

Prof. dr hab. med. Jacek Jawień
Katedra Farmakologii Collegium Medicum UJ
31-531 Kraków, ul. Grzegórzecka 16
tel. 12 421 11 68
fax. 12 421 72 17

Kraków, 13.05.2016

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Recenzja pracy doktorskiej mgr Izabeli Czyżyńskiej-Cichoń, pt. **„Ocena naczynio- i hepatoprotekcyjnych właściwości naparu z kawy i 1,4-dimetylopirydyny przy zastosowaniu diety niskowęglowodanowej wysokobiałkowej w badaniach in vivo.”**

Diety niskowęglowodanowe wysokobiałkowe są powszechną na całym świecie metodą redukcji masy ciała. Sukces diet niskowęglowodanowych wysokobiałkowych wynika przede wszystkim z ich wysokiej skuteczności oraz szybkości działania. Wysoka podaż białek wydłuża czas odczuwania sytości, co pozwala na ograniczenie ilości spożywanych produktów oraz dostarczanej do organizmu energii. Zmiany w proporcjach podstawowych składników odżywczych prowadzą do zmian metabolicznych, zależnych od kompozycji diety

Jednakże diety niskowęglowodanowe wysokobiałkowe budzą wśród naukowców i lekarzy wiele kontrowersji, ze względu na brak jednoznacznych wyników dotyczących skutków ubocznych takiego sposobu żywienia, dlatego też niezbędne są dalsze badania,

Miażdżycą jest najczęstszą przyczyną choroby wieńcowej, prowadzącą do niewydolności serca i śmierci. Rozwój blaszki miażdżycowej powoduje zwężenie światła naczynia i ograniczenie przepływu krwi w średnich i dużych naczyniach krwionośnych. Pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej, następowy proces zakrzepowy i zamknięcia światła naczynia może z kolei prowadzić do ostrych zespołów wieńcowych – jak zawał serca.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) obejmuje różne stany, od łagodnej formy stłuszczenia, poprzez włóknienie oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) – mogące prowadzić do marskości wątroby i jej nowotworów.

Kawa należy do najpopularniejszych napojów świata. Powszechność spożycia tego napoju wynika przede wszystkim z pobudzającego działania zawartej w nim kofeiny. Ponadto kawa jest źródłem wielu bioaktywnych związków, które mogą w znaczący sposób oddziaływać na organizm, a ich ilość zależna jest od gatunku kawy, stopnia upalenia ziaren oraz sposobu parzenia

Jednym z najlepiej poznanych składników kawy jest kofeina (1,3,7-trimetyloksantyna), która podobnie jak teofilina i teobromina należy do grupy alkaloidów purynowych

Kawa jest również źródłem niebiałkowych związków azotowych, wśród których sporą część stanowią pochodne pirydyny. Trygonelina, będąca metylową pochodną kwasu nikotynowego, jest głównym związkiem pirydynowym zawartym w ziarnach kawy. Znaczna część trygoneliny ulega przekształceniu do kwasu nikotynowego, 1-metylopirydyny oraz dimetylopirydyny, w tym 1,4-dimetylopirydyny (1,4-DMP).

Przedstawiona do oceny praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Liczy 135 stron, zawiera 48 rycin, 34 tabele i 204 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Autorka badań, których celem była kompleksowa charakterystyka diety niskowęglowodanowej wysokobiałkowej (LCHP, ang. *low carbohydrate high protein diet*), w kontekście jej wpływu na metabolizm lipidowy, progresję miażdżycy oraz niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Ponadto ocenie poddano potencjalne właściwości naczynioprotekcyjne naparu z kawy oraz 1,4-dimetylopirydyny, dla zweryfikowania hipotezy, że ich zastosowanie może przeciwdziałać negatywnym skutkom diety LCHP. Realizację projektu przeprowadzono na dwóch zwierzęcych modelach doświadczalnych – myszach szczepu C57BL/6 oraz apoE/LDLR^{-/-}.

Cele pracy są przedstawione klarownie i jednoznacznie, a ich wybór jest dobrze uzasadniony z punktu widzenia poznawczego. Postawione zostały następujące hipotezy badawcze:

1. Dieta niskowęglowodanowa wysokobiałkowa powoduje zaburzenia metabolizmu lipidowego, progresję miażdżycy oraz niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby w mysich modelach doświadczalnych.
2. Napar z kawy, będący źródłem licznych substancji bioaktywnych, wykazuje działanie hipocholesterolemiczne, przeciwmiażdżycowe oraz hepatoprotekcyjne w mysich modelach doświadczalnych.
3. 1,4-dimetylopirydyna posiada właściwości naczynioprotekcyjne oraz hepatoprotekcyjne w mysich modelach doświadczalnych.

Metodyka pracy doktorskiej jest opisana przejrzysto i świadczy o dobrej znajomości warsztatu badawczego przez Doktorantkę. Chciałbym w tym miejscu przypomnieć, że skomplikowaną metodę badań progresji miażdżycy w najnowszym eksperymentalnym modelu zwierzęcym - myszy miażdżycowych z „celowaniem-genowym” uruchamiałem w Krakowie po powrocie ze stypendium naukowego w Sztokholmie w roku 2004 i podzieliłem się z nią z Wydziałem Technologii Żywności UR, co zaowocowało szeregiem cennych publikacji.

Opis analizy statystycznej jest wystarczający i dowodzi dobrego opanowania metod analitycznych przez Doktorantki.

Wyniki stanowią wartościową część pracy.

Dyskusja jest prowadzona jasno i kompetentnie, stanowiąc silną stronę pracy.

Obejmuje ona wszystkie najważniejsze aspekty uzyskanych wyników, ich częstą niejednoznaczność i świadczy o dużej wiedzy Autorki o omawianych zagadnieniach.

Wnioski są jasne i logicznie wyprowadzone z całości wyводу:

1. Dieta niskowęglowodanowa wysokobiałkowa, ze względu na proporcje podstawowych składników odżywczych, prowadzi do zaburzeń metabolizmu białek i kwasów tłuszczowych. W konsekwencji dochodzi do niekorzystnych zmian w profilu lipidowym oraz akumulacji tłuszczu w hepatocytach. U myszy spontanicznie rozwijających blaszkę miażdżycową, dieta ta intensyfikuje progresję zmian.

2. Kawa nie powoduje poprawy parametrów lipidowych w badanym układzie doświadczalnym. Przyczynia się jednak do nieznacznego ograniczenia rozmiarów blaszki miażdżycowej i zmniejszenia akumulacji tłuszczu w hepatocytach.
3. W badanych modelach doświadczalnych 1,4-dimetylopirydyna posiada słaby charakter naczynioprotekcyjny i przeciwmiażdżycowy.
4. W kontekście stłuszczenia wątroby terapeutyczne działanie 1,4-DMP jest wyraźne zarówno na poziomie morfologicznym, jak i biochemicznym, co pozwala na potwierdzenie hipotezy badawczej dotyczącej hepatoprotekcyjnych właściwości tego związku.
5. W badanych modelach doświadczalnych napar z kawy posiada nieznacznie większy potencjał terapeutyczny w kontekście miażdżycy i dyslipidemii w porównaniu do 1,4-dimetylopirydyny. Jednak w aspekcie poprawy parametrów stłuszczenia wątroby znacznie większą efektywnością charakteryzuje się 1,4-DMP.

Piśmiennictwo jest obszerne i adekwatne, a jego dobór potwierdza szeroką znajomość dostępnej i aktualnej literatury tematu poruszanego w rozprawie.

Drobne uwagi

Ryc. 1 – śródbłonek nie produkuje tromboksanu A₂

Ryc. 35 – należałoby wyciąć sam „aortic root” z obrazu histologicznego skrawka całego serca, bo jest on w ten sposób przedstawiony w sposób nieprzejrzysty

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Technologii Żywności Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie wniosek o dopuszczenie mgr Izabeli Czyżyńskiej-Cichoń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katedra Farmakologii UJ CM
Zakład Farmakologii

Jacek Jawień

prof. dr hab. med. Jacek Jawień

Prof. dr hab. med. Jacek Jawień
Kraków, ul. Kolberga 14/7
tel. 609 192 058
2452935 980602365