

Recenzja pomyślnie  
Wniosek o wybór  
Prof. dr hab. Małgorzata Zabrzeńska  
Prodziekan  
Wydziału Lekarskiego  
ds. Nauk

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Bronisława Skrzep-Poloczek Zabrzeż, 5 czerwca 2023

Katedra i Zakład Fizjologii  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzeżu  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
e-mail:bskrzep-poloczek@sum.edu.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

**mgr Jarosława Nuskiewiczza**

**pod tytułem:** „Ocena stężenia witaminy D, melatoniny, biomarkerów stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i wykładników endokrynej aktywności tkanki tłuszczowej u pacjentów z nowotworami głowy i szyi”.

**przygotowanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Karoliny Szewczyk-Golec z Katedry Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgra Jarosława Nuskiewiczza jest pracą interesującą pod względem poznawczym i, co istotne – posiada walory praktyczne. Jest oceną stężenia witaminy D, melatoniny, biomarkerów stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i wykładników endokrynej aktywności tkanki tłuszczowej u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Rozprawa powstała pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Karoliny Szewczyk-Golec, pof. UMK.

Przedstawiona rozprawa doktorska omawia monotematyczny materiał, który obejmuje wyniki badań opublikowanych w dwóch publikacjach oryginalnych i jednej publikacji pogładowej, mających na celu ocenić stężenia melatoniny i witaminy D, a także aktywności wybranych enzymów antyoksydacyjnych, stężenia markerów peroksydacji lipidów, wybranych adipokin, czynników regulujących homeostazę glukozy oraz wykładników stanu zapalnego u pacjentów z nowotworami głowy i szyi (HNCs). Dodatkowo, badanie miało

na celu określenie związku pomiędzy powyższymi parametrami a wiekiem i wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. body mass index) pacjentów w przebiegu HNCs.

Praca doktorska stanowiąca cykl publikacji posiada łączny Impact Factor 19,442 oraz łączną punktację MNiSW: 380 punktów. Ponadto rozprawa ma charakter innowacyjny w zakresie zastosowania nowych potencjalnych antyoksydantów w łagodzeniu stresu oksydacyjnego u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Publikacje wchodzące w skład cyklu opisują ważny modyfikowalny wykładnik stylu życia wpływający na przebieg choroby - masę ciała.

Należy podkreślić, że jakość opublikowanych prac została doceniana przez Wydawnictwa a proces publikacji obejmował lata 2020-2023 czyli okres pandemii SARS-CoV-2. Artykuły zostały opublikowane w uznanych przez międzynarodową społeczność akademicka czasopismach o wysokim statusie wpływu wśród czytelników zainwestowanych w medycznej dziedzinie naukowej.

Rozprawa doktorska mgra Jarosława Nuszkiewicza została przygotowana w oparciu o wyniki własne przedstawione w artykułach:

1. Nuszkiewicz Jarosław, Woźniak Alina, Szewczyk-Golec Karolina. Ionizing radiation as a source of oxidative stress: the protective role of melatonin and vitamin D. *International Journal of Molecular Science*. 2020:Vol.21nr16, s.5804, 1-22
2. Nuszkiewicz Jarosław, Czuczejko Jolanta, Maruszak Marta, Pawłowska Marta, Woźniak Alina, Małkowski Bogdan, Szewczyk-Golec Karolina. Parameters of oxidative stress, vitamin D, osteopontin, melatonin in patients with lip, oral, cavity, pharyngeal cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021: Vol.2021,s.1-13., 2364931
3. Nuszkiewicz Jarosław, Czuczejko Jolanta, Dróżdż Wiktoria, Woźniak Alina, Małkowski Bogdan, Szewczyk-Golec Karolina. Concentration of selected adipokines and factors regulation carbohydrate metabolism in patients with head and neck cancer in respect to their body mass index. *Journal of Molecular Science*. 2023:Vol.24, nr 4, s.1-16,3283.

Na przeprowadzenie badań uzyskano stosowną zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (zgoda numer KB221/2018) a wyrażenie zgody na udział w badaniu było dobrowolne i nie miało wpływu na przebieg leczenia.

Finansowanie badania pochodziło z Projektu Dla Młodych Naukowców i Uczestników Studiów Doktoranckich z Grantu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza oraz z realizacji Projektu Badawczego Służącego Rozwojowi Zespołów Badawczych w Ramach Działalności Naukowej Wydziału Lekarskiego CM UMK.

Rozprawa doktorska mgr Jarosława Nuszkiewicza liczy 145 stron, zawiera 6 rycin, 6 tabel oraz 122 pozycji piśmiennictwa. Klasyczny układ dysertacji składa się z następujących rozdziałów: *Wykaz stosownych skrótów, Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Wstęp, Cele pracy, Omówienie cyklu publikacji, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Granty naukowe związane z realizacją projektu, Spis rycin, Spis tabel, Bibliografia oraz Załączniki: Kopie publikacji, Oświadczenia autorów publikacji, Zgoda komisji Bioetycznej, Wzór kwestionariusza dla pacjenta.*

Piśmiennictwo zostało dobrane prawidłowo i uwzględnia istotne publikacje dotyczące poruszanego zagadnienia; zawiera aż 122 pozycje, z których około 87% opublikowanych zostało w ostatniej dekadzie, co świadczy o aktualności podjętych badań.

Autor w *Wykazie stosowanych skrótów* zawarł szczegółowo i przejrzysto wszystkie występujące w pracy skróty. Wstęp został poprzedzony *Wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską*

W liczącym 5 stron *Wstępie* Autor pokrótce opisał epidemiologię, etiologię, przebieg kliniczny i leczenie chorób nowotworowych z uwzględnieniem nowotworów głowy i szyi. Autor nakreślił rolę stresu oksydacyjnego występującego w patomechanizmie chorób onkologicznych, przedstawił metabolizm i funkcje melatoniny, witaminy D, osteopontyny oraz mechanizmy łączące otyłość z nowotworami.

W rozdziale *Cele pracy* Autor w sposób jasny nakreśla podstawowe problemy badawcze, z jakimi się zamierzył :

1. Zbadanie wpływu ochronnego działania melatoniny i witaminy D przed uszkodzeniami oksydacyjnymi wywołanymi promieniowaniem jonizującym, mającym zastosowanie w diagnostyce i leczeniu nowotworów – na podstawie dostępnej literatury.

2. Ocenę stężenia melatoniny i witaminy D, a także aktywności wybranych enzymów antyoksydacyjnych, stężenia markerów peroksydacji lipidów, wybranych adipokin, czynników regulujących homeostazę glukozy oraz wykładników stanu zapalnego u pacjentów z nowotworami głowy i szyi.

3. Analizę możliwych zależności między badanymi parametrami a wybranymi czynnikami antropometrycznymi u pacjentów z nowotworami głowy i szyi.

*Omówienie cyklu publikacji* doktorant przedstawił w sposób jasny w siedmiu podrozdziałach: Uczestnicy badania, Schemat badania, Badania biochemiczne, Metody statystyczne, Publikacja I-artykuł poglądowy, Publikacja II-wyniki, Publikacja III-wyniki. Badania zostały przeprowadzone u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnego, złośliwego nowotworu wargi, jamy ustnej lub gardła albo pierwotnego, złośliwego nowotworu krtani bądź

raka *in situ* wargi, jamy ustnej lub gardła u pacjentów leczonych w Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe o parametrach antropometrycznych zbliżonych do pacjentów grupy badanej. Schemat badania, i wyniki zostały przedstawiony bardzo przejrzysto w kolejnych rycinach i tabelach. Wykonano oznaczenia aktywności SOD-1, CAT, GPx i stężenia malonyldialdehydu (MDA, ang. malondialdehyde) wykonano w zawiesinie krwinek czerwonych a w osoczu MDA. W surowicy oznaczono poziom melatoniny i 25(OH)-witaminy D, osteopontyny, omentyny-1, adiposyny, adiponektyny, peptydu C, greliny, glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, ang. glucose-dependent insulinotropic peptide), glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, ang. glucagon-like peptide 1), glukagonu, insuliny, leptyny, inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, ang. plasminogen activator inhibitor-1), rezystyny oraz wisfatyny. Dodatkowo przeprowadzono autorską ankietę dotyczącą uzależnień i innych czynników predysponujących do wystąpienia HNCs.

Wyniki zostały opisane szczegółowo, poparte są danymi zawartymi w tabelach. W liczącym 6 stron rozdziale *Dyskusja* Doktorant w sposób systematyczny i wielowątkowy umiejętnie skonfrontował uzyskane wyniki z Publikacji II i III z odpowiednimi danymi z aktualnego piśmiennictwa. Warte podkreślenia jest, iż Autor krytycznym okiem spojrzął na własne wyniki i – w oparciu o prace innych autorów – próbował wytłumaczyć złożoność uzyskanych wyników.

Rozdział *Wnioski* jest konsekwencją analizy uzyskanych wyników. Doktorant po przeanalizowaniu aktualnej literatury wskazuje, że zarówno melatonina, jak i witamina D mają potencjał jako substancje chroniące przed uszkodzeniami wywołanymi promieniowaniem jonizującym. Ponadto melatonina potencjalnie może być stosowana jako czynnik radioprotekcyjny u ludzi. Z analizy aktualnej literatury naukowej wynika, że zarówno melatonina, jak i witamina D wykazują selektywne działanie radiosensybilizujące na komórki rakowe, co czyni je obiecującymi adiuwantami w radioterapii.

Doktorant w oparciu o zgromadzone dane wykazał, że istotnie niższe stężenie melatoniny zaobserwowano jedynie w grupie starszych pacjentów z HNC, co być związane z wiekiem. Stwierdził że niskie stężenie witaminy D u pacjentów z nowotworami głowy i szyi wskazuje na możliwą rolę niedoborów witaminy D w rozwoju HNCs. Wysnuł wniosek że zaburzenie równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej oraz nasilenie peroksydacji lipidów w kancerogenezie HNCs oraz osłabienie enzymatycznej obrony antyoksydacyjnej związane z wiekiem wskazują na uwzględnienia wieku pacjentów w strategiach leczenia. Doktorant wykazał że wysokie stężenie osteopontyny u pacjentów z HNC może być związane z

kancerogenezą i wpływać na rozwój choroby poprzez mechanizmy oksydacyjne. Udokumentował że u pacjentów z HNC występują zaburzenia równowagi hormonalnej tkanki tłuszczowej, co wpływa na zmianę metabolizmu węglowodanów i profilu markerów stanu zapalnego a grelina, wisfatyna i PAI-1 wydają się być szczególnie zaangażowane w patomechanizmy rozwoju i/lub progresji HNCs. Zaobserwował wyższe stężenie adipsyny i glukagonu u pacjentów z HNCs niezależnie od ich BMI w porównaniu z grupą kontrolną co wskazuje że zaburzone procesy metaboliczne w przebiegu otyłości mogą wpływać negatywnie na przebieg przemian metaboliczne u pacjentów z tym rodzajem nowotworu.

Autor krytycznie zauważył że niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych na większej grupie pacjentów z HNCs, aby przeanalizować udział tych parametrów w chorobie nowotworowej i ich potencjalne zastosowanie jako biomarkerów HNCs.

Za najważniejszy praktyczny wniosek należałoby moim zdaniem uznać, iż stwierdzone niższe stężenie witaminy D u pacjentów z nowotworami głowy i szyi wskazuje na możliwą rolę niedoborów witaminy D w rozwoju HNCs. Osłabienie enzymatycznej obrony antyoksydacyjnej było bardziej zaburzone u starszych pacjentów co wskazuje na uwzględnienie wieku pacjentów w planowaniu i prowadzeniu leczenia.

Tym samym Doktorant osiągnął założone cele.

Z pozycji recenzenta przedstawiam następujące pytania i komentarze:

1. Czy w grupie kontrolnej i grupach badanych przeprowadzono wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych i otyłości ?
2. W jaki sposób można wytłumaczyć fakt, ujemnej korelacji dotyczących stężenia MDA i masy ciała u osób z grupy kontrolnej (Publikacja II) ?
3. Proponuję, aby zamiast określenia „poziomy” stosować określenie „stężenia” badanych substancji w osoczu/surowicy krwi.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgra Jarosława Nuskiewicza pt. „Ocena stężenia witaminy D, melatoniny, biomarkerów stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i wykładników endokrynej aktywności tkanki tłuszczowej u pacjentów z nowotworami głowy i szyi” wykonana w Katedrze Biologii i Biochemii Medycznej, Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod opieką Pani Promotor - dr hab. Karoliny Szewczyk-Golec, prof. UMK **spełnia warunki na stopień naukowy doktora**, zawarte art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.). **Dysertacja pana Jarosława Nuskiewicza**

prezentuje adekwatną wiedzę teoretyczną Doktoranta w wybranej dyscyplinie oraz jej umiejętności prowadzenia pracy naukowej – recenzja jest zatem pozytywna.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie Pana Jarosława Nuskiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę 1) duże znaczenie praktyczne podjętych badań, 2) bardzo obszerny zakres przeprowadzonych badań oraz 3) istotność uzyskanych wyników, zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgra Jarosława Nuszkiweicza.

*Skrzep - Poloczek  
Bronisława*

Zabrze, 5 czerwca 2023

Dr hab. n. med. i n. o zdr.

Bronisława Skrzep-Poloczek