



INSTYTUT MEDYCyny DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ  
im. Miroslawa Mossakowskiego POLSKIEJ AKADEMII NAUK

02-106 Warszawa, ul. A. Pawińskiego 5,  
tel.: 606 192 100, fax: 22 668 55 32 e-mail [ziemba@imdik.pan.pl](mailto:ziemba@imdik.pan.pl)

dyrektor ds. operacyjnych  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Ziemia  
Zakład Fizjologii Stosowanej

Krajowy Naukowy  
Ośrodek Wiodący



RPLW/i 4654/2022  
Data: 2022-07-27  
UMB

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marty Wołosowicz p.t  
„Wpływ N-acetylocysteiny lub kwasu liponowego na ekspresję białkowych  
transporterów kwasów tłuszczowych oraz metaloproteinaz macierzy  
pozakomórkowej w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej szczurów  
karmionych dietą bogatotłuszczową”**

***Przedmiot rozprawy i jego znaczenie naukowe***

Dysertacja doktorska p. mgr Marty Wołosowicz dotyczy procesów zachodzących w obrębie tkanki tłuszczowej w stanie hiperplazji, a w szczególności ekspresji metaloproteinaz oraz białkowych transporterów kwasów tłuszczowych, co przekłada się na tempo transportu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Znaczenie naukowe rozprawy sprowadza się do trzech ogólnych aspektów związanych z przemianą materii w otyłości, każdy o fundamentalnym znaczeniu. Po pierwsze dotyczy nieznanych do tej pory zagadnień związanych z procesami zachodzącymi w obrębie przerośniętej w otyłości tkance tłuszczowej. Przekłada się to na aspekt drugi jakim jest zagadnienie samej otyłości i poznania mechanizmów z nią związanych. I w końcu wpływ samej diety bogatotłuszczowej na metabolizm. Wprawdzie dla Autorki pracy zastosowanie diety bogatej w tłuszcze było jedynie narzędziem do wywołania dodatniego bilansu energetycznego, to jednak w kontekście poznawczym trudno pominąć ten aspekt, jeżeli weźmie się pod uwagę liczne i niewyjaśnione kontrowersje związane ze stosowaniem tej diety u ludzi. Obraz metaboliczny na, który Autorka zwraca uwagę związany jest z zaburzeniami przemiany materii a zwłaszcza nadprodukcji reaktywnych form tlenu i korzystnego znaczenia w homeostazie redoks N-acetylocysteiny i kwasu alfa –liponowy. Z drugiej strony zwiększony transport przez błonowy tych związków zwiększa wewnątrzkomórkową akumulację lipidów. Z tych założeń Autorka wyprowadziła podstawowe cele pracy, które dotyczyły oceny: 1 wpływu diety bogatotłuszczowej na stężenie insuliny, glukozy i wskaźników lipidowych osocza, 2. wpływu N-acetylocysteiny i kwasu alfa –liponowego na zmiany histologiczne tkanki tłuszczowej i ekspresję transporterów

kwasów tłuszczowych i ich akumulację w wybranych frakcjach lipidowych oraz ekspresję metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej w tkance tłuszczowej o różnej lokalizacji.

### ***Charakterystyka pracy i jej ocena formalna***

Podstawę manuskryptu przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej stanowią trzy prace oryginalne opublikowane w International Journal of Environmental Research and Public Health, Advances in Medical Sciences oraz Cellular Physiology and Biochemistry. Są to czasopisma publikujące prace recenzowane o międzynarodowym zasięgu. W pierwszym z wymienionych periodyków Autorka opublikowała pracę przeglądową, pozostałe są publikacjami oryginalnymi, a ich łączny współczynnik oddziaływania (IF) wynosi: 11,818 (380 punktów MNiSW).

Rozprawę otwiera wstęp, który pomimo niewielkiej objętości zawiera niezbędne informacje dotyczące zagadnień będących przedmiotem dysertacji. Ze wstępu zostały wyprowadzone, wspomniane wyżej cele przeprowadzonych badań. Praca została wykonana na modelu zwierzęcym z podziałem na grupy: kontrolną, oraz trzy grupy utrzymywane na diecie bogatej w tłuszcz z tym, że jedna otrzymywała samą dietę, w dwóch pozostałych dodatkowo podawano roztwór N-acetylocysteiny lub kwas alfa-liponowy. Podział na te grupy jest całkowicie uzasadniony w świetle postawionych celów badawczych. Jest tradycją Zakładu Fizjologii, że badania są prowadzone przy zastosowaniu szerokiego wachlarza metod. Nie inaczej jest w przypadku recenzowanej rozprawy.

Jak zwykle w układzie rozprawy składającej się z już opublikowanych prac, brakuje mi wspólnej dla nich dyskusji. Nie należy tego jednak traktować jako zarzut a fanaberię recenzenta, zwłaszcza, że takie części znajdują się w załączonych publikacjach.

### ***Uzyskane wyniki, wnioski .***

U wszystkich zwierząt karmionych dietą bogatotłuszczową w porównaniu z grupą kontrolną nastąpił istotny przyrost masy ciała, któremu towarzyszyło podwyższenie stężenia glukozy i insuliny oraz wskaźnika insulino oporności HOMA. U zwierząt tych zwiększyła się wielkość adipocytów oraz liczba komórek immunopozytywnych CD68. Interesujący są różnice w ekspresji białek. Konsekwencją diety bogatej w tłuszcz jest również wzrost ekspresji ekspresji białek w różnej lokalizacji tkanki tłuszczowej: w tkance trzewnej wzrastała ekspresja FAT/CD36, FABPpm, FATP1, FATP4, natomiast w podskórnej tkance tłuszczowej jedynie FAT/CD36.

Doktorantka potwierdziła także, że konsekwencją diety bogatotłuszczowej jest wzrost zawartości wolnych kwasów tłuszczowych zarówno w trzewnej jak i podskórnej tkance tłuszczowej, ponadto w tkance wewnątrztrzewnowej wzrasta zwiększa się również ilość

diacylogliceroli i triacylogliceroli. Ważnym i oryginalnym odkryciem pracy jest wykazanie, że N-acetylocysteina i kwas alfa-liponowy obniżają poziom osoczowej insuliny oraz glukozy i wpływają na redukcję masy ciała co więcej N-acetylocysteina w trakcie zwiększonej podaży tłuszczów w diecie podczas stosowania diety bogatotłuszczowej obniża zawartość diacylogliceroli i tracylogliceroli w osoczu w przeciwieństwie do kwasu alfa-liponowy, który nie wykazuje takiego działania.

Autorka opisała również inne, niezmiernie interesujące działania N-acetylocysteiny lub kwasu alfa liponowego, które w trakcie diety bogatotłuszczowej prowadzą do zmniejszenia wielkości adiopocytów przy równoczesnym podwyższeniu ilości, liczby komórek CD68 immunopozytywnych w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej. Ponadto N-acetylocysteina w sytuacji zwiększonej podaży tłuszczów w diecie trakcie reżimu diety bogatotłuszczowej obniża ekspresji FAT/CD36, FABPpm, FATP1 i FATP4 na poziomie mRNA, w tkance w tłuszczowej wewnątrztrzewnowej i podskórnej, a w tej ostatniej dodatkowo zmniejsza ekspresji białka FAT/CD36 natomiast w wewnątrztrzewnowej białka FATP4.

Doktorantka wykazała również, podawanie N-acetylocysteiny, i kwasu alfa-liponowego wraz z dietą bogatą w tłuszcze zmniejsza akumulację kwasów tłuszczowych zarówno w wewnątrztrzewnowej jak podskórnej tkance tłuszczowej. Stwierdzono ponadto, że N-acetylocysteina obniża ekspresję białka MMP2.

Przedstawione wyniki doktorantka podsumowała w 9 wnioskach.

### ***Uwagi krytyczne.***

Wartość uzyskanych i przedstawionych w pracy wyników została już pozytywnie oceniona przez fakt opublikowania ich w znaczących międzynarodowych czasopismach.

Jedyna uwaga krytyczna dotyczy przedstawionych wniosków, są one bowiem streszczeniem i podsumowaniem wyników, a nie wnioskami w ścisłym tego słowa znaczeniu. W tym miejscu oczekiwałem bowiem raczej stwierdzeń opisujących ogólne biologiczne znaczenie przedstawionych wyników. Interesuje mnie na przykład opinia doktorantki dotycząca wpływu N-acetylocysteiny, i kwasu alfa-liponowego na redukcję masy ciała, korzystne kształtowanie glikemii i insulinemii oraz wpływ tych związków na obniżenie akumulacji wolnych kwasów tłuszczowych. Stwierdzenie takich działań obu związków stanowi istotny wkład do piśmiennictwa światowego. Czy jednak mają one w odległej perspektywie jakieś znaczenie praktyczne? odpowiedź na to pytanie Doktorantka skromnie pomija milczeniem.

W pracy znalazłem kilka literówek, których wyszczególniać nie będę ponieważ nie mają one wpływu na ogólną, wyśmienitą ocenę pracy.

### ***Podsumowanie***

Przedstawione do recenzji badania stanowią dojrzałą i oryginalną pracę naukową dotyczącą subtelných mechanizmów metabolicznych związanych z otyłością, w szczególności roli N-acetylocysteiny i kwasu alfa-liponowego w kształtowaniu przemian lipidów osoczowych i akumulacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Wartościowe oryginalne wyniki zbliżają nas do pełniejszego opisu szlaków metabolicznych w otyłości, co stanowi niezaprzeczalny wkład w rozumienie tych skomplikowanych zjawisk.

Nie po raz pierwszy w stosowaną przez Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku strukturę manuskryptu włączone zostają informacje dotyczące Doktoranta. Pozwala to recenzentowi na bardziej kompleksową ocenę Jego postaci. Pomaga bowiem w stwierdzeniu, że Osoba ubiegająca się o stopień doktora jest ukształtowanym badaczem, nie tylko na podstawie życiorysu przedstawianego przez Promotora i samej dysertacji.

Pani Otóż, pani Marta Wołosowicz jest pierwszym Autorem czterech publikacji, trzy z nich zostały włączone do pracy doktorskiej, oraz 8 doniesień na krajowych konferencjach naukowych. Była ponadto kierownikiem czterech projektów badawczych finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Odbyła trzy staże naukowe w USA oraz uczestniczyła w 17 szkoleniach, w tym 9 w USA. Przedstawione zestawienie upoważnia do stwierdzenia, że mamy do czynienia z badaczem dużo wyrastającym ponad przeciętność ustawowych wymagań koniecznych do uzyskania stopnia doktora.

#### ***Wniosek końcowy***

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska reprezentuje bardzo wysoki poziom naukowy. Zarówno przedstawiony do recenzji manuskrypt rozprawy, oraz cała aktywność Doktorantki wskazują na Jej wysoką dojrzałość jako badacza.

Recenzent miał przyjemność oceny pracy doktorskiej o wysokim poziomie naukowym wykonanej przez dojrzałego badacza reprezentującego znaczne doświadczenie naukowe.

Zdaniem recenzenta przedstawiona do oceny praca spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i spełnia wymagania art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r (prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021., poz. 478).

Zwracam się zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie p. mgr Marty Wołosowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 17 lipiec, 2022 r

prof. dr hab. n. med. Andrzej Ziemia

