

Wrocław, 19 kwietnia 2022 r.

Prof. dr hab. Małgorzata Słowińska-Lisowska
Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Recenzja

**rozprawy doktorskiej mgr Anny Tylutki
pt. „Aktywny styl życia jako efektywna metoda profilaktyki zaburzeń
funkcji układu immunologicznego u osób starszych”**

Promotorem rozprawy jest Pani dr hab. Agnieszka Zembron-Lacny, prof. UZ

Doktorantka, korzystając z możliwości stworzonej przez ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późn. zm., zgodnie z jej treścią (art. 13 ust. 2), przygotowała spójny tematycznie zbiór artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych posiadających wskaźnik oddziaływania Impact Factor, a tym samym indeksowanych we wszystkich bibliograficznych bazach danych, co spełnia kryteria określone w/w ustawie.

Praca na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne przygotowana przez Panią Annę Tylutkę obejmuje monotematyczny cykl dwóch publikacji naukowych pod wspólnym tytułem „Aktywny styl życia jako efektywna metoda profilaktyki zaburzeń funkcji układu immunologicznego u osób starszych”.

W skład cyklu wchodzi dwie publikacje : jedna przeglądowa i jedna oryginalna.

1. Tylutka A, Zembron-Lacny A. Immunological aging and clinical consequences. Postepy Hig Med Dosw 2020; 74: 260-271. doi: 10.5604/01.3001.0014.3054.
2. Tylutka A, Morawin B, Gramacki A, Zembron-Lacny A. Lifestyle exercise attenuates immunosenescence; flow cytometry analysis. BMC Geriatr 2021; 21: 200. doi: 10.1186/s12877-021-02128-7.

Odbitki w/w publikacji zostały załączone do manuskryptu pracy doktorskiej.

Sumaryczna punktacja przedstawionego osiągnięcia naukowego Pani magister Anny Tylutki w postaci monotematycznego cyklu dwóch publikacji naukowych wynosi **4,191 Impact Factor, 140 punktów wg listy MEiN**.

Doktorantka jest pierwszym autorem w obu publikacjach.

Zgodnie z oświadczeniami pozostałych autorów Pani Magister miała wiodący udział w opracowaniu przeglądu piśmiennictwa, koncepcji i przygotowaniu projektu badań, wykonaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników badań oraz redakcji manuskryptów prac.

Pisemne zgody współautorów zostały dołączone do pracy.

Jest również adnotacja, że współautorzy wyrażają zgodę na umieszczenie publikacji ich współautorstwa w cyklu monotematycznych prac będących podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora.

Prace Doktorantki zostały opublikowane na łamach czasopisma „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” oraz „BMC Geriatrics”. Należy podkreślić, że publikacja przeglądowa do tej pory była dwa razy cytowana, a artykuł oryginalny opublikowany w 2021 roku już cztery razy (wg *Web of Science* na dzień 6.04.2022 r). Niewątpliwie świadczy to o dużej ich wartości naukowej. Należy podkreślić, że publikacje są przygotowane bardzo starannie pod względem edytorskim, zawierają zarówno tabele, jak i rysunki, które dodatkowo podnoszą ich wartość.

Moje wątpliwości budzi podanie przez Panią Magister tylko nr DOI dla publikacji, a nie pełnych danych bibliograficznych. DOI to cyfrowy identyfikator dokumentu elektronicznego, który jest tzw. lokalizatorem zasobu elektronicznego w Internecie. Dokument może mieć nadane DOI, ale nigdy się nie ukazać (może czekać w „przechowalni”), albo ukazać się na przykład po 2 latach w zmienionej formie. Wszystkie publikacje aktualnie mają nadane numery oraz strony w periodykach i powinno to być podane w dysertacji.

Należy podkreślić, że projekt badawczy, w którym Pani Magister brała udział był finansowany w ramach środków dla młodych naukowców z subwencji MNiSW na podtrzymanie i rozwój potencjału badawczego.

Wydaje się, iż ocena rozprawy doktorskiej przygotowanej na podstawie opublikowanych prac naukowych dotyczących jednego tematu wiodącego, wymaga od recenzenta odmiennego niż w klasycznych rozprawach podejścia do takiej dysertacji, z uwzględnieniem nie-

co innych aspektów. Publikacje zamieszczone w czasopismach poddano już ocenie pod względem merytorycznej poprawności przez recenzentów będących specjalistami z obszaru badawczego, którego one dotyczyły.

Należy podkreślić, że aktywność fizyczna należy do najskuteczniejszych środków służących do utrzymania dobrego zdrowia fizycznego i psychicznego.

Aktualnie nie ma wątpliwości co do faktu, że obniżony poziom aktywności fizycznej jest silnym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej. Zostało to potwierdzone w wielu badaniach kohortowych. Wyśilek fizyczny jest także metodą profilaktyki i leczenia szeregu schorzeń. Szczególne znaczenie ma fakt, iż umiarkowana, systematyczna aktywność fizyczna może zapobiegać globalnym epidemiom: chorobom układu naczyniowo-sercowego, otyłości i cukrzycy. Aktywność fizyczna jest również istotnym czynnikiem wpływającym na układ immunologiczny oraz proces starzenia się.

Badania Pani mgr Anny Tylutki bardzo dobrze wpisują się w nurt poszukiwań profilaktyki zaburzeń i osłabienia funkcji układu immunologicznego u osób starszych.

Rozprawę doktorską stanowi 31 stronicowy wydruk komputerowy zawierający podsumowanie dwóch artykułów, oświadczenia współautorów publikacji oraz odbitki prac. We wstępie, Autorka uzasadnia cel swoich badań. Pierwsza publikacja, w której dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego starzenia się układu odpornościowego oraz stosowanych metod zapobiegania immunosenescencji. Publikację tę można zatem uznać jako uzasadnienie celowości podjęcia badań eksperymentalnych. Włączenia w cykl publikacji artykułu o charakterze przeglądu jest niewątpliwie bardzo istotnym elementem, który może świadczyć o bardzo dobrej znajomości przez Doktorantkę problematyki, której dotyczą badania eksperymentalne. Pani Magister przygotowując pracę poglądową wykazała się dobrą znajomością piśmiennictwa z zakresu szeroko rozumianego starzenia się układu odpornościowego, co z pewnością ułatwiło jej prawidłowe sformułowanie celów swojej pracy eksperymentalnej.

Celem drugiej publikacji wchodzącej w cykl jest cyt. „ocena wpływu aktywnego stylu życia na profil odpornościowego ryzyka wyrażonego stosunkiem liczby limfocytów T CD4⁺ do limfocytów T CD8⁺ oraz analiza odsetka limfocytów T dziewiczych i limfocytów T pamięci z uwzględnieniem seropozytywności wobec wirusa CMV i zawartości tkanki tłuszczowej”.

Moim zdaniem bardziej precyzyjne byłoby użycie zamiast słowa *wpływ* słowa *zależność*.

W rozdziale Materiały i Metody Pani mgr Anna Tylutka charakteryzuje badane osoby, opisuje stosowane metody badawcze oraz opisuje zastosowane testy wysiłkowe i protokoły badań.

Badaniami objęto 54 słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku. Osoby te miały średnio $71,4 \pm 5,8$ lata: w eksperymencie wzięło udział 47 kobiet i 7 mężczyzn. Uczestników badań podzielono na dwie grupy – aktywna i nieaktywna fizycznie na podstawie wyniku testu marszowego i badań wydolności fizycznej. Moje wątpliwości budzi fakt, że badaniami objęto łącznie zarówno kobiety, jak i mężczyzn. W przypadku mężczyzn w eksperymencie uczestniczyło tylko siedem osób.

Doktorantka w swojej dysertacji bardzo dokładnie opisała zastosowane metody diagnostyczne podając ich czułości oraz współczynniki zmienności, co w badaniach dotyczących aktywności fizycznej bardzo często podnosi wiarygodność uzyskanych wyników badań. Różnice obserwowane u osób różniących się poziomem aktywności fizycznej albo zastosowanym bodźcem wysiłkowym, są często na poziomie 10-15 % i tylko zastosowanie wysoko specyficznych metod o dużej czułości pozwala na prawidłowe wnioskowanie.

W rozdziale Wyniki Badań Doktorantka opisuje uzyskane wyniki badań. Część tabel oraz Rysunków jest powieleniem tych, które są zawarte w publikacji.

Do najważniejszych wyników Pani mgr Anny Tylutki można zaliczyć wykazanie w grupie nieaktywnych seniorów istotnej zależności między zawartością tkanki tłuszczowej a liczbą limfocytów T CD4⁺ oraz liczbą limfocytów T CD4⁺CD45RO⁺. Ponadto stwierdzono wysokie wartości współczynników korelacji, które mogą wskazywać na związek zawartości tkanki tłuszczowej ze zmianami liczby limfocytów T pomocniczych oraz limfocytów T pamięci.

Osoby badane, które wykazywały wyższy poziom sprawności motorycznej oraz wydolności fizycznej miały wyższą wartość odsetka populacji limfocytów T CD4⁺CD45RA⁺ oraz wyższy stosunek CD4CD45RA/CD4CD45RO.

Około 60% aktywnych fizycznie seniorów charakteryzowało się CD4/CD8 w przedziale wartości referencyjnych między ≥ 1 a $\leq 2,5$, co klasyfikuje tę grupę jako reprezentantów pomyślnego starzenia się. Stosunek CD4/CD8 < 1 zaobserwowano jedynie u 3% aktywnych fizycznie. Natomiast w grupie nieaktywnych fizycznie, 45% badanych wykazywało CD4/CD8 w przedziale wartości referencyjnych ≥ 1 a $\leq 2,5$, 40% wykazywało CD4/CD8 $> 2,5$, a 15% wykazywało CD4/CD8 < 1 .

Dysertacja nie zawiera rozdziału dyskusja, ponieważ jest on zawarty w publikacji eksperymentalnej.

Kolejnym rozdziałem są wnioski. Należy niewątpliwie zauważyć, że uzyskane przez Panią Magister wyniki badań mają duże znaczenia poznawcze oraz aplikacyjne.

Na szczególną uwagę zasługują dwa wnioski: cyt. „aktywność fizyczna podejmowana przez całe życie (ang. lifestyle exercise) spowalnia immunosenescencję, a nawet odmładza układ immunologiczny” oraz cyt. „niska aktywność fizyczna i wysoka zawartość tkanki tłuszczowej nasilają immunosenescencję i stwarzają szczególne ryzyko zaburzeń metabolicznych u osób starszych”.

Podczas obrony rozprawy chciałabym, żeby Doktorantka scharakteryzowała, szczególnie w oparciu o wyniki metaanaliz, jaki jest aktualnie najbardziej rekomendowany wysiłek prozdrowotny, szczególnie w aspekcie układu immunologicznego.

Rozprawa zawiera też rozdział streszczenie w języku polskim oraz angielskim.

Z obowiązku Recenzenta przedstawię bardzo drobne nieprawidłowości sformułowań, które zawarto w przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej.

Sformułowanie *literatura* jest moim zdaniem niewłaściwe dla języka naukowego. Moim zdaniem powinno być stosowane słowo *piśmiennictwo*.

Strona 18: Analizę składu ciała wykonano nieinwazyjną metodą impedancji bioelektrycznej. A jakie są metody inwazyjne oznaczania składu ciała ?

Za złoty standard można uznać oznaczanie składu ciała za pomocą urządzenia wykorzystującego zjawisko absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA). Jest to bardzo dokładna i wysoce specyficzna metoda, nie podlegająca wpływowi innych czynników, jak to ma miejsce w oznaczeniach metodą bioimpedancji. Nie jest to z pewnością metoda inwazyjna, używana jest bowiem bardzo mała dawka promieniowania jonizującego. W przyszłości proponuję zastosować tą metodę do oznaczania składu ciała badanych. Moim zdaniem metoda bioimpedancji może być wykorzystywana tylko do charakterystyki antropometrycznej badanych osób.

Należy podkreślić, iż większość moich uwag ma charakter dyskusyjny i nie wpływa w istotnym stopniu na wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej.

Trzeba też zauważyć, że jest to praca doktorska z cyklu prac ocenionych, recenzowanych przez recenzentów zewnętrznych i przyjętych do druku. Taka forma przedstawiania

rozprawy doktorskiej z mojego punktu widzenia zasługuje na szczególne wyróżnienie. Tego typu rozprawy doktorskie mają niewątpliwie duże walory metodologiczne, a wyniki badań mogą być szybciej udostępnione i cytowane przez innych badaczy, co miało też miejsce w przypadku publikacji Pani mgr Anny Tylutki.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską uważam, że praca spełnia wszystkie wymagania i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr Anny Tylutki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska kwalifikuje doktorantkę do nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Ponadto, ze względu na nowatorski i oryginalny charakter badań Pani mgr Anny Tylutki oraz duże walory poznawcze oraz aplikacyjne uzyskanych wyników badań wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Małgorzata Słowińska-Lisowska