

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana lek. Eryka Radosława Wacka pod tytułem: “Niedokrwistość jako konsekwencja przewlekłych stanów zapalnych u osób starszych”

1. Informacje ogólne

Zgodnie z Uchwałą nr 5/2025 Szanownej Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Medyczne Uniwersytetu Zielonogórskiego z dnia 22 maja 2025 roku zostało powierzone mi zadanie zrecenzowania pracy doktorskiej Pana lek. Eryka R. Wacka o wyżej przedstawionym tytule.

Podstawą złożonego wniosku o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych jest monotematyczny cykl publikacji naukowych, składający się z **dwóch recenzowanych prac o łącznej wartości 7,9 Impact Factor i liczbie 280 punktów** wg listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Pierwsza publikacja: Wacka E, Wawrzyniak-Gramacka E, Tylutka A, Morawin B, Gutowicz M, Zembroń-Łacny A. The role of inflammation in age-associated changes in red blood system. Int J Mol Sci 2023; 24: 1-13. doi: 10.3390/ijms24108944.

ma charakter eksperymentalny.

Druga z prac: Wacka E, Nicikowski J, Jarmużek P, Zembroń-Łacny A. Anemia and its connections to inflammation in older adults: A review. J Clin Med 2024; 13: 1-22. doi: 10.3390/jcm13072049, to z kolei publikacja przeglądowa.

Rozprawa doktorska, stanowiąca omówienie powyższych publikacji, liczy wraz z uwzględnionym piśmiennictwem 44 strony. Dodatkowo zawarto w niej oryginalne prace, na stronie 82 i 83 uchwały Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Radzie Lekarskiej w Zielonej Górze oraz przy Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego. Od strony 84 do 91 zamieszczono oświadczenia współautorów publikacji.

Z racji charakteru pracy doktorskiej opartej na publikacjach, jej układ odbiega nieco od tradycyjnej formy, ale zawiera najistotniejsze jej elementy takie jak: wprowadzenie

pokazujące istotę omawianego zagadnienia, założenia i cel pracy, omówienie obu opublikowanych publikacji, uzyskane wyniki oraz piśmiennictwo.

2. Opinia recenzenta o edytorskiej stronie rozprawie

Praca doktorska została przygotowana przez Pana lek. Eryka Wacka starannie. Poszczególne rozdziały są opisane w sposób zrozumiały. Doktorant używa języka polskiego bez zbędnych zawiłości, a błędy językowe zdarzają się bardzo sporadycznie. Forma pracy doktorskiej wynika też z założonej koncepcji, czyli przedstawienia jej jako dzieła opartego na dwóch publikacjach. Z tego powodu zasadnicza część pracy jest odwzorowaniem publikacji. Odniosłem także wrażenie, że Autor bardzo zwięźle przedstawił rozdział IV-y czyli Podsumowanie i wnioski, zamieszczony na stronie 35 i 36 dzieła. Może warto było jednak pokusić się o nieco bardziej rozbudowaną analizę, pokazującą jak wyniki obu prac przyczyniły się do rozwoju nauki i odpowiedziały na postawione cele pracy. Jednak to tylko sugestie recenzenta, nie wpływające na pozytywną ocenę strony edytorskiej rozprawy.

3. Opinia o rozprawie

a. Sformułowanie celu i pytań badawczych

Postawione cele badawcze przez Autora wynikały z dwóch sprzężonych ze sobą obserwacji. Po pierwsze, że niedokrwistość towarzyszy procesowi starzenia. Po drugie, że starzenie może być związane z występowaniem przewlekłego stanu zapalnego. Kompilacja obu procesów może finalnie przyczynić się do pogorszenia jakości życia i zdrowia osób starszych. Przesłanki te uzasadniają zatem powody podjęcia opisanych tu badań.

Autor postawił zgodnie z opublikowanymi artykułami następujące cele badawcze:

1. Analiza zależności między parametrami hematologicznymi a wskaźnikami metabolizmu żelaza u osób w wieku powyżej 65 lat z przewlekłym zapaleniem oraz ocena przydatności diagnostycznej markerów zapalnych w rozpoznawaniu niedokrwistości.
2. Analiza danych pochodzących z przeglądu piśmiennictwa na temat epidemiologii występowania niedokrwistości u osób starszych, jej przyczyn i konsekwencji klinicznych oraz molekularnych mechanizmów, poprzez które przewlekłe zapalenie inicjuje lub podtrzymuje rozwój niedokrwistości.

Cele dysertacji zostały sformułowane w sposób zrozumiały, a ich realizację można znaleźć na dalszych stronach rozprawy.

b. Omówienie publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej

Publikacja numer 1

Praca ta, została opublikowana w roku 2023 w International Journal of Molecular Sciences, a Doktorant pełni w niej rolę autora korespondującego. Rola Doktoranta w powstaniu pracy numer 1 polegała na przygotowaniu koncepcji pracy, analizie danych, opracowaniu metodologii badań, przygotowaniu tabel i figur, napisaniu manuskryptu, udziale w odpowiedziach na recenzje i submisji, co oznacza, że Pan lek. Eryk Wacka w zasadzie uczestniczył na każdym etapie tego procesu. Oświadczenia współautorów obu publikacji oraz informacje zamieszczone w zakładce „Author contributions” potwierdzają udział Pana Doktoranta w tych publikacjach.

Badanie, opisane w tej pracy, miało charakter eksperymentalny, choć nie zawierało w sobie interwencji, a było próbą określenia zjawisk, które występują w grupie badawczej, czyli u osób starszych z niedokrwistością i przewlekłym stanem zapalnym w porównaniu do badanych, ale bez symptomów niedokrwistości. Autorzy postanowili odpowiedzieć sobie na przedstawiony wyżej cel numer 1, czyli podjęli próbę zaleźnienia zależności między parametrami hematologicznymi a wskaźnikami metabolizmu żelaza u osób starszych, u których występuje stan przewlekłego zapalenia. Zadaniem tych badań była także ocena przydatności diagnostycznej markerów zapalnych w rozpoznawaniu niedokrwistości. Niewątpliwie cele te należy uznać za ambitne i ważne dla społeczeństwa.

Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Zielonej Górze. Wszak w gronie badaczy wykazanych w uchwale Komisji, Pan lek. Eryk Wacka nie został wskazany, ale jeden ze współautorów oraz Pani Promotor już tak. Tematyka badań widniejąca na zgodzie i tytuł rozprawy są także podobne, zatem nie mam w tym przypadku żadnych zastrzeżeń. Uprzejmie proszę jednak Pana lek. Eryka Wacka o wyjaśnienie przyczyny załączenia Uchwały Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego (UZ/19/2021). W Uchwale tej, widnieje informacja o uzyskaniu zgody na prowadzenie badań, jednak osoba wymieniona w Uchwale, nie jest współautorem publikacji wymienionej w autoreferacie.

Rekrutację badanych przeprowadzono spośród słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku w Zielonej Górze. Co warto podkreślić, Badaczom udało się zrekrutować podobną liczbę kobiet i mężczyzn. Kryteria kwalifikacji do eksperymentu, zostały w mojej opinii dobrane właściwie, jednak brakuje mi kilku dodatkowych informacji, które pozwoliłyby lepiej scharakteryzować grupy np. czy badani w okresie eksperymentu stosowali używki, jak była ich codzienna aktywność fizyczna, czy różniła się między grupami itp..

Badani zostali podzieleni na dwie grupy, pierwszą z niedokrwistością (grupa AA, $n=47$, Hb <13 g/dL dla kobiet, Hb <14 g/dL dla mężczyzn) według kryterium Culletona i wsp. [2006] oraz drugą kontrolną bez wykrytej niedokrwistości (grupa NA, $n=66$, Hb ≥ 13 g/dL dla kobiet i ≥ 14 g/dL dla mężczyzn). Średnie wartości wieku z obu grup różniły się między sobą nieznacznie, ale istotnie. Uczestnicy z grupy AA byli średnio o około 5 lat starsi w porównaniu z ochotnikami z grupy NA, średni wiek 74,7 vs 69,7 lat.

Ze zdziwieniem przyjąłem, że Badacze odrzucili kryterium kwalifikacji niedokrwistości według Światowej Organizacji Zdrowia, a przyjęli kryterium Culletona i wsp.. Wyjaśnienie przyczyny tej decyzji, opisane w pracy, wydaje się jednak uzasadnione i świadczy o umiejętności krytycznego spojrzenia na problem badawczy przez Doktoranta, a moje wątpliwości w tym temacie całkowicie rozwiewa.

Autor w próbkach krwi pobranych od badanych z obu grup, przeprowadził analizę wskaźników hematologicznych krwi, wskaźników metabolizmu żelaza, wskaźników gospodarki lipidowej oraz stanu zapalnego. W analizach posłużono się pomiarami wykonanymi przy użyciu automatycznego analizatora Sysmex XN-1000 (Niemcy), analizatora biochemicznego Biomaxima BM200 (Polska), a także metodą immunoenzymatyczną ELISA.

Wyniki uzyskane w badaniach, zestawiono w pracy pierwszej w 4 tabelach i jednej rycinie. Przedstawienie wyników jest klarowne, zrozumiałe dla czytelnika, dobrze opisane, jednym słowem prawidłowe.

Pozostałe części pracy także nie budzą wątpliwości. Omówienie osiągnięć tej pracy, pozwolę sobie przedstawić po analizie drugiej z prac wchodzących w skład cyklu.

Publikacja numer 2

Druga z prac opublikowana w Journal of Clinical Medicine w roku 2024, jak wspomniano wcześniej, to praca przeglądowa oparta na 181 pozycjach piśmiennictwa. Pan lek. Eryk Wacka, również w tej publikacji jest autorem korespondującym. Także udział Pana

Doktoranta w powstaniu tej pracy był znaczny i polegał na pracach przy powstaniu koncepcji pracy, napisaniu draftu manuskryptu oraz przygotowaniu tabel i figur w manuskrypcie.

Praca składa się z następujących części: Wstępu, Opisu przyczyn występowania anemii u osób starszych, Opisu patofizjologii stanu zapalnego powodującego anemię u osób starszych, gdzie przybliżono zjawisko hypoferremii (obniżonego poziomu żelaza w krwiobiegu) a także supresji procesu erytropoezy, czy krótszej żywotności erytrocytów. Pozostałe rozdziały pracy opisują choroby towarzyszące zjawisku anemii u osób starszych. Autorzy skupiają się na pokazaniu wzajemnych relacji między anemią a zaburzeniami hematopoetycznymi, chorobami nerek, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, dysbiozą jelitową, zaburzeniami autoimmunologicznymi czy czynnikami hormonalnymi. Pracę kończy podsumowanie i piśmiennictwo.

Pragnę w tym miejscu pochwalić Pana Doktoranta za wnikliwie i klarowne przedstawienie faktów i zależności pomiędzy omawianymi w dysertacji zjawiskami, czyli niedokrwistością i stanem zapalnym oraz konsekwencjami zdrowotnymi z tymi zjawiskami powiązanymi.

Interesująco wyglądają na tym tle dane mówiące o tym, że odsetek niedokrwistości u osób powyżej 65 roku życia jest ponad 3 razy większy u osób hospitalizowanych i prawie 4 razy większy u mieszkańców domów opieki w porównaniu do rówieśników żyjących samodzielnie oraz że wzrasta wraz z wiekiem. Dane te dotyczą badanych z Portugalii, USA czy Włoch i warto byłoby sprawdzić jak polscy seniorzy wyglądają na tym tle i jakie praktyczne uwagi warto byłoby przekazać w tym temacie polskiemu społeczeństwu. Uwagę tę kieruję do Pana Doktoranta z racji Jego wykształcenia. Zgadzam się z Panem lek. Erykiem Wacka, że problem odróżnienia anemii spowodowanej przewlekłym stanem zapalnym od anemii z niedoboru żelaza jest szczególnie trudny u starszych dorosłych i dlatego podjęta tematyka ma takie istotne znaczenie dla społeczeństwa. Czynniki determinujące rozwój zapalenia związanego z wiekiem, które mogą dodatkowo przyczynić się do rozwoju anemii u osób starszych, zostały dobrze zidentyfikowane przez Autora i opisane na rycinie 1. Do tego zagadnienia badacz podszedł bardzo szeroko i wspominał w etiologii tego zjawiska o bliskim mi mitochondrialnym podłożu tego zaburzenia oraz roli dysbiozy jelitowej, która wydaje się odgrywać kluczową rolę w osi starzenie-stan zapalny-anemia u osób starszych i która znacząco wpływa na proces hematopoezy.

Najciekawszy jednak fragment tej pracy, w mojej ocenie, dotyczy opisu mechanizmów patogenezы opisywanych zjawisk. Autorzy wyjaśniają m.in. związek między stanem zapalnym a niedokrwistością. Mechanizm ten, według Badaczy, polega na hamującym wpływie czynników prozapalnych na erytropoezę, zmniejszenie liczby receptorów dla

erytropoetyny (EPO) na erytroblastycznych komórkach progenitorowych oraz wywołaniu oporności na EPO. Dodatkowo zapalenie powoduje tzw. funkcjonalny niedobór żelaza, charakteryzujący się obniżonym stężeniem żelaza we krwi i zmniejszoną zdolnością jego wiązania oraz normalnym lub podwyższonym stężeniem ferrytyny. Zjawisko to powoduje, że żelazo w organizmie występuje, jest magazynowe, ale równocześnie jest niedostępne dla procesu erytopoezy. Istotne jest także spostrzeżenie Autorów, że wyżej wspomniane zjawisko może być dla organizmu zarówno pozytywne (w warunkach fizjologicznych, a także w ostrych zakażeniach i stanie zapalnym), jak i negatywne, jak w opisywanym tu przypadku przewlekłego stanu zapalnego. Dowodzi to, że nie tylko tlen, ale większość związków w naszym organizmie ma niejedną twarz, a zrozumienie ich działania w różnych sytuacjach i warunkach środowiska jest ważnym i niezwykle interesującym zadaniem dla badacza. Pan Doktorant przedstawił także mechanizm w jaki sposób dochodzi do niedostępności żelaza dla erytopoezy, opisując interakcję między hepcydyną a ferroportyną, odkrywając tym samym wzajemne interakcje poszczególnych składowych metabolizmu żelaza w organizmie.

Badacz poruszył też problem zmian pojawiających się wraz ze starzeniem się organizmu, polegający na spadku jego potencjału do odnowy, narażeniu na stres oksydacyjny i stany zapalne, jako zjawiska włączone w patologie opisywanych tu chorób. Autor podkreślił też wagę rozregulowanego metabolizmu hormonalnego u osób starszych, skutkującego m.in. zmniejszoną produkcją testosteronu, czemu towarzyszy zarówno stan zapalny jak i stres oksydacyjny, a dalej potencjalna niedokrwistość. Ma to swoje implikacje w podatności na zapadalność osób starszych na choroby cywilizacyjne, ale i w ogólnym pogorszeniu jakości życia tych osób.

Podsumowując

Uzyskane wyniki są w mojej opinii wartościowe i wskazują na potrzebę kontynuacji badań.

Pragnę podkreślić tylko niektóre z nich, aby nie powtarzać treści z pracy doktorskiej:

1. Przewlekły stan zapalny 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 osób w wieku poniżej 71,5 roku życia, przy czym ryzyko niedokrwistości jest wyższe w grupie mężczyzn niż kobiet.
3. Pomiar stężenia hepcydyny oraz wskaźników stanu zapalnego, 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.

W opinii recenzenta uzyskane wyniki mają duże znaczenie i mogą być przydatne w diagnostyce niedokrwistości u osób starszych.

c. Uwagi i sugestie recenzenta do pracy

Na koniec pozwolę sobie na kilka uwag i sugestii, które mam nadzieję pomogą Panu lek. Erykowi Wacka w przyszłości.

1. Uważam, że jednym z największych sukcesów Pana Doktoranta jest potwierdzenie konieczności wykonywania pogłębionej diagnostyki u osób starszych. Wykazano bowiem, że w przypadku oparcia się na standardowych badaniach morfologii krwi i uwzględniając wartości referencyjne dla określonych parametrów, nie sposób wyodrębnić grupy chorych na niedokrwistość. Dopiero przy pomocy wskaźników profilu żelazowego oraz wybranych i wskazanych przez Autora wskaźników prozapalnych, ta weryfikacja jest możliwa.
2. Poprosiłbym Pana Doktoranta o odniesienie się też do następujących kwestii:
 - a) Systematyczny trening fizyczny o umiarkowanej intensywności jest czynnikiem obniżającym stan zapalny u ludzi. Czy Pan Doktorant miał okazję zbadać poziom aktywności fizycznej w grupach zakwalifikowanych do badania?
 - b) Wspomniano także w publikacji o związku między czynnikami prozapalnymi a zjawiskiem śmierci erytocytów indukowanym przez stres oksydacyjny. Czy w międzyczasie od powstania publikacji udało się Panu bądź Zespołowi Pani Profesor zmierzyć wskaźniki stresu oksydacyjnego w próbach krwi badanych osób i czy jest Pan w stanie stwierdzić czy stres oksydacyjny u badanych występuje?
 - c) Interesuje mnie także Pana zdanie na temat tego, czy można porównać stan zapalny w badanej przez Pana grupie z tym występującym u osób otyłych? Badani w Pana eksperymencie, posiadali BMI od 20,7 do 40,8, a średnia wartość BMI w obu grupach była zbliżona. Czy pomimo tego, według Pana, otyłość może być źródłem stanu zapalnego, który może przyczynić się w dalszej kolejności do wystąpienia niedokrwistości.
 - d) W publikacji, jak i autoreferacie zabrakło informacji, gdzie wykonano badania. Czy Pan Doktorant miał okazję przeprowadzić badania samodzielnie, a przez to zdobyć doświadczenie na tym polu, czy były to badania zlecone?

- e) Doceniając Pana pracę i uzyskane wyniki, odczuwam pewien brak wynikający z tego, że badanie nie zawierało interwencji przeciwzapalnej, co pozwoliłoby zbadać jej wpływ na niedokrwistość w grupie badanej. Serdecznie zachęcam Pana Doktoranta i Zespół pod kierunkiem Pani Profesor do rozszerzenia tych wartościowych badań.
- f) I na koniec, uprzejmie proszę Pana lek. Eryka Wacka o sformułowanie rekomendacji dla osób powyżej 65 roku życia a może także młodszych, pozwalających na uniknięcie przewlekłego stanu zapalnego oraz związanej z tym niedokrwistości. Prośbę tę zamieszczam mając na uwadze wykształcenie Pana Doktoranta, a także starając się zrozumieć co jest pierwotną, a co wtórną przyczyną problemów zdrowotnych występujących u seniorów, starzenie czy stan zapalny.

4. Wniosek końcowy

Praca doktorska Pana lek. Eryka Wacka mieści się w zakresie nauk medycznych, nauk o zdrowiu i nauk o kulturze fizycznej i w całości opowiada dyscyplinie nauki medyczne. Tematyka, którą podjął Pan Doktorant zarówno z punktu widzenia swojego nowatorskiego charakteru, jak i grupy docelowej, której dotyczy, jest bez wątpienia interesująca, ale nade wszystko ważna dla społeczeństwa.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji praca doktorska spełnia wymagania stawiane dysertacjom doktorskim oraz wymogom stawianym przez Radę Naukową Nauki Medyczne Uniwersytetu Zielonogórskiego.

Pracę Pana lek. Eryka Wacka oceniam pozytywnie i wnioskuję o dopuszczenie jej i jej Autora do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim. Taki też wniosek przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Nauki Medyczne Uniwersytetu Zielonogórskiego.

Z wyrazami szacunku

Wiesław Gostkowski