

Dr hab. Małgorzata Borowiak, prof. UAM

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

PANI MGR JULII MATUSZEWSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ:

„Wpływ diety kafeteryjnej matki na układ immunologiczny, profil metaboliczny i hormonalny oraz funkcje rozrodcze potomstwa szczurów”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Julii Matuszewskiej została wykonana pod przewodnictwem Pani prof. dr hab. Joanny Śliwowskiej oraz prof. X, na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach, w Pracowni Neurobiologii znajdującej się obrębie Katedry Zoologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu.

Dieta ma wpływ na wiele procesów nie tylko na utrzymanie prawidłowej masy ciała, lecz również coraz więcej wyników wskazuje na olbrzymią rolę zbalansowanej diety matki na prawidłowy rozwój potomstwa. Niestety, wraz z rozwojem gospodarczym dieta obfita w cukry proste, tłuszcze i sól, a uboga w nieprzetworzone warzywa i owoce, ogólnie określana jako dieta zachodnia jest coraz powszechniejsza i prowadzi do wielu zaburzeń metabolicznych, co zostało potwierdzono zarówno obserwacjami empirycznymi, w badaniach klinicznych czy podstawowych z wykorzystaniem modeli zwierzęcy. Natomiast nasza wiedza na temat wpływu diety zachodniej matek na rozwój embrionalny jest ograniczona, choć jest to oczywiste jest to znaczący negatywny wpływ. W kobiet w ciąży spożywających „dieta zachodnią”, dochodzi do nadmiernej aktywacji ścieżeczki sygnalizacyjnej insuliny. Niektóre główne wpływy zachodniej diety na wczesny rozwój potomstwa obejmują: niedobory żywieniowe, konsekwencje metaboliczne, modyfikacje epigenetyczne, programowanie adipoidalne, efekty poznawcze i behawioralne, rozwój układu odpornościowego, mikrobiota jelitowa lub zwiększone ryzyko chorób przewlekłych. Zrozumienie wpływu diety matki na wczesny rozwój potomstwa jest kluczowe dla inicjatyw zdrowotnych i interwencji mających na celu promowanie zdrowszych nawyków żywieniowych u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Zachęcanie do

zrównoważonej i bogatej w składniki odżywcze diety w tych krytycznych okresach może przyczynić się do optymalnego zdrowia i dobrostanu zarówno matek, jak i ich potomstwa.

### **Formalny opis rozprawy**

Oceniana rozprawa obejmuje opublikowane wyniki zawarte w dwóch oryginalnych artykułach naukowych. Tekst jest spisany w języku polskim i rozpoczyna się obszernym streszczeniem w tym języku, a także odpowiadającym mu podsumowaniem w języku angielskim. Następny rozdział stanowi Wstęp, który wprowadza czytelnika w temat badawczy. Mgr Matuszewska, po przedstawieniu hipotez i celów pracy, szczegółowo opisuje materiały i metody zastosowane w ramach badań i analiz. Następnie prezentuje uzyskane wyniki, prowadzi dyskusję na ich temat, a także przedstawia podsumowanie, wnioski oraz bibliografię związaną z badaniem o tytule: „Wpływ diety kafeteryjnej matki na układ immunologiczny, profil metaboliczny i hormonalny oraz funkcje rozrodcze potomstwa szczurów.”

Ostatnią część rozprawy stanowią dwa artykuły naukowe opublikowane w czasopismach Scientific Reports (2021) oraz Biology of Reproduction (2023). W obu tych publikacjach mgr Matuszewska jest wymieniona jako pierwszy autor, a załączone oświadczenia potwierdzają jej wiodący udział w przeprowadzeniu badań opisanych we wspomnianych artykułach naukowych. Warto podkreślić, że mgr Matuszewska uzyskała wsparcie finansowe dla Młodych Naukowców w ramach projektu Uniwersytetu Przyrodniczego na lata 2019 i 2020 oraz pełniła funkcję kierownika grantu Preludium przyznawanego przez Narodowe Centrum Nauki. Mimo że to nie jest formalny wymóg, szkoda, że w pracy nie znalazły się informacje dotyczące innych aspektów działalności naukowej, takich jak prezentacje na konferencjach, działalność organizacyjna czy udział w działalności popularnonaukowej.

### **Merytoryczna ocena rozprawy**

Rozdział „Wstęp” stanowi solidne wprowadzenie czytelnika w tematykę przeprowadzonych badań. Doktorantka wykazała się w nim głęboką znajomością literatury związanej z przedmiotem badań, jednocześnie umiejętnie unikając nadmiernego rozbudowania tego fragmentu. Warto zauważyć, że liczący 13 stron wstęp jest starannie zredagowany, zawiera trzy rzetelnie opisane ryciny, a tekst napisany jest poprawnie, nie zawierając istotnych błędów językowych, za wyjątkiem drobnego potknięcia edytorskiego. Autor zdołał skutecznie skondensować istotne informacje, co przyczynia się do klarowności prezentowanych treści.

Wyniki: Prace badawcze zostały skonstruowane w oparciu o dwa główne eksperymenty, w trakcie których matki szczurze były narażone na dietę kafeteryjnej (KAF) przez różne okresy czasu: 10 tygodni (eksperyment 1) i 16 tygodni (eksperyment 2). W trakcie badań doktorantka zaobserwowała szereg istotnych zmian w masie ciała, składzie ciała, profilu metabolicznym, immunologicznym, hormonalnym oraz poziomie ekspresji genów potomstwa matek na diecie KAF.

Analiza danych wykazała, że wpływ diety KAF na potomstwo był złożony i zależał od płci. Interesującym aspektem było to, że dieta KAF miała bardziej negatywny wpływ na samice niż na samce. Na przykład, potomstwo matek będących na diecie KAF przez 10 tygodni charakteryzowało się niższą masą ciała i wyższą zawartością tkanki tłuszczowej w porównaniu do grupy kontrolnej. Efekt ten był bardziej wyraźny u samic. Dodatkowo, obserwowano zależność płciową w przypadku poziomu glukozy, cholesterolu i trójglicerydów, gdzie wzrost ich poziomu był bardziej znaczący u samicy potomstwa matek z grupy KAF.

Również w zakresie parametrów hormonalnych zaobserwowano różnice w odpowiedzi płciowej. W obu grupach, zarówno samic, jak i samców potomstwa matek z grupy KAF, zaobserwowano podwyższony poziom insuliny. Ponadto, doktorantka badała profil immunologiczny potomstwa, oceniając stężenia cytokin takich jak IL6, IL10 i TNF $\alpha$  w surowicy. Te parametry również ulegały zmianom zależnym od płci, co wskazywało na istotne różnice w reakcji immunologicznej potomstwa matek na dietę KAF.

Podsumowując, prace badawcze wykazały kompleksowy wpływ diety KAF na potomstwo szczurze, gdzie obserwowane zmiany były zarówno zróżnicowane w zależności od płci, jak i czasu trwania ekspozycji matek na dietę KAF. Odkrycia te mogą mieć istotne implikacje dla zrozumienia wpływu żywienia matek na zdrowie potomstwa, szczególnie w kontekście różnic płciowych. Co ciekawe, w trakcie badań zauważono istotne zmiany molekularne dotyczące ekspresji genów Kiss1 i Sirt1. Otrzymane wyniki sugerują, że regulacja ekspresji genów Kiss1 i Sirt1 zachodzi w sposób zróżnicowany, uwzględniając zarówno czynniki płciowe, jak i specyficzne lokalizacje w organizmie.

Dyskusja zawiera zwięzłe i specyficzne omówienie uzyskanych wyników w świetle podobnych prac eksperymentalnych opublikowanych przez inne zespoły. W dyskusji Doktorantka wykazała spójność własnych wyników z innymi badaniami oraz podkreśliła nowo odkrycia. Do końca nie przekonuje mnie podział dyskusji na dwa podrozdziały – odnoszące się osobno do eksperymentu 1 i 2, zamiast całościowego omówienia wyników. Na przykład jakie długotrwałe skutki mogą mieć te zmiany obserwowane u potomstwa od matek na diety KAF? Czy są to zmiany przejściowe? Całość zamyka podsumowania najważniejszych obserwacji i wyników.

Podjęta tematyka jest niezmiernie ważna, a wybrane modele oraz szczegóły eksperymentalne są odpowiednio dobrane, co pozwala osiągnąć istotne wyniki. Cała praca została napisana sprawnie. Niemniej jednak, momentami można się nieco zagubić w poszczególnych porównaniach i szczegółach. Podczas obrony doktoratu warto byłoby przedstawić istotne wyniki w bardziej syntetyczny i przejrzysty sposób, co ułatwi zrozumienie otrzymanych rezultatów.

Pytania i uwagi:

1. Zauważyłam kilka rozbieżności w opisach eksperymentów w różnych częściach rozprawy, na przykład:
  - a. W opisie ogólnym eksperymentu 1, określona liczba zwierząt to  $n=3$  na grupę, natomiast w części "Wyniki" podana jest wartość  $n=5$ . Proszę o wyjaśnienie tych różnic.
  - b. Opis eksperymentu 1 wskazuje, że trwał on 10 tygodni, jednak w części "Wyniki" (strona 45) przedstawione są wyniki z tygodnia 13. Proszę o wyjaśnienie tej sprzeczności.
2. Dlaczego samice i samce były analizowane w różnych punktach czasowych? Samice w dniach: 30, 35 i 65, a samce 40, 45 i 65.
3. Czy opóźnienie o 3 dni rozpoczęcia dojrzewania płciowego jest biologicznie istotne?
4. Nie zauważyłam informacji w rozprawie dotyczącej tego, czy poziom glukozy we krwi był oznaczany na czczo czy w stanie przygodnym?

Strona 21: Termin "hepatosteatoza" został nieprawidłowo użyty; nie jest to powiększenie wątroby, lecz stłuszczenie. Powiększenie wątroby nazywane jest również hepatomegalią.

Drobne uwagi edytorskie, np.:

- Strona 13: (21) zabrakło jednostki czasowej, czyli dni.
- Strony 20 i 32: skrót "TDM" nie jest konsekwentnie używany.
- Strona 21: skrót "KAF" został ponownie wprowadzony.

Moja ogólna ocena przeprowadzonych badań i całej rozprawy doktorskiej jest pozytywna. Uzyskane wyniki zostały adekwatnie zanalizowane i przedyskutowane w kontekście istniejącej literatury. Doktorantka z łatwością zinterpretowała rezultaty swoich badań. Jednakże, szkoda, że nie zawarła końcowego podsumowania z kluczowymi wnioskami lub schematem podsumowującym obie części pracy, co stanowiłoby globalne opracowanie istotnego tematu. Podsumowując, rozprawę doktorską mgr Julii Matuszewskiej **oceniam pozytywnie**. Praca ta stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego



prowadzenia pracy naukowej. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.).

**Wnioskuje do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Julii Matuszewskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.**

Dr hab. Małgorzata Borowiak