie czytałem, więc być może moja ocena jest zbyt surowa.

Na stronie 10 i potem kilkakrotnie w tekście pracy doktorantka cytuje dwie pozycje np. [9,10], choć w poprzednim zdaniu była cytowana jedna z nich [9] (s 10, w 15 i w 16 od dołu). Zwyczaj wrzucania kilku autorów, jako źródła, dla jednego zdania, mimo że spotykany w piśmiennictwie, bywa ryzykowny. Przykład takiego błędu formalnego znajdziemy także na stronie 12, gdzie w wierszu 12 od góry przywołano źródła [17-19], a w wierszu 15 na tej samej stronie znów jako [18-20] oraz na stronie 28, gdzie po jednym zdaniu mamy dwa źródła [119,120] a za kilka wierszy znów jedno z nich [120].

Z kolei na stronie 13 cytat zaopatrzony jednym źródłem [poz. 22] wynosi aż 15 wierszy. Podobnie jest na stronie 23- 15 wierszy i jeden autor [poz. 57] oraz a stronie 24, gdzie aż 24 wiersze zaopatrzono jednym łącznym podaniem 4 źródeł [62-65], choć z faktycznie powinny to być – przynajmniej moim zdaniem -pozycje 57, 58, 59 i 60. Podobnie przydługi cytat wypełnia stronę 30 i jest opatrzony jednym źródłem [138] choć liczy 25 wierszy. Czy rzeczywiście jedno zdanie poniżej- cytuję: „Cynk nie ulega kumulacji w

organizmie i pobierany jest głównie drogą pokarmową”, wymaga przywołania aż 3 pozycji literatury? [23-25], skoro dla długich 25 wierszy wystarczyło jedno źródło?

Takie drobne niedociągnięcia nieco tylko umniejszają przyjemność śledzenia doskonałych wywodów doktorantki na temat metalotioeniny oraz ich związków z poziomem cynku i miedzi u dzieci. Podobnie jak roli hefajstyny w utlenianiu jonów Fe (s 19, w 12), czy hepcydyny odpowiedzialnej m. in. za uwalnianie żelaza z makrofagów (s 10, w 10 od dołu).

Rycina 2 (s21) trafnie przedstawia graficznie metody oznaczania żelaza, szkoda tylko, że nie podano jej autora. Nawet jeśli jest to dzieło doktorantki, autorstwo powinno być odpowiednio opisane. Strony 26 oraz 27 w mojej ocenie nadają się raczej do omówienia wyników i dyskusji, zamiast do wstępu. Ale autorka ma prawo dowolnie dysponować danymi literatury. A propos literatury wśród 190 cytacji znaleziono 45 pozycji z ostatnich 5 lat (2021 – 2016) oraz 71 z lat 2011-2015, co wypełnia wymagane kryteria rozprawy doktorskiej.

## 2. Uwagi stylistyczne

Kilka zwrotów użytych w rozprawie wymaga moim zdaniem zmiany np. „wysoką wilgocia” (s 8, w 9 od góry). Zwrot „odpowiednią prewencją może być tolerancja” (s 24, w 6 od góry) zaczerpnięty został, jak podaje doktorantka z „Białej Księgi Alergii” WAO [w piśmiennictwie brak tej pozycji]. Obawiam się, że został źle przetłumaczony. Być może chodziło o „wytworzenie tolerancji” na przykład metodą immunoterapii alergenem, dla uzyskania prewencji astmy.

Na stronie 69 wiersz 15 od dołu. Brakuje kilku wyrazów „Związek pomiędzy witaminą D a chorobami alergicznymi próbowali wyjaśnić... Chyba powinno być „różni badacze. I dopiero dalej następuje zdanie: Hartmann i wsp [149] wykazali, że ...

„Wydaje się, że w Polsce stężenia witaminy D nie są związane z ekspozycją na słońce, lecz głównie z rodzajem diety i zawartością witaminy D w produktach spożywczych oraz ze spędzaniem wolnego czasu wewnątrz lub na zewnątrz budynków.” (s.72 w 11-12). Mam pytanie do Pani Doktorantki: czy spędzanie wolnego czasu przez dzieci na zewnątrz budynków nie jest w Polsce nigdy związane z ekspozycją na słońce? Zwłaszcza jeśli uwzględnimy zachodzące gwałtownie zmiany klimatyczne?

## 3. Komentarze metodologiczne

Doktorantka szczegółowo i trafnie opisuje zastosowane metody, nie podaje jednak w całym rozdziale omawiającym metody użyte w pracy (patrz s 35-39), żadnych źródeł (Sic!). Tymczasem jedną z podstawowych zasad pracy naukowej jest wskazanie autorów zastosowanych metod badawczych, a jeśli były one wymyślone przez doktorantkę to również pochwalenie się tym. Szczególnie uderza ten brak przy studiowaniu Tabeli 4, 5, 6, 7 (s. 35, 36, 37, 38). Odpowiednio oznakowane źródłami, ponowne opisy metodologiczne, doktoranta zamieściła dopiero w dyskusji, co w tym miejscu jest zbędnym powtórzeniem (s 67-68 wraz z Tabelą 18). Na stronie 72 znajduje się podobny spory opis metodologii z cytacjami (od wiersza 13 do końca strony, wraz z Tabelą 19), który powinien znaleźć się w rozdziale

Metody. Także fragment dyskusji ze strony 75 (od wiersza 3 od góry do wiersza 9 od dołu) powinien się znaleźć w części metodologicznej pracy, przynajmniej zdaniem recenzenta.

We wniosku 1 wiersz 6 strona 78 Doktorantka pisze:” niedobór ten był nieco większy u dzieci często chorujących w porównaniu z dziećmi atopowymi.” Proponuje w wersji do druku poprawić z: Dziećmi chorującymi- na dziećmi z infekcjami. Niezręczność użytego przez Doktorantkę sformułowania podkreśla następny cytat z tego wniosku: „...niedobór był nieco większy u dzieci chorujących, w porównaniu z dziećmi, u których stwierdzono chorobę (pauza w odczytywaniu, przez którą recenzent podkreśla wadliwy styl) atopową”.

Mimo powyższych szczegółowych, raczej formalnych uwag, należy stwierdzić, że skrupulatna analiza trafnie wybranych i użytych w pracy metod badawczych, podobnie jak niezwykle sumiennej ich realizacji w warunkach realnej codzienności budzi uznanie dla samej doktorantki, jak i do zespołu promoterek oraz znakomitego ośrodka klinicznego w którym wykonano zaplanowane badania.

#### 4. Uwagi merytoryczne

Wstęp do analizowanej rozprawy został napisany z rozmachem (22 strony), co dowodzi gruntownej znajomości tematu, lecz mniejszej umiejętności syntezy zastanych poglądów. Podniesione wątki są nowoczesne, lecz rzadko uwypuklają obszary sporne i mniej znane, przez co mniej zręcznie prowadzą do konkluzji w postaci celu pracy.

Celem pracy była ocena surowiczego stężenia wybranych mikroelementów i metabolitu witaminy D w grupie dzieci z chorobami alergicznymi w porównaniu do ich rówieśników z nawracającymi infekcjami. Analizę przeprowadzono w szerokiej gamie wariantów.

Prezentacja uzyskanych wyników nie budzi większych zastrzeżeń, a nawet wymaga podkreślenia zalet, za jej przejrzystość i staranność.

Dyskusja obejmuje 10 stron. Poza drobnymi uchybieniami stylistycznymi znakomicie uwydatnia skalę badanego problemu, wyzwania jakie stwarza suplementacja i rolę poszczególnych badanych czynników w rozwoju infekcji bądź alergii. Przedstawione wywody wynikające z badań własnych doktorantki są zgodne z najnowszymi danymi piśmiennictwa światowego w tym zakresie.

W aneksie znaleziono cenną tabelę z wynikami wszystkich uzyskanych pomiarów u wszystkich badanych dzieci. Uważna jej analiza ujawnia w grupie badanych z chorobami atopowymi 7 dzieci z bardzo niskimi poziomami cIgE oraz 13 bez tego oznaczenia. Z kolei w grupie z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego stwierdzono w 5 przypadkach wysoki poziom cIgE, a w 20 brak tego oznaczenia. Jak wiadomo oznaczenie cIgE nie jest jednoznaczne z diagnozą alergii, ale we wskazanych przypadkach (s 80-84) cenne byłoby ponowne zweryfikowanie stanu klinicznego dzieci z atopią i niskim cIgE oraz z infekcjami przy wysokim cIgE. Wątek ten powinien też znaleźć uwidocznienie w omawianiu wyników badań własnych. Czy Szanowna doktorantka ma może wgląd w losy tych szczególnych dzieci i może wskazane znaleziska wyjaśnić w czasie obrony?

## 5. Podsumowanie

W ocenie recenzenta wyróżnić należy doskonale opracowane wyniki analizy skupień zdefiniowanych w oparciu o surowicze stężenia witaminy D, cynku i żelaza. (s 63-65). Pozwoliły one na sformułowanie celnych wniosków, konsekwentnie zgodnych z założeniami i celami pracy. Wniosków cennych, tym bardziej, że negują powszechny trend do suplementacji dzieci witaminami bez należytego monitoringu.

W szczególności należy pochwalić trafny dobór metod i staranność wykonania pomiarów oraz opracowanie materiału. Krytyczna analiza bogatych danych zebranych przez Doktorantkę zaprzeczyła występowaniu istotnych różnic w poziomie witaminy D między dziećmi z chorobami atopowymi a infekcyjnymi w specyficznej, miejskiej populacji w Łodzi. Powyższe ustalenie wzmacnia wniosek 4, w którym u dzieci z wyższym stężeniem cIgE poziom 25 (OH) D był istotnie niższy.

Ciekawym odkryciem jest fakt istotnie wyższego stężenia witaminy D u dzieci do 6 roku życia, natomiast żelaza u dzieci w wieku 13-18 lat. Przydatne praktycznie znaczenie ma odkrycie przez Doktorantkę- z uwzględnieniem wspomnianych skupień- dynamiki zmian poziomu badanych parametrów w różnych porach roku, co może mieć znaczenie w profilaktyce infekcji, szczególnie jak chodzi o uzupełnienie mikroelementów, takich jak cynk i żelazo.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Eweliny Stępień na stopień doktora nauk medycznych stanowi samodzielne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego, oraz wykazuje jej ogólną wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej. W mojej ocenie spełnia zawiązanie wymagania stawiane tego typu zadaniom i pomimo drobnych usterek formalnych lub stylistycznych, kwalifikuje się jako podstawa do uzyskania stopnia doktora medycyny, tym bardziej, że badania dotyczą niezmiernie aktualnego problemu potencjalnych przyczyn chorób alergicznych bądź infekcyjnych, zostały wykonane poprawnie i starannie, wnoszą istotny wkład do nauki i dowodzą posiadania wiedzy, krytycyzmu i pasji badawczej ich autorki.

Mam przeto zaszczyt prosić Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie mojej pozytywnej recenzji i podjęcie dalszych kroków w przewodzie mgr Eweliny Stępień.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Buczyłko

Instytut Nauk o Zdrowiu, Państwowa Uczelnia  
Zawodowa we Włocławku