

Dr hab. n. med. Krzysztof Stachura, prof. UJ
Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków

Kraków, dn. 31.10.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Zofii Kingi Bytowskiej pt.:

„Wpływ 12 tygodniowej suplementacji witaminy D₃ połączonej z aktywnością fizyczną na wybrane parametry krwi, parametry funkcjonalne i jakość życia u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych metodą stymulacji głębokiej mózgu”

Ocena skuteczności leczenia czy postępowania usprawniającego często może być trudna i pobudzać do dyskusji. W licznych doniesieniach dotyczących oceny sytuacji życiowej pacjentów z różnymi schorzeniami w tym kontekście pojawia się termin „jakość życia”. Jakość życia ma charakter wielowymiarowy. Ujmowana może być obiektywnie i subiektywnie. W zależności od rodzaju schorzenia różne czynniki decydują o jakości życia. Najczęściej łączona bywa z oceną funkcjonalną. Choroba Parkinsona (PD) zwłaszcza w zaawansowanym stadium powoduje wiele ograniczeń obniżających jakość życia. Dokładne poznanie anatomii czynnościowej, procesów biochemicznych na poziomie komórkowym i fizjologii układu pozapiramidowego pozwoliło na wprowadzenie nowych chirurgicznych metod leczenia PD, w tym głębokiej stymulacji mózgu. Przekłada się to na zmianę jakości życia pacjentów dotkniętych schorzeniem. W powyższe zagadnienia wpisują się badania podjęte przez Panią mgr Zofię Kingę Bytowską, których owocem jest przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska.

Praca powstała w Zakładzie Bioenergetyki i Fizjologii Wyśiłku Fizycznego Wydziału Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jej promotorem jest dr hab. Jan Jacek Kaczor i promotorem pomocniczym dr med. Witold Libionka.

Na rozprawę doktorską składają się trzy opublikowane i powiązane tematycznie artykuły naukowe:

1. Chromiec P.A., **Urbaś Z.K.***, Jacko M., Kaczor J.J. (2021). The Proper Diet and Regular Physical Activity Slow Down the Development of Parkinson Disease. *Aging and disease*, 12(7), 1605–1623. <https://dx.doi.org/10.14336/AD.2021.0123>

2. **Bytowska Z.K.***, Korewo-Labelle D., Berezka P., Kowalski K., Przewłócka K., Libionka W., Kloc W., Kaczor J.J. (2023). Effect of 12-Week BMI-Based Vitamin D₃ Supplementation in Parkinson's Disease with Deep Brain Stimulation on Physical Performance, Inflammation, and Vitamin D Metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24, 10200. <https://doi.org/10.3390/ijms241210200>
 3. **Bytowska Z.K.***, Korewo-Labelle D., Kowalski K., Libionka W., Przewłócka K., Kloc W., Kaczor J.J. Impact of 12 Weeks of Vitamin D₃ Administration in Parkinson's Patients with Deep Brain Stimulation on Kynurenine Pathway and Inflammatory Status. *Nutrients* 2023, 15, 3839. <https://doi.org/10.3390/nu15173839>
- (*Urbaś przed- Bytowska po zawarciu związku małżeńskiego)

Biorąc pod uwagę wstępne rozważania wybrany temat rozprawy uważam ze wszech miar za aktualny i zwięźle łączący problematykę poruszaną w publikacjach.

Doktorantka artykuły opatruje wspólnym wprowadzeniem, następnie formułuje cel rozprawy doktorskiej, omawia publikacje wchodzące w skład rozprawy, wysuwa wnioski i wspólnie podsumowuje całość. Wszystko uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz używanych skrótów oraz bibliografia. Oceniając podobne prace uważam, że zaplanowany układ rozprawy jest bardzo przejrzysty. Porządkuje wiedzę zawartą w poszczególnych publikacjach co stanowi dużą jej wartość.

We wprowadzeniu podzielonym na cztery podrozdziały Doktorantka omawia epidemiologię i podstawy kliniczne PD. Zwraca uwagę na towarzyszące chorobie zwiększone ryzyko upadków prowadzących w konsekwencji do złamań wymagających unieruchomienia czy hospitalizacji. Przedstawia również procesy biochemiczne zachodzące w trakcie choroby i leczenia leżące u podstaw zwiększonej podatności na urazy. W przypadkach szybkiego postępu choroby, małej skuteczności farmakoterapii i pojawiających się jej skutków ubocznych jednym z możliwych sposobów postępowania jest głęboka stymulacja mózgu (DBS). W kolejnym podrozdziale omówiono rolę witaminy D w organizmie człowieka, jej metabolizm oraz udokumentowany niedobór w PD. Jest to postulowana przyczyna urazowości w przebiegu choroby. Stąd wynikła koncepcja Doktorantki suplementacji witaminy D₃ dawką opartą o wskaźnik masy ciała (BMI) u pacjentów z PD leczonych metodą DBS. Na koniec przedstawione zostały zaburzenia cyklu kinureninowego w PD wiodące do przewagi produkcji metabolitów o właściwościach neurotoksycznych i znaczenie czynników stanu zapalnego w rozwoju choroby. W moim odczuciu rozdział przystępnie wprowadza w

zagadnienia będące przedmiotem badań. Jego wartością są ryciny pozwalające zrozumieć zawilości omawianych procesów biochemicznych.

Celem rozprawy doktorskiej było sprawdzenie czy suplementacja witaminy D₃ dawką dostosowaną do BMI u pacjentów z PD leczonych DBS może wpływać na spowolnienie choroby poprzez: doprowadzenie do optymalnego stężenia witaminy D i jej metabolitów, zmniejszenie stanu zapalnego, regulację przebiegu cyklu kinureninowego oraz poprawę parametrów funkcjonalnych. Aby zrealizować postawiony cel Doktorantka wyznacza pięć obszarów badawczych, które rozwija w kolejnych trzech publikacjach. Cechuje je kompletność i poprawność w odniesieniu do założeń opracowania oraz jest wyrazem samodzielności w planowaniu badań.

Pierwsza praca ma charakter przeglądowy, a dwie dalsze są pracami oryginalnymi. Wszystkie zostały opublikowane w czasopismach posiadających znaczący wskaźnik oddziaływania impact factor (IF). Całkowita punktacja prac wynosi 18,9 (7,4, 5,6, 5,9), natomiast punktacja MEiN 420 (140, 140, 140). Doktorantka jest drugim autorem w pierwszej pracy i pierwszym autorem w pozostałych dwóch. W dokumentacji znajdują się oświadczenia Jej i współautorów dotyczące udziału w powstaniu poszczególnych prac, przy czym nie są kompletne. Potwierdzają one wiodącą rolę Doktorantki we wszystkich aspektach ich tworzenia.

Praca przeglądowa podsumowuje aktualną wiedzę dotyczącą oddziaływania prawidłowo dobranej diety, suplementów diety i aktywności fizycznej na przebieg PD. Prześlędzono wpływ relacji dieta – aktywność fizyczna na zdarzenia zachodzące na poziomie molekularnym w mięśniach szkieletowych. Wielu badaczy dąży do zidentyfikowania mediatorów molekularnych, które modyfikowane przez zbilansowaną dietę i ćwiczenia fizyczne mogą odgrywać rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych w tym PD. Przytoczone doniesienia potwierdzają, że stosowna dieta z regularną aktywnością fizyczną przyczyniają się do spowolnienia postępu choroby jak i wpływają pozytywnie na jakość życia pacjentów zmniejszając dolegliwości ruchowe oraz pozaruchowe. Przekłada się to również na zmniejszenie liczby potencjalnych urazów, wynikających z nich hospitalizacji i prowadzi do zmniejszenia kosztów leczenia. Powyższa wiedza zainspirowała Doktorantkę do podjęcia badań eksperymentalnych nad wpływem suplementacji witaminy D₃ dawką dostosowaną do BMI na cykl kinureninowy, markery stanu zapalnego i parametry funkcjonalne u pacjentów z PD poddanych DBS.

Badanie opisane w drugiej pracy wskazało, że 12. tygodniowa suplementacja witaminy D₃ dawką dostosowaną do BMI u pacjentów z PD leczonych metodą DBS indukuje

zmiany w stężeniu metabolitów witaminy D w surowicy i poprawia wyniki testów funkcjonalnych. Odpowiednio dobrana dawka witaminy D₃ wpływała na normalizację stężenia witaminy D i jej metabolitów na optymalnym poziomie. Zmniejsza to potencjalne ryzyko upadków w tej grupie chorych. Natomiast u badanych pacjentów nie wykryto istotnych statystycznie zmian stężenia markera stanu zapalnego CRP, choć w grupie otrzymującej suplementację witaminy D₃ zarysował się trend do jego spadku. Wartością badania jest zdefiniowanie innowacyjnego kompleksowego modelu podejścia terapeutycznego w chorobie PD.

Trzecia – ostatnia z cyklu prac porusza wpływ 12. tygodniowej suplementacji witaminy D₃ dawką dostosowaną do BMI u pacjentów z PD poddanych DBS na metabolity szlaku kinureninowego i markery stanu zapalnego. Stanowi ona uzupełnienie badań opisanych w poprzedniej pracy. Stwierdzono, że suplementacja witaminy D₃ przesuwa metabolizm cyklu kinureninowego w stronę neuroprotekcyjną, a jej deficyt przyczynia się do zwiększenia poziomu neurotoksycznego kwasu 3-hydroksyureninowego i spadku stężenia neuroprotekcyjnego kwasu pikolinowego (grupa kontrolna). Ponadto u pacjentów suplementowanych Witaminą D₃ udokumentowano istotny spadek markera stanu zapalnego jakim jest TNF- α . Dodatkowo zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy podwyższonym poziomem TNF- α i stężeniem kwasu 3-hydroksyureninowego. Powyższe wskazuje na neuroprotekcyjne właściwości witaminy D₃ u pacjentów z PD leczonych metodą DBS oraz jej związek z patogenezą choroby. Zatem suplementowanie witaminy D₃ prowadzące do utrzymania jej optymalnego poziomu może wspomagać leczenie przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów z PD.

Wartość merytoryczna przedstawionych prac została już oceniona przez recenzentów przed publikacją, więc trudno ją podważać. Wszystkie trzy zostały zamieszczone w uznanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Podjęte przez mgr Zofię Kingę Bytowską badania są niezwykle ważne i mają znaczenie praktyczne. Wplatają się one w dokonujący się postęp w leczeniu PD. W opracowaniach Doktorantka wykazała się nie tylko dużą wiedzą teoretyczną, ale również rzetelnym warsztatem badawczym i posiadaniem umiejętności wnikliwej obserwacji klinicznej.

Wiedza przekazana w pracy przeglądowej i wyniki badań z obu prac oryginalnych wypełniają wyznaczone obszary badawcze. Wysunięte wnioski w liczbie pięciu oddają założony cel rozprawy doktorskiej odpowiadając na postawione problemy badawcze.

W podsumowaniu Doktorantka konkluduje cykl prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Dostrzega znaczenie regularnej aktywności fizycznej i stosowania wybranych

suplementów diety w spowalnianiu postępu PD i w korzystnym wpływie na jakość życia pacjentów. Osiągnięciem jest udowodnienie, że suplementacja witaminy D₃ dawką dostosowana do BMI u pacjentów z PD leczonych metodą DBS może przyczynić się do poprawy jakości ich życia. Poza tym reguluje cykl kinureninowy w kierunku metabolitów neuroprotektoryjnych i zmniejsza poziom stanu zapalnego. Doktorantka zaznacza również, że przeprowadzone badania mają charakter nowatorski. Rozdział ten formalnie zamyka dysertację.

Piśmiennictwo zawiera 76 pozycji, w tym polskich autorów, co poczytuję za wartościowe biorąc pod uwagę częste pomijanie rodzimego dorobku. Cytowane pozycje pochodzą z lat 1999-2023, w większości z ostatnich dziesięciu. Właściwy dobór źródeł literaturowych świadczy o dużej wiedzy z zakresu poruszanej tematyki. Sposób cytowania jest staranny, zgodny z przyjętymi zasadami.

Praca jest napisana poprawnym językiem. Cechuje ją zwięzła redakcja z zachowaniem właściwych proporcji pomiędzy rozdziałami. Sposób podejścia Doktorantki do rozwiązywania problemów badawczych jest wyrazem umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Uzyskane wyniki posiadają znamiona oryginalności oraz wnoszą nowe elementy poznawcze w opracowane zagadnienia.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Zofii Kingi Bytowskiej spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w obowiązujących przepisach i wobec tego mam zaszczyt wnioskować do Rady Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zważywszy na układ rozprawy, wysoki sumaryczny IF czasopism, w których opublikowano prace składające się na rozprawę i jej innowacyjność wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. n. med. Krzysztof Stachura, prof. UJ