



Prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz
Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki
Katedra Żywienia Klinicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, dn. 23.09.2023

Recenzja pracy doktorskiej

mgr. Joanny Rogulskiej pt. *Szacowanie stabilności oksydacyjnej mieszanin do żywienia pozajelitowego o różnym składzie i wpływ długotrwałego żywienia tymi preparatami na wskaźniki stresu oksydacyjnego u chorych wymagających długotrwałego żywienia pozajelitowego.*

Żywienie pozajelitowe jest elementem leczenia pacjentów w warunkach szpitalnym i domowych w sytuacjach, gdy inna forma żywienia czyli doustna i dojelitowa nie mogą być zastosowane. Celem takiego rodzaju żywienia jest wyleczenia pacjenta, poprawa jakości życia, a w wielu przypadkach żywienie pozajelitowe umożliwia przeżycie. Do praktyki klinicznej żywienie pozajelitowe wprowadził w roku 1968 Stanley J Dudrick w Stanach Zjednoczonych. W Polsce żywienie pozajelitowe stosowane jest zgodnie z najnowszymi wytycznymi od lat 70-tych XX wieku, w roku 2007 NFZ wydał zarządzenie obejmujące opis procedur leczniczych takich jak: żywienie pozajelitowe i dojelitowe oraz zasady ich refundacji. Oznacza to, że żywienie kliniczne zostało uznane za procedurę leczniczą, która powinna być znana każdemu lekarzowi. Odrębne przepisy prawa farmaceutycznego regulują przygotowywanie mieszanin do żywienia pozajelitowego przez farmaceutę. Jakość i trwałość mieszanin do żywienia pozajelitowego ma istotne znaczenie dla bezpieczeństwa ich stosowania.

Celem pracy doktorskiej mgr. Joanny Rogulskiej było porównanie stabilności oksydacyjnej mieszanin do żywienia pozajelitowego przygotowanych na bazie różnych emulsji tłuszczowych i roztworów aminokwasów. Dodatkowo oceniono wpływ tych mieszanin na równowagę antyoksydacyjno-prooksydacyjną u pacjentów, którzy je

przyjmują.

Praca doktorska opiera się na trzech publikacjach (jednej poglądowej oraz dwóch oryginalnych) o sumarycznej punktacji IF 11,539, MEiN 260,0, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, (ponadto, Doktorantka jest współautorką 3 doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach ESPEN):

- 1) **Rogulska J., Osowska S.,** *Wskaźniki peroksydacji lipidów w żywieniu pozajelitowym.* Prospects in Pharmaceutical Sciences, doi: 10.56782/pps.146 Punkty MEiN:20
- 2) **Rogulska J., Osowska S., Zawada K., Giebułtowicz J.** *Effect of different amino acid solutions on the oxidative stability of three different lipid emulsions in all-in-one admixture.* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2023;1-8. Punkty IF:3,896 ; Punkty MEiN:100
- 3) **Rogulska J., Osowska S., Kunecki M., Sobocki J., Ładyżyński P., Giebułtowicz J.** *Antioxidant balance in plasma of patients on home parenteral nutrition: A pilot study comparing three different lipid emulsions.* Clinical Nutrition, 2021, 40, 3950-3958. Punkty IF: 7,643; Punkty MEiN:140

Cel pracy doktorskiej został zrealizowany poprzez ocenę procesu peroksydacji lipidów w mieszaninach pozajelitowych o różnym składzie (trzy różne emulsje lipidowe i dwa preparaty aminokwasowe) oraz określenie ich podatności na peroksydację. Ocena procesu peroksydacji przeprowadzona została poprzez oznaczenie zmian stężenia aldehydów oraz stężenia dienów i trienów w czasie symulowanego wlewu.

Doktorantka zbadała równowagę antyoksydacyjno-prooksydacyjną w osoczu pacjentów żywionych mieszaninami do żywienia pozajelitowego, zawierającymi różne emulsje tłuszczowe i roztwory aminokwasowe. Grupę badaną stanowili chorzy długotrwale żywieni pozajelitowo, leczeni w Samodzielnym Publicznym Szpitalu im. prof. W. Orłowskiego oraz pacjenci z Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. Pirogowa w Łodzi. Grupą kontrolną byli zdrowi ochotnicy. W osoczu oceniono zawartość dialdehydu malonowego (MDA), aktywność peroksydazy glutationowej (Se-GSHPx oraz GSH-Px), transferazy glutationowej (GST) oraz całkowitą pojemność antyoksydacyjną (ORAC).

Szacowanie predyspozycji na peroksydację zostało wykonane z użyciem techniki spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego, EPR.

W pierwszej pracy (**Publikacja 1**) wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Doktorantka dokonała przeglądu piśmiennictwa dotyczącego parametrów peroksydacji lipidów i metodyki badania tego procesu w żywieniu pozajelitowym. Doktorantka oparła artykuł na 85 publikacjach oraz szczegółowo omówiła stosowane w Polsce emulsje tłuszczowe.

Publikacja 2 obejmuje ocenę wpływu na stopień peroksydacji w mieszaninach do żywienia pozajelitowego (AIO):

- dwóch różnych roztworów aminokwasów stosowanych w różnych sytuacjach klinicznych (Aminomell10E® stosowany u pacjentów w stabilnym okresie choroby i Nephroprotect® stosowany u osób z niewydolnością nerek)

- trzech różnych emulsji lipidowych (Intralipid® - 100 % oleju sojowego, ClinOleic® na bazie oliwy z oliwek i oleju sojowego i SMOFlipid® - 30% oleju sojowego, 30% oleju kokosowego, 15% oleju rybiego i 25% oliwy z oliwek) pobranych bezpośrednio z oryginalnych opakowań oraz w worku AIO.

Warto podkreślić, że ważnym aspektem badania było pobieranie próbek podczas symulowanej infuzji dożylniej mieszaniny, aby jak najlepiej odtworzyć warunki kliniczne podawania ich pacjentom. Oprócz analizy zawartości aldehydów w workach AIO Doktorantka oznaczyła stężenia dienów i trienów. Ponadto przy użyciu techniki elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR), zbadała podatność mieszanin na tworzenie pierwotnych produktów peroksydacji lipidów, czyli wolnych rodników.

Publikacja 3 miała na celu ocenę czy HPN oraz typ użytych emulsji lipidowych wpływa na równowagę antyoksydacyjno-prooksydacyjną w osoczu pacjentów z chorobami współistniejącymi i bez nich. W pierwszym etapie porównano wyniki pacjentów z osobami z grupy kontrolnej. W drugim etapie pacjentów podzielono na trzy grupy: przyjmujących mieszaniny AIO z emulsją lipidową Intralipid®, ClinOleic®, SMOFlipid®. Doktorantka oznaczyła stężenie w osoczu dialdehydu malonowego (MDA), aktywność enzymów przeciwutleniających, takich jak: peroksydaza glutationowa (GSH-Px), selenozależna peroksydaza glutationowa (Se-GSH-Px), S-transferaza glutationowa (GST), oraz całkowitą pojemność antyoksydacyjną (ORAC).

Zarówno rodzaj emulsji lipidowej, i rodzaj roztworu aminokwasów, miały wpływ na ilość produktów peroksydacji lipidów w mieszaninach do żywienia pozajelitowego. W osoczu pacjentów żywionych pozajelitowo wykazała obniżenie obrony antyoksydacyjnej

w porównaniu do w grupy kontrolnej (nizsza aktywność GST i wartość ORAC).

Ponadto rodzaj zastosowanej emulsji lipidowej i aminokwasowej miał wpływ na równowagę antyoksydacyjno-prooksydacyjną osocza pacjentów.

Podsumowanie.

Uważam, że tematyka badań jaką podjęła Doktorantka jest bardzo istotna dotyczy bardzo ważnego tematu jakim jest odpowiednie przygotowanie przez farmaceutę mieszanin do żywienia pozajelitowego oraz stabilność mieszaniny – co w konsekwencji wpływa na stan pacjenta i może zmniejszać ryzyko powikłań. Warto podkreślić oryginalność przeprowadzonych badań. Z mojego punktu widzenia najciekawsza jest praca 3, w której porównano stężenia markerów pro i anty oksydacyjnych w grupie osób z HPN i zdrowych, jak również przy zastosowaniu różnych emulsji tłuszczowych. Zwraca uwagę ubnizona odpowiedź antyoksydacyjna u pacjentów HPN, co stanowi dalsze wyzwanie do poszukiwania rozwiązań udoskonalenia składu mieszaniny.

Z pozycji Recenzenta zwracam jednak uwagę na:

- małą ilość przebadanych mieszanin (18 w publikacji 2) oraz preparatów (tylko 3 emulsje tłuszczowe i dwa rodzaje roztworów aminokwasów), oraz pilotażowy charakter badań przedstawionych w publikacji 3 - co powoduje, że badania Doktorantki mają charakter wstępny

- grupa pacjentów była niejednorodna, należy zwrócić uwagę, że obecność poszczególnych chorób oraz stosowane leki mogą wpływać na procesy oksydacyjne.

- mieszanina (AIO) do żywienia była przygotowana metodą grawitacyjną, w której finalny worek napełniany jest z butelek zawieszonych na stojaku, wymaga wyjaśnienia czy mieszaniny wykonywano za pomocą specjalnego mieszalnika, oraz czy zastosowanie dedykowanego urządzenia nie zmniejsza procesów pro - oksydacyjnych?

Pomimo powyższych uwag przedstawioną do oceny rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Praca doktorska mgr Rogulskiej świadczy o umiejętności zaplanowania badań, skutecznego ich przeprowadzenia, prawidłowej analizy statystycznej i wyciągnięcia odpowiednich wniosków. Praca ma walory praktyczne, a publikacje wchodzące w skład pracy doktorskiej są ważnym głosem naukowym w zakresie badań nad stabilnością mieszanin do żywienia pozajelitowego. Badania przeprowadzone przez mgr Joannę Rogulską mogą stanowić początek dalszego rozwoju w zakresie żywienia

pozajelitowego i lepszego dostosowania składu żywienia do potrzeb pacjenta, jednocześnie zminimalizowania efektów niekorzystnych.

Uważam, że praca odpowiada wymogom stawianym tego typu pracom doktorskim. Dlatego, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr. Joanny Rogulskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz



