

Szczecin, 3 listopada 2023r.

prof. dr hab n.med. Leszek Sagan
Katedra Neurochirurgii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Unii Lubelskiej 1
71-252 Szczecinie

Recenzja

Rozprawy doktorskiej

mgr Zofii Kingi Bytowskiej

p.t.

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

W odpowiedzi na uchwałę Rady Nauk o Zdrowiu, GUMed z dnia 21 września 2023 roku przyjąłem na siebie obowiązek przygotowania recenzji rozprawy doktorskiej mgr Zofii Kingi Bytowskiej. Promotorem rozprawy jest dr hab. Jan Jacek Kaczor

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Zofii Kingi Bytowskiej liczy 37 stron i zawiera wykaz skrótów, wykaz prac wchodzących w skład rozprawy, streszczenia w języku angielskim i polskim, wprowadzenie, cele rozprawy, omówienie publikacji wchodzących w jej skład, wnioski, podsumowanie i bibliografię. Jako załączniki umieszczone zostały kopie prac z oświadczeniami współautorów.

Rozprawa oparta jest na trzech pracach, w tym dwóch stanowiących badania oryginalne, traktujących o wpływie prawidłowej suplementacji witaminy D₃ oraz aktywności fizycznej na poprawę wybranych parametrów ruchowych oraz biochemicznych u chorych z chorobą Parkinsona (PD) leczonych głęboką stymulacją mózgu. Jest to bardzo ważny temat w perspektywie ogólnej, a mianowicie angażowania czynników naturalnych, wykorzystujących między innymi plastyczność układu nerwowego w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. PD jest chorobą nieuleczalną w której w około 2-3 % przypadków leczenie farmakologiczne wspomagane jest głęboką stymulacją mózgu (DBS). Jednak mimo zaawansowanej farmakoterapii i leczenia chirurgicznego zaburzenia mają charakter postępujący. Stąd też poszukiwania dodatkowych możliwości terapeutycznych wpisują się w nowe trendy szerokiego spojrzenia na leczenie chorób neurodegeneracyjnych.

Suplementacja witaminą D₃ u pacjentów z PD nie jest tak powszechnie uwzględniana w leczeniu jak powinna być. Badania wykazują, że pacjenci z PD mają stężenie czynnej formy witaminy D₃ w surowicy poniżej optymalnego (<30 ng/ml). Dlatego też dawkowanie witaminy D₃ w tej jednostce chorobowej powinno być wyższe. Jest to aspekt szczególnie ważny w naszym położeniu geograficznym, w którym stosunkowo niewielka liczba słonecznych dni w roku kalendarzowym prowadzi do częstych niedoborów witaminy D₃. Stąd też u chorych z PD zwiększone jest ryzyko wystąpienia depresji, procesów zapalnych, osłabienia siły mięśniowej oraz upadków. Upadki mogą z kolei prowadzić łatwo do złamań, ze względu na obniżoną gęstością kości.

W tej perspektywie ciekawe są cele i założenia przedstawionej mi pracy, ukierunkowane na poznanie wpływu aktywności fizycznej i suplementacji witaminą D₃ w dawce dobranej do BMI na parametry funkcjonalne oraz stężenie markerów stanu zapalnego i metabolitów cyklu kinureninowego u chorych z PD leczonych przy użyciu DBS.

Pierwsza praca pt. *"The Proper Diet and Regular Physical Activity Slow Down the Development of Parkinson Disease"* stanowi przegląd literatury analizującej wpływ diety i ćwiczeń fizycznych na procesy molekularne zwalniające postęp zaburzeń neurodegeneracyjnych. Dokonana analiza wskazuje, że odpowiednio ukierunkowany wysiłek fizyczny i stosowanie wybranych suplementów diety może spowalniać postęp PD. Uzyskane wyniki zainspirowały Doktorantkę do przeprowadzenia badań eksperymentalnych, sprawdzających jak suplementacja witaminą D₃ dawką dostosowaną do BMI wpływa na markery stanu zapalnego, cykl kinureninowy i parametry funkcjonalne u pacjentów z PD leczonych przy pomocy DBS. Powyższy artykuł został opublikowany w *Aging and disease*, 12(7), 1605–1623. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.013> z IF równym 7,4. W przedstawionym artykule Doktorantka jest drugim autorem.

Druga praca pt. *"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"* jest pracą oryginalną i przedstawia badania mające na celu sprawdzenie czy suplementacja witaminą D₃, dawką dobraną do BMI pacjentów, wpływa na stężenie metabolitów witaminy D, markerów stanu zapalnego oraz parametry funkcjonalne u pacjentów z PD leczonych DBS. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z placebo w grupie kontrolnej. Rekrutacja pacjentów odbywała się na Oddziale Neurochirurgii w Szpitalu im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku i trwała od listopada 2019 do lutego 2022, w sezonach jesienno – zimowych, aby uniknąć wpływu ekspozycji chorych na słońce. Analizowano 13 pacjentów z grupy suplementowanej, którzy otrzymywali przez 12 tygodni suplementację witaminą D₃ dawką dostosowaną do ich BMI oraz 16 pacjentów w grupie kontrolnej, którzy otrzymywali placebo w postaci oleju roślinnego. Pacjenci byli zachęceni, aby w trakcie badania wykonywać 3500 kroków/dzień, aż do 7500 kroków/dzień na koniec trwania badania. Sprawność fizyczną oceniano

przy pomocy standardowych testów funkcjonalnych. W zakresie oceny metabolicznej badano stężenie metabolitów witaminy D w surowicy oraz poziom markera ogólnego stanu zapalnego - CRP. Wykazano, że suplementacja witaminą D₃, dawką dobraną do BMI pacjentów, wpływa pozytywnie na stężenie metabolitów witaminy D w surowicy pacjentów z PD leczonych przy użyciu DBS oraz poprawia parametry funkcjonalne u tych chorych. Markery stanu zapalnego nie uległy istotnej zmianie. Praca opublikowana została w *International journal of molecular sciences*, 24(12), 10200. <https://doi.org/10.3390/ijms241210200> z IF 5,6. Doktorantka jest w niej pierwszym autorem.

Trzecia praca pt. "*Impact of 12 Weeks of Vitamin D₃ Administration in Parkinson's Patients with Deep Brain Stimulation on Kynurenine Pathway and Inflammatory Status*" jest kontynuacją pierwszej pracy oryginalnej i przedstawia wyniki badań nad wpływem suplementacji witaminą D₃ dawką dostosowaną do BMI na metabolity cyklu kinureninowego i markery stanu zapalnego w PD z użyciem DBS. W badaniu uwzględniono 15 pacjentów z grupy suplementowanej i 21 z grupy kontrolnej. Wykazano, że suplementacja witaminą D₃ dawką dostosowaną do BMI pacjentów z PD leczonych DBS doprowadza do regulowania stężenia metabolitów szlaku kinureninowego oraz znaczącego obniżenia parametru stany zapalnego TNF-alfa. Praca opublikowana została w *Nutrients* **2023**, 15, 3839. <https://doi.org/10.3390/nu15173839> z IF 5,9. Doktorantka jest w pracy pierwszym autorem.

Zaprezentowane badania rzucają nowe i usystematyzowane spojrzenie na rolę ukierunkowanej aktywności fizycznej i suplementacji witaminą D₃ u chorych z PD leczonych metodą DBS. Mają one duże znaczenie we wprowadzaniu dodatkowych metod terapeutycznych w leczeniu chorych na PD. Proponowane postępowanie ma bezpośredni wpływ na uzyskane wyniki leczenia, w tym na jakość życia pacjentów. Znajduje to potwierdzenie w literaturze naukowej obejmującej przedstawiane zagadnienia. Łącznie punktacja 3 prac wynosi: IF - 18,9 a MEN 420 pkt.

Przedstawiona do recenzji praca stanowi samodzielny oryginalny dorobek naukowy i odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Praca ta dowodzi, że Doktorantka opanowała zdolność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych. Biorąc wszystkie powyższe spostrzeżenia pod uwagę mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Zofii Kingi Bytowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska pt. "Wpływ 12 tygodniowej suplementacji witaminą D₃ połączonej z aktywnością fizyczną na wybrane parametry krwi, parametry funkcjonalne i jakość życia u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych metodą stymulacji głębokiej mózgu" w pełni odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom

stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, określonym w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce , Dz.U. z 2021 r., poz. 478 z późn. zm.). Przeprowadzone badania, ich wartość naukowa i przydatność kliniczna oraz jasność wyводу naukowego czynią tę pracę bardzo interesującą i cenną.

Wnoszę również do Wysokiej Rady Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o nadanie mgr Zofii Kindze Bytowskiej stopnia doktora nauk medycznych.