

Zabrze / 12.08.2022 r.

Katedra i Zakład
Farmakologii
Wydziału Nauk
Medycznych
w Zabrzu
Śląskiego
Uniwersytetu
Medycznego
w Katowicach

41-808 Zabrze
ul. H. Jordana 38
www.sum.edu.pl

tel.: (+48 32)
272 26 83
farm.zabrze@sum.edu.pl

Kierownik Katedry i Zakładu
dr hab. n. med.
Natalia Pawlas, Prof. ŚUM

natalia.pawlas@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgra farmacji Macieja
Danielewskiego p.t.: „Wpływ naturalnych irydoidów
i antocyjanów na wybrane parametry funkcji wątroby i układu
sercowo-naczyniowego”**

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu
Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, pod kierunkiem
Pana dr hab. n. med. Tadeusza Sozańskiego, prof. UMW

Recenzja została przygotowana na zlecenie Przewodniczącego
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – Pani Prof. dr hab.
Agnieszki Hałoń, na podstawie Uchwały Rady Dyscypliny Nauk
Medycznych nr 558/VI/2022r. z dnia 23 czerwca 2022r.
powołującej mnie na recenzenta ww. rozprawy doktorskiej.

Otyłość jest chorobą wieloczynnikową, do której przyczynia się w dużym stopniu nieprawidłowa dieta. Obecnie prawie jedna trzecia populacji świata jest klasyfikowana jako osoby otyłe lub osoby z nadwagą. Do rozwoju otyłości i jej powikłań m.in. pod postacią zespołu zaburzeń lipidowych, metabolicznego, niealkoholowej choroby wątroby, cukrzycy typu 2, chorób sercowo naczyniowych i nowotworowych przyczynia się zarówno nadmierne spożycie pokarmów jak również jakość stosowanej diety. Liczba osób ze zdiagnozowanymi ww. zaburzeniami wraста. Wśród tych osób spotyka się pacjentów, który nie tolerują typowego leczenia farmakologicznego hipolipemizującego statynami. Są to osoby nietolerujące statyn, i zgodnie z publikacjami International Lipid Expert Panel, mogą stanowić 10-15% populacji z hipercholesterolemią. Cicero et al.(2017) w publikacji Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from and Internationa Lipid Expert Panel,

Nutrition Review, 79, 731-767, wskazują na potencjalną rolę nutraceutyków w leczeniu zaburzeń lipidowych. Część z wskazanych przez nich związków jak np. substancje z ryżu sfermentowanego z udziałem drożdży *Monascus purpureus*, czy bergamota były już stosowane w licznych badaniach klinicznych. Cały czas poszukiwane są nowe nutraceutyki.

Praca doktorska Pana mgra Macieja Danielewskiego podejmuje problem oceny wpływu irydoidów i antocyjanów zawartych w owocu derenia jadalnego (*Cornus mas* L.) na stężenie markerów biochemicznych: m.in. lipidów, adipokin., ekspresję receptorów zaangażowanych w metabolizm lipidów jak również zmiany histopatologiczne wywołane w króliczym modelu hipercholesterolemii. Problematyka jest aktualna, podjęte przez Doktoranta badania mają na celu wskazanie oceny możliwości zastosowania związków. Trafność podjętej problematyki oraz jej znaczenie dla nauki i praktyki oceniam bardzo wysoko.

Przedstawiona do recenzji 94-stronicowa praca oparta jest na trzech opublikowanych manuskryptach w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania:

1. Danielewski M, et al. The effects of natural iridoids and anthocyanins on selected parameters of liver and cardiovascular system functions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2735790
2. Danielewski M, et al. The impact of anthocyanins and iridoids on transcription factors crucial for lipid and cholesterol homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, 6074
3. Danielewski M., et al. Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.) iridoid and anthocyanin extract enhances PPAR- α , PPAR- γ expression and reduces I/M ratio in aorta, increases LXR- α expression and alters adipokines and triglycerides levels in cholesterol-rich diet rabbit model. *Nutrients*, 2021, 13, 3621

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania zgodnie z rokiem opublikowania (IF) wynosi 19,457 i sumaryczna liczba punktów wg. MEiN 380. We wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem, ze wiodącym udziałem, na co wskazują oświadczenia współautorów. Praca nr 1 i praca nr 2 są pracami przeglądowymi, natomiast praca nr 3 jest pracą oryginalną i zawiera ogrom wyników z licznych

przeprowadzonych doświadczeń. Forma rozprawy doktorskiej oparta o cykl opublikowanych artykułów jest rozwiązaniem preferowanym, ponieważ prace te zostały już wcześniej poddane krytycznej ocenie ekspertów zewnętrznych.

Rozprawa podzielona została na 10 podrozdziałów obejmujących: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, publikacje, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo oraz załączniki.

We Wstępie, przedstawionym na stronach 9-13, Doktorant porusza skrótowo problematykę diety, stylu życia w odniesieniu do chorób metabolicznych, przedstawia zalety irydoidów i antocyjanów, wskazuje ich źródła i działanie, także na szczeblu molekularnym. Jest to trafne podsumowanie bardzo obszernego przeglądu literaturowego, który Doktorant zamieścił w pracy nr. 1 i nr 2.

Założenia i cele pracy są prawidłowo sformułowane. Podstawowym celem postawionym sobie przez Doktoranta było określenie czy ekstrakt z owoców derenia jadalnego może być stosowany w profilaktyce i leczeniu chorób wynikających z diety bogatej w cholesterol. Szczegółowe cele obejmowały wpływ dwóch dawek ekstraktu z owoców derenia jadalnego na ekspresję receptorów PPAR- α , PPAR γ , LXR- α , stężenie adipokin i lipoprotein oraz wartość wskaźnika intima/media aorty. Dodatkowym celem było porównanie zmian stężenia w surowicy typowych markerów stosowanych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i odniesienie ich do zmian molekularnych i histopatologicznych.

Materiał i metody – Doktorant do przeprowadzenia swoich badań wybrał model króliczy wykorzystywany w badaniach nad hipercholesterolemią, który jest uznanym w literaturze modelem. Króliki zostały podzielone na pięć grup w zależności od stosowanej diety, podawanej dawki ekstraktu lub simwastatyny. Podział taki jest w pełni prawidłowy, gdyż umożliwia przeprowadzenie analiz statystycznych. Ekstrakt z owoców derenia jadalnego Doktorant pozyskał z owoców zebranych Arboretum i Instytucie Fizjografii w Boleszycach. Przedstawione metody badawcze obejmują oznaczenie irydoidów i antocyjanów metodą HPLC-PDA, pomiary masy ciała i biochemiczne badanych zwierząt, oznaczenie stężeń adipokin metodą ELISA, ocenę histopatologiczną, izolację RNA, odwrotną transkrypcję i zastosowaną metodę Real-Time PCR, badanie ekspresji białek metodą Western Blot. Zaproponowane przez Doktoranta w pracy metody są uznane w piśmiennictwie i w pełni prawidłowe.

Być może należałoby je poszerzyć o badanie jakości wyizolowanego RNA. Należy podkreślić też bogactwo warsztatu laboratoryjnego, który wykonywał osobiście Doktorant.

Zastosowane metody analizy statystycznej są poprawne i nie budzą wątpliwości, jedynie, biorąc pod uwagę zaproponowane grupy badawcze, można było się także pokusić o wieloczynnikową analizę wariancji z oceną interakcji.

Podrozdział Publikacje zawiera trzy ww. opublikowane manuskrypty.

Praca nr 1 i 2 są pracami przeglądowymi wzbogaconymi o wzory irydoidów i antocyjanów, charakterystykę ich działania w chorobach wątroby, cholestazie, hiperlipidemii i chorobach sercowo-naczyniowych. W pracy nr 2 Doktorant omawia wyniki opublikowanych badań nad wpływem ww. związków na procesy na szczeblu molekularnym. Obie prace są wzbogacone rycinami i tabelami, które dobrze ilustrują i podsumowują zagadnienia oraz ułatwiają ich zrozumienie.

Na podstawie dokonanego przeglądu literaturowego Doktorant zaplanował badania i analizy biochemiczne, histopatologiczne i molekularne.

Praca nr 3 jest pracą oryginalną przedstawiającą proces pozyskania owoców, ekstrakcji związków, ich analizy oraz zastosowania w badaniach na królikach. Doktorant na wykonanie badań uzyskał zgodę Lokalnej Komisji Etycznej do spraw Doświadczeń na Zwierzętach przy Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im L. Hirszfelda PAN we Wrocławiu – nr zgody 21/2015. W ocenie recenzenta informacja o tej zgodzie powinna być zamieszczona także w tekście pracy.

We wszystkich trzech opublikowanych manuskryptach Doktorant prezentuje swoje umiejętności doboru literatury, wykorzystania źródeł, analizy krytycznej tekstów źródłowych i poprawność językową jak i układu pracy. Dodatkowo w pracy nr 3 wykazuje umiejętności prawidłowej interpretacji uzyskanych wyników, ich dyskusji oraz prawidłowo wyciąga wnioski z badań.

Podsumowanie i wnioski przedstawione na stronach 69-72 omawiają skrótowo najważniejsze wyniki, uzasadnienie wyboru ekstraktów z owocu derenia jadalnego. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant wyciągnął 10 wniosków, które korespondują z postawionymi celami pracy.

Najważniejszym osiągnięciem jest wykazanie, że związki czynne z grupy irydoidów i antocyjanów wywierają pozytywny efekt na czynniki, które mogą przyczyniać się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i wątroby, związanych

z nieprawidłową dietą i otyłością. Doktorant wskazuje też na istotne ograniczenia przeprowadzonej pracy oraz konieczność zweryfikowania wyników w dalszych badaniach.

Piśmiennictwo do monografii zawiera 38 dobrze dobranych pozycji.

Cała praca napisana jest bardzo starannie, jasnym, zrozumiałym językiem i piękną polszczyzną, co w dobie dominującego w publikacjach naukowych języka angielskiego nie jest często spotykane.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgra farmacji Macieja Danielewskiego p.t.: „Wpływ naturalnych irydoidów i antocyjanów na wybrane parametry funkcji wątroby i układu sercowo-naczyniowego” jest oryginalną i interesującą pracą naukową. Wskazuje, że Doktorant posiada dobrą znajomość badanych zagadnień, wykazuje się umiejętnością planowania i prowadzenia badań naukowych oraz szerokim warsztatem laboratoryjnym. Zamieszczone w recenzji nieliczne krytyczne uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej pracy i jej bardzo dobrej końcowej oceny. Stwierdzam, przedstawiona mi do recenzji praca świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta i rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z tym proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

o dopuszczenie Pana mgra farmacji Macieja Danielewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny pracy wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgra farmacji Macieja Danielewskiego.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Natalia Pawlas, prof. SUM