

Dr hab. n. o zdr. Joanna Kostka, prof. UMed
Zakład Gerontologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 01 lipca 2025r.

Recenzja pracy doktorskiej **lek. Eryka Wacki**

z Uniwersytetu Zielonogóskiego

Wydział Nauk o Zdrowiu

pt.: „**NIEDOKRWISTOŚĆ JAKO KONSEKWENCJA PRZEWLEKŁYCH STANÓW
ZAPALNYCH U OSÓB STARSZYCH**”

Promotor: prof. dr hab. Agnieszka Zembroń-Łacny

Zgodnie z ostatnimi danymi Eurostatu, udział osób w wieku 65+ w Polsce wynosi aktualnie 20,5%. Wszystkie dostępne prognozy sugerują, że odsetek ten zarówno w Polsce, jak i na świecie będzie się stale zwiększał. Dlatego potrzebne są badania, których celem jest wyjaśnienie zjawisk związanych ze starzeniem, a w konsekwencji poprawą skuteczności działań profilaktycznych i jakości leczenia. W problematykę taką wpisują się badania opisane w przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Eryka Wacki.

Zarówno przewlekłe stany zapalne związane ze starzeniem (tzw. inflammaging), jak i niedokrwistość są powszechne u osób starszych i mają udowodniony wpływ na pogorszenie jakości życia, sprawności funkcjonalnej, funkcji poznawczych i zwiększoną śmiertelność. Niedokrwistość chorób przewlekłych, będąca jedną z najczęstszych form anemii u starszych dorosłych, często wiąże się z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych. U wielu pacjentów niedokrwistość pozostaje niewyjaśniona, co sugeruje, że mechanizmy inflammaging mogą odgrywać niedocenianą rolę. Temat podjęty w rozprawie wpisuje się więc w aktualne i ważne potrzeby badań w obszarze opieki nad starszym pacjentem.

Na rozprawę składa się cykl dwóch publikacji (praca oryginalna oraz przeglądowa) pod wspólnym tytułem: „Niedokrwistość jako konsekwencja przewlekłych stanów zapalnych u osób starszych”, w których Doktorant jest pierwszym autorem i zgodnie z oświadczeniami współautorów pełnił wiodącą rolę w ich powstawaniu. Do prac włączonych do rozprawy należą:

1. Wacka E, Nicikowski J, Jarmuzek P, Zembron-Lacny A. Anemia and Its Connections to Inflammation in Older Adults: A Review. *J Clin Med*. 2024 Apr 2;13(7):2049
2. Wacka E, Wawrzyniak-Gramacka E, Tylutka A, Morawin B, Gutowicz M, Zembron-Lacny A. The Role of Inflammation in Age-Associated Changes in Red Blood System. *Int J Mol Sci*. 2023 May 18;24(10):8944.

Łączna punktacja włączonych do rozprawy prac wynosi IF=7,8; MNiSW=280pkt.

Warto wspomnieć, że Doktorant jest współautorem kilku innych artykułów rejestrowanych w PubMed, dotyczących roli zapalenia i procesów immunologicznych w starzeniu się.

Tytuł rozprawy został sprecyzowany prawidłowo i w pełni oddaje treść zawartą w artykułach do niej włączonych. Wydruk zawiera wykaz prac wchodzących w jej skład, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, część wstępną wraz z uzasadnieniem włączenia publikacji w jeden cykl, założenia i cele pracy, a także opis badania eksperymentalnego i przeglądowego, podsumowanie i wnioski, wykaz piśmiennictwa, kopie opublikowanych artykułów oraz opinię Komisji ds. Etyki Badań Naukowych i oświadczenia współautorów dotyczące wkładu w powstanie artykułów.

W części wstępnej rozprawy Doktorant uzasadnił podjęcie analizowanego tematu oraz połączenie publikacji w jeden cykl. W tej części rozprawy przedstawione zostały trendy demograficzne, definicja starzenia się, problematyka związana z niedokrwistością, w tym kryteria jej rozpoznania, rozpowszechnienie, etiologia, czynniki ryzyka i konsekwencje. Część ta napisana jest logicznie i w wystarczający sposób uzasadnia podjęcie tematu niedokrwistości i jej potencjalnego związku ze zmianami zapalnymi w populacji starszych oraz połączenie publikacji w jeden cykl. Tekst wprowadza czytelnika w problematykę i pokazuje, że złożoność niedokrwistości u osób starszych wymaga wieloaspektowego podejścia. Chociaż warto byłoby wykorzystać nieco bardziej aktualne piśmiennictwo. Ponad połowę pozycji piśmiennictwa wykorzystanych w tej części stanowią prace starsze niż 10 lat. Ponadto warto sprawdzić źródła: *Guralnik i wsp. 2004* – nie zawiera ono danych dotyczących trendów demograficznych oraz pozycję *Chen-Edinboro i wsp. 2018* - nie zawiera danych dotyczących Polski (tab. 1), co prawdopodobnie stanowi pomyłkę powstałą podczas redakcji tekstu.

Następnie Doktorant przedstawił założenia i cele pracy, pośród których zostały uwzględnione:

1. Określenie zależności między parametrami hematologicznymi a wskaźnikami metabolizmu żelaza u osób w wieku powyżej 65 lat z przewlekłym zapaleniem oraz oceny przydatności diagnostycznej markerów zapalnych w rozpoznawaniu

niedokrwistości. Cel ten był realizowany w artykule *Wacka E i wsp. Int J Mol Sci 2023*

2. Dokonanie przeglądu piśmiennictwa na temat epidemiologii występowania niedokrwistości u osób starszych, jej przyczyn i konsekwencji klinicznych oraz molekularnych mechanizmów, poprzez które przewlekłe zapalenie inicjuje i/lub podtrzymuje rozwój niedokrwistości. Cel ten realizowano w artykule autorstwa *Wacka E i wsp. J Clin Med 2024*.

Cele zostały prawidłowo sformułowane i dobrane.

W kolejnej części rozprawy lek. Eryk Wacka przedstawił charakterystykę włączonych do rozprawy artykułów. Przedmiotem pierwszego z nich (*Wacka E i wsp. Int J Mol Sci 2023*) jest badanie eksperymentalne prowadzone w grupie 113 słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku z Zielonej Góry. Badani na podstawie stężenia hemoglobiny (z uwzględnieniem norm dla płci) zostali podzieleni na dwie grupy: Anemic (AA) oraz Non-anemic (NA). Oceniono liczne parametry krwi obwodowej takie jak: liczba krwinek białych (neutrofili, limfocytów i monocytów) i krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, wartości hematokrytu, średnia objętość krwinki czerwonej, średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej, średnie stężenie hemoglobiny w krwince, liczba płytek krwi, stężenie żelaza, ferrytyny, transferyny, erytropoetyny, trójglicerydy w surowicy, cholesterol całkowity, lipoproteiny o niskiej i wysokiej gęstości, cholesterol nie-HDL, stężenie utlenionej formy LDL, stężenie glukozy i bilirubiny, stężenie białka C-reaktywnego, neopteryny i hepcydyny, stężenie mediatorów zapalenia (interleukina IL-1 β , interleukina IL-6 i czynnik martwicy nowotworów TNF α), stężenie jednojądrzastych komórek krwi obwodowej wykazujące ekspresję białek powierzchniowych CD34 i CD38.

Dane zostały sprawdzone pod kątem normalności rozkładu i równości wariancji i na tej podstawie dobrano testy do porównań międzygrupowych: test t-Studenta lub Manna-Whitney'a. Optymalne wartości odcięcia wyznaczono na podstawie krzywych ROC. Obliczono iloraz szans oraz zbadano zależność między wskaźnikami hematologicznymi i zapalnymi z wykorzystaniem współczynnika korelacji Spearmana.

Na podstawie analiz wykazano, że:

1. Przewlekły stan zapalny wyrażony stężeniem mediatorów zapalenia, jak cytokin IL-1 β i TNF α , jest silnie związany z obniżeniem zasobów żelaza ustrojowego i rozwojem niedokrwistości u osób powyżej 65 roku życia.
2. Osoby w wieku >71,5 lat (cut-off) wykazują 4,7 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia

niedokrwistości w porównaniu do $\leq 71,5$ lat, przy czym ryzyko niedokrwistości jest wyższe w grupie mężczyzn niż kobiet.

3. Jednoczesny pomiar stężenia hepcydyny HPC oraz mediatorów zapalenia, tj. cytokin IL-1 β i TNF α , ujawnia wysoką przydatność w rozróżnianiu pacjentów z niedokrwistością od pacjentów bez niedokrwistości, przy czym najwyższą wartość diagnostyczną wykazuje interleukina IL-1 β przy stężeniach cut-off $>5,3$ ng/mL (AUC=0,922, OR=72,374, 95%CI 19,688-354,366).

4. Anemia związana z podwyższeniem wskaźników zapalenia zwiększa na obwodzie o 50% stężenie komórek jednojądrzastych CD34 i CD38, co oznacza uruchomienie mechanizmów przeciwdziałających niedokrwistości związanej z wiekiem.

Wyniki tego badania pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw niedokrwistości i mogą być wykorzystane zarówno w sytuacjach klinicznych, jak i w działaniach profilaktycznych.

Należy jednak podkreślić pewne ograniczenia metodologiczne tego badania. Grupy pacjentów z anemią i bez istotnie różniły się pod względem wieku i płci. Te dwa czynniki są czynnikami modyfikującymi zarówno stężenie hemoglobiny, jak i poziom markerów zapalnych. Dlatego w celu określenia, czy zapalenie przewiduje anemię warto byłoby przeprowadzić analizę wieloczynnikową (np. analizę regresji) z uwzględnieniem wieku i płci.

Druga publikacja to wartościowy, rzetelny przegląd stanu wiedzy o związkach pomiędzy stanem zapalnym a niedokrwistością u starszych osób, napisany w oparciu o 181 pozycji piśmiennictwa. W pracy tej opisana została epidemiologia niedokrwistości, przyczyny niedokrwistości w grupie starszych osób, patofizjologia zapalenia powodującego niedokrwistość w starszym wieku, choroby związane z anemią osób starszych. Autorzy zwracają także uwagę na konsekwencje anemii (np. upadki, osłabienie funkcji poznawczych) oraz szczególną wartość wczesnego rozpoznania, co podkreśla praktyczne znaczenie artykułu. Całość zawiera starannie dobrane i przygotowane ryciny oraz tabele porządkujące wiedzę i pozwalające na lepsze zrozumienie procesów prowadzących do niedokrwistości w starszym wieku. Praca jest cennym uzupełnieniem pierwszej publikacji. Oba artykuły są spójne tematycznie i stanowią źródło solidnej, specjalistycznej wiedzy dotyczącej związków niedokrwistości z procesami zapalnymi.

Reasumując - przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu badawczego. Badania lek. Eryka Wacki świadczą o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. W rozprawie zaprezentowana została również wiedza teoretyczna dotycząca analizowanego problemu. Wyniki badania mają istotne znaczenie praktyczne. Powiązanie

przewlekłego zapalenia z niedokrwistością może pomóc w lepszym zrozumieniu patofizjologii procesów starzenia i opracowaniu bardziej skutecznych strategii profilaktycznych oraz terapeutycznych. Zgodnie z wynikami badań przewlekły stan zapalny ma istotny udział w patogenezie anemii u osób starszych. Wyniki te mogą stanowić podstawę do kolejnych badań i poszukiwania skutecznych interwencji przeciwzapalnych w grupie osób starszych (np. zmiana stylu życia, leki przeciwzapalne, aktywność fizyczna), które mogą okazać się skuteczne w leczeniu niedokrwistości.

Rozprawa lek. Eryka Wacki spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024r. poz. 1571). Wnoszę przeto do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Zielonogórskiego o procedowanie dalszych etapów przewodu doktorskiego.