

*Alena Lupa*  
*hpjw*

Lublin 27.04.2023

Prof. dr hab. n. med. Iwona Beń-Skowronek  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej  
z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną  
ul. Prof. Antoniego Gębali 6 , 20-093 Lublin

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Ocena wykładników immunologicznych i biochemicznych stanu zapalnego u dzieci z otyłością prostą” lek. Doroty Artemniak-Wójtowicz**

Większość powikłań otyłości jest wynikiem niskiego stopnia uogólnionego przewlekłego stanu zapalnego indukowanego otyłością. Narastająca otyłość prowadzi do przebudowy tkanki tłuszczowej i zmian w jej mikrośrodowisku. Zmienia się skład i liczba komórek układu immunologicznego. Makrofagi są największą subpopulacją komórek immunologicznych tkanki tłuszczowej i głównym źródłem cytokin prozapalnych. Pochodzą z przekształconych monocytów z krwi obwodowej. Infiltracja tkanki tłuszczowej przez monocyty koreluje z ekspresją zrębowo-naczyniowych czynników prozapalnych. Podobnie działają napływające do trzewnej tkanki tłuszczowej neutrofile. W samej tkance tłuszczowej limfocyty T CD4+ kontrolują rozwój zapalenia poprzez różnicowanie się w kierunku limfocytów Th17, Th1, Th2 lub Treg w zależności od stężenia cytokin obecnych w środowisku tkankowym. Ponadto IFN-gamma wydzielany przez Th1 zwiększa akumulację makrofagów w tkance tłuszczowej. Podobnie działają komórki T CD8+. Stan zapalny powodowany otyłością zwiększa stężenie adipokin i białka CRP. Zapalenie w tkance tłuszczowej przyczynia się do insulinooporności. Ma ono wpływ na gromadzenie lipoprotein w wątrobie, sprzyja reakcji zapalnej w ścianie naczyń i prowadzi do rozwoju miażdżycy.

***Główna hipoteza badawcza przedstawionej pracy zakłada występowanie niskiego stopnia przewlekłego, uogólnionego stanu zapalnego indukowanego otyłością, który toruje rozwój zaburzeń metabolicznych u dzieci z otyłością prostą.***

***Celem pracy była ocena zmian w morfologii krwi obwodowej, liczebności limfocytów Th 17 i stężeniu CRP oraz ich związku biochemicznymi i metabolicznymi parametrami otyłości u dzieci.***

W rozdziale założenia i cel pracy niepotrzebnie opisywano liczebność badanej populacji - potem te dane powtarzały się w publikacjach.

### **1/ Ocena merytoryczna pracy.**

Rozprawa doktorska lek. Doroty Artemniak-Wójtowicz zatytułowana „Ocena wykładników immunologicznych i biochemicznych stanu zapalnego u dzieci z otyłością prostą” przedstawiona mi do oceny stanowi cykl trzech anglojęzycznych, spójnych tematycznie publikacji poświęconych ocenie wybranych wykładników immunologicznych i biochemicznych stanu zapalnego u dzieci z otyłością przed i po interwencji leczniczej w porównaniu z grupą kontrolną. Publikacje zostały poprzedzone rozbudowanym wstępem i opatrzone całościowym podsumowaniem.

***Rozprawa składa się z trzech artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych łączna punktacja tych prac to 8,14 IF i 270 pkt. MNiSW.***

Pierwszy artykuł: „**Obesity and chronic inflammation crosslinking**” *Central European Journal of Immunology 2020;45(4): 461-468* jest pracą poglądową analizującą dane z piśmiennictwa dotyczące przewlekłego stanu zapalnego a zwłaszcza mechanizmy jego rozwoju. Szczegółowo i interesująco opisuje środowisko immunologiczne tkanki tłuszczowej, cytokiny i inne czynniki wydzielane przez limfocyty w tkance tłuszczowej. Praca oparta jest na 66 aktualnych publikacjach.

Druga praca: „**The association of complete blood count with Th 17 lymphocytes and C-reactive protein levels in overweight and obese children**” *Pediatrics Polska 22; 97(4)319-325* -oceniało w niej różnice pomiędzy parametrami krwi obwodowej, odsetkiem limfocytów Th 17 i stężeniem CRP u dzieci z nadwagą i otyłością i u dzieci szczupłych. Na niewielkiej populacji 27 dzieci z nadwagą i otyłością stwierdzono statystycznie istotnie wyższe liczby leukocytów, monocytów, odsetek komórek Th17 i poziomy CRP u dzieci z nadwagą i otyłością, które korelowały z antropometrycznymi cechami otyłości: BMI, WC, WC SDS i WHtR). Ponadto u dzieci z otyłością statystycznie istotnie wyższe było stężenie erytrocytów. Wyniki te potwierdzają prozapalny profil immunologiczny u dzieci z nadmierną

masą ciała. Praca ta interesująco opisuje i potwierdza związki otyłości z aktywacją limfocytów i makrofagów prozapalnych.

Trzecia praca „**Changes of peripheral Th17 cells subset in overweight and obese children after body weight reduction**” *Frontiers of Endocrinology 2022; 13;971402* – jest oceną subpopulacji limfocytów Th 17 u dzieci przed i po redukcji masy ciała. Odsetek tych limfocytów był wyższy u dzieci otyłych a zmniejszył się po redukcji masy ciała. Ponadto badanie wykazało istotną statystycznie korelację pomiędzy odsetkiem limfocytów Th17 a parametrami glikemicznymi oraz wskaźnikami gospodarki lipidowej. Wyniki te mogą sugerować związek przyczynowo - skutkowy między stanem zapalnym występującym w otyłości a rozwojem zaburzeń metabolicznych. Uzyskane wyniki wskazują też, że redukcja masy ciała u dzieci powoduje ustępowanie stanu zapalnego. Jest to bardzo interesująca praca wyjaśniająca po części mechanizmy tzw. „pamięci metabolicznej”. Wszystkie prowadzone w niej obserwacje są starannie przemyślane i udokumentowane.

## **2. Ocena metodologiczna pracy**

Założenia pracy pogłądowej i prac obserwacyjnych są prawidłowo sformułowane. Wyjątkowo starannie dobrano metody badawcze, zwłaszcza w pracy opublikowanej we *Frontiers of Endocrinology*.

Zwraca uwagę bardzo dokładna, poprawna metodycznie i prowadzona systematycznie analiza statystyczna wyników oznaczeń. Uzyskane informacje zebrano w formie tabelarycznej i poddano analizie statystycznej. Zrozumienie analizy statystycznej ułatwiają przedstawione w pracach wykresy.

Piśmiennictwo sumarycznie w liczbie 248 prac jest dobrane starannie, adekwatne do przedstawianego zagadnienia. Zawiera dość dużą liczbę artykułów z ostatnich 5 lat przed publikacją stanowią one 16,5%. Prace stanowiące cykl artykułów zostały pozytywnie ocenione przez recenzentów czasopism *Central European Journal of Immunology*, *Pediatrics Polska* i *Frontiers of Endocrinology* co można sprawdzić na stronach tychże czasopism.

Na podstawie 3 prac doktorantka wysnuła 4 wnioski.

- Cechy przewlekłego uogólnionego stanu zapalnego indukowanego otyłością są obecne już w wieku dziecięcym, co znajduje odzwierciedlenie wyższych stężeniach komórek Th17 i leukocytów w surowicy krwi – wniosek należałoby poprawić, gdyż elementy komórkowe nie mogą być oceniane w postaci stężenia a w badaniu oceniano cytometrycznie pełną krew.

-Drugi wniosek: W przebiegu otyłości u dzieci stwierdza się występowanie charakterystycznych zmian w morfologii krwi obwodowej: wzrostu liczby leukocytów, a wśród nich głównie frakcji monocytów oraz wzrostu liczny erytrocytów i stężenia hemoglobiny - sformułowany jest poprawnie.

-Trzeci wniosek- Indukowany otyłością przewlekły stan zapalny niekorzystnie wpływa na parametry gospodarki węglowodanowej, insulinowrażliwość i profil lipidowy należałoby zmienić, gdyż nie badano parametrów w kilku punktach czasowych i w tej sytuacji nie możemy powiedzieć, czy stan zapalny zmienia parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej, czy też zmiana tejże gospodarki wywołana wzrostem masy ciała wpływa na odsetek limfocytów Th17. Wiemy tylko, że te parametry są ze sobą powiązane.

-Bardzo dobrze sformułowany i interesujący jest 4 wniosek: W otyłości wieku dziecięcego zmiana diety i stylu życia prowadząca do redukcji masy ciała powoduje ustępowanie stanu zapalnego i zmian metabolicznych już po 3 miesiącach od podjęcia interwencji, co sugeruje, że u dzieci proces ten może być stosunkowo łatwo odwracalny.

Doktorantka w pracy nie ustrzegła się drobnych błędów językowych: w określaniu rzeczy policzalnych np. limfocytów należy używać słowa liczba zamiast ilość, oraz odsetek zamiast stężenie. Błędy te mnie umniejszają wartości pracy.

Wszystkie artykuły włączone w cykl stanowiący rozprawę doktorską są dziełem wielu autorów, doktorantka w każdej publikacji jest pierwszym autorem, pozostali autorzy złożyli oświadczenia, że lek Dorota Artemniak-Wójtowicz wniosła istotny indywidualny wkład polegający na opracowaniu koncepcji, stworzeniu hipotez badawczych, rekrutacji uczestników, wykonywaniu określonych pomiarów i badań, opracowaniu i interpretacji wyników pracy, przygotowaniu artykułów do druku.

Podsumowując jako recenzent powołany przez Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego stwierdzam, iż przedstawiona praca na stopień doktora nauk medycznych lek. Doroty Artemniak-Wójtowicz wskazuje na jej dużą samodzielność i dojrzałość naukową. Oceniając bardzo wysoko w całości rozprawę doktorską uważam, że spełnia ona wymagania stawiane tego typu pracom.

***Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r.***

*Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)*

*Biorąc pod uwagę oryginalność przeprowadzonych badań, analizę licznych parametrów klinicznych i biochemicznych, opanowany nowoczesny warsztat badawczy i słuszność wysnutych wniosków z prawdziwą przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dopuszczenie lek. med. Doroty Artemniak-Wójtowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.*

*Prof. dr hab. n. med. Iwona Beń-Skowronek*

prof. dr hab. Iwona Beń-Skowronek  
specjalista pediatra  
endokrynolog  
diabetolog  
1476831



