

prof. dr hab. Adam Maszczyk

Katowice, 03.08.2022r.

Katedra Teorii i Praktyki Sportu

Zakład Statystyki, Metodologii i Informatyki

40-065 Katowice, Mikołowska 72a

Tel: 604 641 015

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

autor: mgr Weronika Lepionka

**pt. " WPŁYW ZRÓŻNICOWANIA GENÓW KODUJĄCYCH INTERLEUKINĘ-6
ORAZ INTERLEUKINĘ-1 α NA ZMIANY MASY I SKŁADU CIAŁA ORAZ
WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW BIOCHEMICZNYCH WYWOŁANE 12-
TYGODNIOWYM TRENINGIEM"**

1. WSTĘP

Recenzja pracy doktorskiej zawsze jest bardzo ważnym elementem rozwoju naukowego młodego badacza. Wymagania ustawowe nakładają głównie na Autora rozprawy doktorskiej aby praca ta stanowiła oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Pod tym kątem będzie zatem recenzowana niniejsza praca doktorska.

Rozprawa doktorska Pani mgr Weroniki Lepionka pt.: *"Wpływ zróżnicowania genów kodujących interleukinę-6 oraz interleukinę-1 α na zmiany masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych wywołane 12-tygodniowym treningiem"* napisana została w Akademii

Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku pod kierunkiem promotor dr hab. Agaty Leońskiej-Duniec, prof. AWFIS oraz promotor pomocniczej dr Eweliny Maculewicz.

2. PRZEDMIOT I CEL ROZPRAWY

Dla każdego badacza XXI wieku jasnym jest, iż metody i narzędzia oraz ich systematyczne i odpowiednie zastosowanie w pracy naukowej to klucz do odniesienia sukcesu. Wraz z postępem wiedzy medycznej w zakresie wszystkich dziedzin, zostało rozwiniętych wiele komputerowych technik oraz nowoczesnych metod badawczych, które albo już są stosowane z powodzeniem dla przykładu w diagnostyce czy ocenie rokowniczej, albo będą stosowane już w niedługim okresie czasu. Obok wykorzystania ww. technik w procedurach diagnostycznych są one również używane w wielu dziedzinach badań naukowych. Przeprowadzenie szczegółowych analiz z zakresu nauk medycznych jest nieodłączną metodą do zgłębienia problemu badawczego. Posłużenie się odpowiednimi narzędziami analitycznymi oraz nowatorskimi programami szkoleniowo-treningowymi pozwala na uzyskanie odpowiednich i dokładnych wyników, a tym samym sformułowanie zasadnych wniosków. Mając na uwadze powyższe fakty stwierdzam, że podjęty przez doktoranta temat badawczy jest na wskroś aktualny, a recenzowana rozprawa osadzona jest w istotnym nurcie badań w naukach medycznych i naukach o zdrowiu, a ściślej w dyscyplinie nauk o kulturze fizycznej.

Podstawowym celem pracy, jak pisze autorka, było określenie wpływu wybranych polimorfizmów (rs1800587, rs1800795, rs1800796 oraz rs1800797) zlokalizowanych w 2 genach (IL1A oraz IL6) na zmiany masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych wywołanych 12-tygodniowym programem treningowym. Ponadto przeprowadzony eksperyment miał pozwolić na ustalenie roli wariantów allelicznych oraz genotypów w kształtowaniu odpowiedzi potreningowej organizmu człowieka oraz ustalić ich przydatność jako potencjalnych markerów genetycznych umożliwiających określenie predyspozycji do otyłości i rozwoju niekorzystnych zmian metabolicznych związanych ze wzrostem masy ciała. Postawione hipotezy brzmiały:

1. Obecność określonych alleli i genotypów opisywanych w wybranych punktach polimorficznych (rs1800587 zlokalizowany w genie IL1A oraz rs1800795, rs1800796 i rs1800797 zlokalizowane w genie IL6) ma wpływ na potreningową reakcję adaptacyjną organizmu człowieka w zakresie zmian masy i składu ciała oraz glikemii i poziomu wskaźników lipidogramu u kobiet realizujących 12-tygodniowy program treningowy.

2. Wybrane polimorfizmy (rs1800587 zlokalizowany w genie IL1A oraz rs1800795, rs1800796 i rs1800797 zlokalizowane w genie IL6) mogą być wykorzystane jako markery genetyczne umożliwiające określenie predyspozycji do otyłości i rozwoju niekorzystnych właściwości metabolicznych związanych ze wzrostem masy ciała.

3. Obecność określonych haplotypów i interakcji międzygenowych ma wpływ na potreningową reakcję adaptacyjną organizmu człowieka w zakresie zmian masy i składu ciała oraz glikemii i poziomu wskaźników lipidogramu u kobiet realizujących 12-tygodniowy program treningowy.

Rozprawa, licząca 122 strony, zawiera 9 rozdziałów, w tym wstęp, dyskusję i spis literatury, streszczenia w języku polskim i angielskim, indeks skrótów, spis rysunków oraz tabel. Zasadniczy rozdział empiryczny został zakończony wnioskami. W pracy zaprezentowano 7 tabel, 22 wykresy. Bibliografia liczy 106 pozycji.

4. OCENA ROZPRAWY

Oceniając rozprawy o charakterze badawczym, należy mieć na uwadze fakt, iż analiza będąca podstawowym narzędziem pozyskania dowodów naukowych, posiada najwyższą wartość informacyjną, jeżeli spełnione są wszelkie wymogi dotyczące zastosowania zasadnych narzędzi analitycznych. Dotyczy to głównie określenia liczebności odpowiedniej próby badawczej. Tylko takie postępowanie pozwoli na dokonanie odpowiednich uogólnień w odniesieniu do uzyskanych wyników badań, a tym samym wniosków. W niniejszej dysertacji liczbę badanych określono na 201 osób. Było to zasadne, biorąc pod uwagę przyjęte kryteria włączenia. Równie ważny jak kryteria włączenia są również kryteria wykluczenia z listy badanych, szczególnie gdy celem tego rodzaju opisów jest doprowadzenie do ograniczenia liczby populacyjnej. Autorzy powinni potrafić uzasadnić taki a nie inny dobór liczebny próbki, zgodny z Równie ważny jak liczność próbki badawczej jest odpowiedni sposób doboru obiektów badań. Sposób powinien być jednoznacznie określony i nazwany. Materiał badawczy jak można domyślić się z opisu autorki, został wyznaczony metodą doboru celowego. Tutaj właśnie chciałbym zadać pierwsze pytanie.

Mianowicie, czy jest tak faktycznie (dobór celowy) i dlaczego nie zostało to klarownie i jednoznacznie zdefiniowane oraz czy nie można było bardziej szczegółowo określić poziomu przygotowania badanych ze względu na wymóg reprezentatywności próbki badawczej? Czy może miał miejsce dobór mieszany celowo-randomizacyjny lub odwrotnie randomizacyjno-celowy. W tym przypadku zasadne było by jednak wyznaczenie dwóch lub więcej podgrup.

Szczególnie ważne jest to gdy:

- celem badania jest wyciągnięcie wniosków na temat całej populacji;
- ryzyko badania nie zmienia się istotnie w porównaniu z badaniem całej populacji (badanie wyrywkowe nie powinno być stosowane w przypadku obszarów o niezwykle wysokim ryzyku);
- populacja jest jednolita, tj. składa się z jednostek o podobnych cechach (badanie wyrywkowe nie powinno być stosowane do badania pozycji nietypowych);
- w badaniach nie analizuje się wyników grupy kontrolnej lub porównuje się dwie lub więcej podgrup.

Kończąc pytanie dotyczące liczebności badanych mam jeszcze jedno pytanie, raczej technicznej natury. Dlaczego w rozdziale 3.1 grupa badana pisze Pani: W badaniu wzięło udział 201 kobiet pochodzenia kaukaskiego w wieku 21 ± 1 lat (zakres 19-24 lat). Kryteria włączenia do projektu były określone na podstawie ankiet wypełnianych przez kandydatki. Przy kwalifikacji osób do udziału w eksperymencie brano pod uwagę..... i tak dalej. Nie wspomina Pani natomiast ile kobiet ostatecznie zostało poddanych badaniu, analizom. Jest to wyjaśnione dopiero w drugim akapicie dyskusji... na stronie 76 („...Komplet wyników zgromadzono dla 182 uczestniczek badania, jednak po ocenie czystości i integralności wyizolowanego materiału DNA wyodrębniono 168 prób, które zostały poddane genotypowaniu. Taki sposób zaprojektowania i przeprowadzenia eksperymentu pozwolił na ograniczenie czynników środowiskowych jako potencjalnych przyczyn zmian międzyosobniczych, tworząc doskonałe tło do badań genetycznych...”). Pytanie zatem, które mnie nurtuje. Analizom poddano materiał badawczy 201 badanych czy 168? I czy do kryterium włączania nie powinno dodać się odpowiednio wymaganą płęć?

W bardzo rozbudowanym *Wstępie*, liczącym w sumie kilkanaście stron i składającym się z 2 podrozdziałów, doktorantka omawia zagadnienia dotyczące ćwiczeń ekscentrycznych, regeneracji powysiłkowej i jej parametrom, bolesności mięśniowej oraz mocy maksymalnej. Dlaczego jednak ten rozdział ma taki właśnie układ treści, odbiegający nieco od ogólnie przyjętego w pracach naukowych? To moje kolejne ogólne pytanie do autorki dysertacji. Wstęp służy bowiem do wprowadzenia czytelnika w zakres zagadnień, które będą omawiane na dalszych stronach oraz przybliżyć problem badawczy. Taki układ pozwala na rozwinięcie poszczególnych zasygnalizowanych we wstępie zagadnień, wynikających z problematyki opisywanych badań oraz ściśle powiązanych z tematem dysertacji.

Rozdział *Metody i Materiał Badawczy* zawiera 2 podrozdziały i szczegółowo omawia zagadnienia dotyczące wszystkich użytych w badaniach narzędzi i metod pomiarowych. Nie mam

większych zastrzeżeń do tego rozdziału.

Rozdział *Wyniki* obejmujący 35 stron dysertacji, jest również dobrze przygotowaną częścią pracy doktorskiej. Odpowiednia i wystarczająca liczba tabel oraz sugestywnych wykresów, obrazuje uzyskane rezultaty oraz ich analizę statystyczną. Umożliwia to czytelnikowi ocenić jakość pracy doktoranta oraz przekonać do zasadności później wysnutych wniosków. Syntetyczne ujęcie danych wynikowych, jest wystarczające i zwięzłe w aspekcie problemu badawczego.

Zwieńczeniem przedstawionej pracy doktorskiej jest rozdział *Dyskusja* omawiający uzyskane wyniki. Doktorantka poddaje dyskusji otrzymane rezultaty porównując je z dostępnymi danymi piśmiennictwa. Szkoda jednak, że autorka nie wspomniała jednocześnie na początku rozdziału o innych elementach pozwalających ocenić oryginalność oraz nowatorstwo przeprowadzonych badań. Jednak o tym w kolejnych rozdziałach recenzji. Reasumując, cała dyskusja jest przeprowadzona zwięzłe zajmując około 18 stron dysertacji i została podzielona na dwa podrozdziały.

Podobnie rozdział *Wnioski* stwierdza (cytuje):

1. *Genotyp CC dla polimorfizmu rs1800587 genu IL1A może być uznany za niekorzystny, a jego obecność może być powiązana ze spadkiem TBW w odpowiedzi na zastosowany trening. Może to stać się przyczyną szybszej utraty wody u posiadających go kobiet, co może prowadzić do zaburzeń homeostazy ustrojowej.*
2. *Występowanie u kobiet genotypów GG oraz GA w obrębie polimorfizmu IL6 rs1800797 może predysponować je do lepszej odpowiedzi potreningowej w zakresie spadku BMI. Natomiast homozygoty AA muszą zachowywać bardziej restrykcyjne warunki dietetyczne i poddawać się bardziej intensywnemu wysiłkowi fizycznemu w porównaniu z nosicielkami allelu G, aby uzyskać podobne efekty potreningowe.*
3. *Allel rs1800795 G genu IL6 może być odpowiedzialny za wykształcenie niepożądanych efektów w zakresie metabolizmu węglowodanów u jego nosicieli. Z tego względu polimorfizm ten może służyć jako marker genetyczny umożliwiający określenie predyspozycji do rozwoju hiperglikemii.*
4. *W przeprowadzonym badaniu nie wykazano, iż polimorfizmy genów IL1A (rs1800587) oraz IL6 (rs1800796, rs1800797) mogą pełnić rolę markera genetycznego do określania predyspozycji do otyłości bądź innych niekorzystnych zmian metabolicznych związanych ze wzrostem masy ciała w badanej populacji. Konieczne są dalsze, poszerzone badania w celu potwierdzenia tych obserwacji.*
5. *Wpływ na potreningową odpowiedź adaptacyjną organizmu człowieka w zakresie zmian masy i składu ciała oraz glikemii i poziomu wskaźników lipidogramu może nie być*

widoczny przy rozpatrywaniu pojedynczych punktów polimorficznych. Dopiero jednoczesna analiza wielu markerów genetycznych może dostarczyć nowych unikatowych informacji na temat obserwowanych cech fenotypowych.

6. Wykazano wpływ rzadko występujących haplotypów IL6 - GGA, CGG, CCG (rs18000795, rs1800796 oraz rs1800797, odpowiednio) na odpowiedź potreningową uczestniczek badania w zakresie parametrów antropometrycznych 99 oraz biochemicznych. Jednak ze względu na fakt, że nie było możliwe oszacowanie indywidualnych efektów tych haplotypów uzyskane wyniki wskazują dalszy kierunek badań, by ocenić izolowany wpływ powyższych haplotypów na potreningową reakcję adaptacyjną organizmu człowieka.
7. Nosicielstwo genotypów TC-GG zarówno w obrębie genów IL1A rs1800587 i IL6 rs1800795 oraz IL1A rs1800587 i IL6 rs1800796 może być związane z większym spadkiem %FM i FM w odpowiedzi na zastosowany trening fizyczny. Taki zestaw genotypów może być uznany za korzystny, a jego nosicielki mogą łatwiej uzyskać oczekiwane efekty potreningowe w zakresie zmian składu ciała.
8. Zestaw genotypów CC-CG obserwowany dla wariantu IL1A rs1800587 oraz IL6 rs1800795 może zostać uznany za niekorzystny, a jego nosicielki mogą być obciążone czynnikiem ryzyka rozwinięcia niekorzystnych zmian potreningowych w obrębie parametrów lipidogramu (TG).

Przeprowadzone badanie wykazało istotny wpływ dwóch pojedynczych SNPs (rs1800587, rs1800797) na obserwowane cechy fenotypowe (TBW, BMI). Jednocześnie przeprowadzona analiza haplotypów oraz interakcji międzygenowych dowiodła, iż jest to cenne narzędzie poznawcze w zakresie obserwacji odpowiedzi potreningowej. Analizy pojedynczych SNPs nie pozwalają na uzyskanie pełnej informacji w tym zakresie. Uzyskane wyniki są nowatorskie i wyznaczają kierunek dalszego rozwoju badań genetycznych w tym obszarze.

Brak jednak stwierdzeń dotyczących testowania hipotez badawczych. Czy wyniki analiz potwierdziły czy zanegowały trzy sformułowane na wstępie hipotezy badawcze autorki.

Ponadto, do oryginalnych i najważniejszych rezultatów rozprawy i osiągnięć jej autorki zaliczam:

- Próbę zmierzenia się z określeniem wpływu wybranych polimorfizmów zlokalizowanych w 2 genach (IL1A oraz IL6) na zmiany masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych wywołanych 12-tygodniowym programem treningowym.
- Dodatkowo, przeprowadzony eksperyment miał pozwolić na ustalenie roli wariantów allelicznych oraz genotypów w kształtowaniu odpowiedzi potreningowej organizmu człowieka oraz ustalić ich

przydatność jako potencjalnych markerów genetycznych umożliwiających określenie predyspozycji do otyłości i rozwoju niekorzystnych zmian metabolicznych związanych ze wzrostem masy ciała.

- Zastosowane metody i narzędzia pomiarowe, w celu przeprowadzenia eksperymentu, rzadko spotykane w polskich publikacjach naukowych.
- Szczegółowy opis zastosowanych narzędzi zastosowanych do przeprowadzenia analiz statystycznych.
- Bardzo rzeczową oraz wyczerpującą dyskusję.

Podsumowując stwierdzam, że cel rozprawy został osiągnięty, a wynikające z niego zadania szczegółowe zrealizowane. Podane w zakończeniu wnioski należy uznać za właściwe. Praca zawiera istotne wyniki badań. Autorka wykazała się dobrą znajomością problematyki rozprawy. Zgromadzenie materiału badawczego oraz staranne i wielokierunkowe opracowanie tego materiału sprawia, że rozprawa doktorska mgr Weroniki Lepionka posiada znaczące wartości poznawcze, wzbogacające wiedzę z zakresu nauk o zdrowiu.

9. UWAGI KRYTYCZNE

W każdej recenzji pracy naukowej, pewien jej akapit, fragment dotyczy uwag krytycznych do przedstawionych badań. Nie jest to zapewne miłe dla Autorki, jednak niezbędne. Służy bowiem nie tylko wypunktowywaniu ewentualnych błędów, ale w szczególności pozwala na poprawę warsztatu badawczego osoby ocenianej. Autorzy nie powinni zatem odnosić wrażenia działań negatywnych ze strony recenzenta, a raczej jako dalszy ciąg naukowej dysputy, która zawiera zarówno krytykę jak również pochwałę i akceptację działań.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską mgr Weroniki Lepionka pt. „WPLYW ZRÓŻNICOWANIA GENÓW KODUJĄCYCH INTERLEUKINĘ-6 ORAZ INTERLEUKINĘ-1 α NA ZMIANY MASY I SKŁADU CIAŁA ORAZ WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW BIOCHEMICZNYCH WYWOŁANE 12-TYGODNIOWYM TRENINGIEM” nasuwają się następujące uwagi krytyczne i związane z nimi pytania:

- Moje główne pytanie brzmi: dlaczego brakuje rozdziału, albo nawet podrozdziału *problem badawczy w świetle literatury światowej*? Miałoby to dodatni wpływ na łatwość odczytu przesłanek autorki. Brakuje również w moim odczuciu podkreślenia uzasadnienia konieczności przeprowadzenia badań określonych w tytule, w podrozdziale 1.1 i 1.2.
- Wstęp jest rozpisany na kilkanaście stron. Zawiera dwa podrozdziały I stopnia i dwa II stopnia. Dlaczego autorka nie zdecydowała się na oddzielne rozdziały i wplecenie w nie rozdziału do którego odnosiło się pytanie powyżej.

Co było tego przyczyną?

- W rozdziale *Dyskusja* brakuje podkreślenia nowatorskich aspektów i oryginalności pracy. A przypomnijmy, że ustawa cytowana we wstępie niniejszej recenzji nakłada obowiązek na Autora i Promotora, aby oceniana dysertacja stanowiła oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Niniejsza dysertacja posiada takie znamiona, jednak należało je uściślić i wypunktować, tak aby żadna osoba oceniająca pracę badawczą nie miała wątpliwości. Moim skromnym zdaniem w przyszłości na ten aspekt badań naukowych autor dysertacji powinien zwrócić szczególną uwagę.

Co było tego przyczyną?

- Ostatni rozdział, *Wnioski*, jest co prawda zwięzły i ujmuje odpowiedzi na pytania badawcze. Podanych przez Autorkę jest 8 oraz Cztery zdania podsumowujące. Tylko czy to są wnioski w aspekcie hipotez, pytań badawczych, czy podsumowujące wyniki badań? Przypomnę, że autorka podaje na stronie 2 trzy pytania badawcze, a na stronie 23 trzy hipotezy badawcze. Charakter dzieła – dysertacja wymaga jednoznacznego stwierdzenia, czy badania pozwoliły na podtrzymanie hipotez badawczych czy przeciwnie. Tego niestety nie zauważyłem w pracy.

Co było tego przyczyną?

5. WNIOSKI

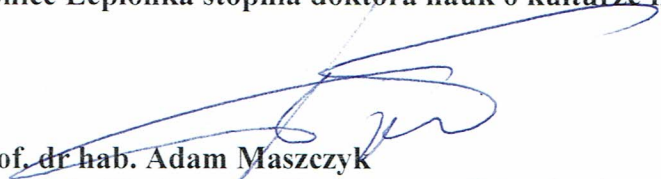
Stwierdzam, że doktorantka wykazała się wiedzą i właściwym przygotowaniem do pracy badawczej pomimo wspomnianych błędów czy nieścisłości, które jednak mogą przydarzyć się każdemu, kto ma do czynienia z nauką i przygotowaniem prac naukowych. Praca z wysoce reprezentatywnym materiałem badawczym oraz umiejętność odpowiedniego analizowania oraz wnioskowania sprawia, że recenzowana rozprawa doktorska, jak już wcześniej zostało to wspomniane, wzbogaca wiedzę z zakresu nauk o kulturze fizycznej.

Pani mgr Weronika Lepionka wykazała się odpowiednimi umiejętnościami eksperymentalnymi oraz zastosowaniem nowoczesnych narzędzi pomiarowych i metod analitycznych. Uzyskane w rozprawie wyniki badań analitycznych mają dużą wartość praktyczną. Rozprawa charakteryzuje się dobrym poziomem narracji. Wyszczególnione uwagi krytyczne dotyczące aspektu zasad redagowania dokumentu naukowego lub prezentowania uzyskanych wyników oraz wniosków, nie podważają natomiast wartości merytorycznej oraz pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej. Powinny jedynie służyć polepszeniu „warsztatu pracy młodego naukowca”.

WNIOSEK KOŃCOWY

Uważam, że rozprawa doktorska magister Weroniki Lepionka pt. *"Wpływ zróżnicowania genów kodujących interleukinę-6 oraz interleukinę-1α na zmiany masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych wywołane 12-tygodniowym treningiem"*, stanowiąca samodzielne rozwiązanie ważnego i aktualnego zagadnienia naukowego, spełnia kryteria i wszystkie wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce -t.j. Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.

Ponieważ praca pod tytułem *"Wpływ zróżnicowania genów kodujących interleukinę-6 oraz interleukinę-1α na zmiany masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych wywołane 12-tygodniowym treningiem"* kwalifikuje magister Weronikę Lepionka do nadania stopnia doktora nauk o kulturze fizycznej, wnioskuję zatem do Wysokiej Rady Naukowej Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu im. J. Śniadeckiego w Gdańsku o przeprowadzenie dalszych etapów postępowania w sprawie nadania magister Weronice Lepionka stopnia doktora nauk o kulturze fizycznej.



prof. dr hab. Adam Maszczyk
Akademia Wychowania Fizycznego w Katowicach
Katedra Teorii i Praktyki Sportu,
Zakład Statystyki, Metodologii i Informatyki
40-065 Katowice, Mikołowska 72a
Tel: 604 641 015