

dr hab. Sylwester Kujach prof. AWFIS Gdańsk
Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu
im. Jędrzeja Śniadeckiego w Gdańsku
ul. Kazimierza Górskiego 1, 80-336 Gdańsk
Zakład Fizjologii

Gdańsk, dnia 11.12.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Norberta Grzelaka pt.: „Znaczenie osi sygnalizacyjnej BDNF/Trk-B w regulacji stężeń i aktywności biomarkerów zespołu metabolicznego w wątrobie i sercu szczura”

1. Charakterystyka ogólna, forma i struktura pracy oraz sylwetka kandydata

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska mgr Norberta Grzelaka stanowi zwartą, logicznie skonstruowaną i w pełni spełniającą formalne wymagania dysertację naukową. Praca obejmuje wszystkie niezbędne elementy typowe dla rozprawy opartej na cyklu publikacji: streszczenie w języku polskim i angielskim, obszerne wprowadzenie teoretyczne, jasno sformułowane cele i hipotezy badawcze, prezentację struktury cyklu publikacji, a także szczegółowy opis materiału i metod, wyniki badań, ich wszechstronną dyskusję oraz końcowe wnioski. Dysertacja jest przejrzysta, starannie zredagowana i utrzymana w spójnym, naukowym stylu. Szczególnie pozytywnie należy ocenić część teoretyczną, w której autor wykazuje znajomość literatury z pogranicza neurobiologii, fizjologii wysiłku oraz metabolizmu narządowego.

Na uwagę zasługuje również wysoka jakość merytoryczna cyklu publikacji, na którym opiera się rozprawa. Doktorant jest pierwszym autorem dwóch prac opublikowanych w uznanych czasopismach naukowych o łącznej punktacji 200 MEiN i łącznym Impact Factor 6,0. Wkład merytoryczny kandydata w powstanie tych publikacji został jasno określony i obejmuje zarówno przygotowanie koncepcji badań, wykonanie istotnej części analiz laboratoryjnych, jak i opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptów.

W załączonej części dotyczącej przebiegu pracy naukowej doktoranta można dostrzec wyraźny, konsekwentny rozwój kompetencji badawczych. Kandydat jest autorem i współautorem kilku publikacji, uczestniczył aktywnie w projektach finansowanych ze źródeł

zewnątrznych, w tym w grantach Narodowego Centrum Nauki. Odbył również dwa zagraniczne staże naukowe w ośrodkach o wysokiej renomie badawczej (Dalhousie University w Kanadzie oraz IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi we Włoszech), co świadczy o jego zdolności do pracy w środowisku międzynarodowym i rozwijaniu kompetencji badawczych poza macierzystą jednostką. Ponadto kandydat prezentował wyniki swoich badań na konferencjach naukowych, co potwierdza jego aktywność w zakresie popularyzacji wyników badań i uczestnictwa w życiu naukowym.

Zarówno forma, jak i zakres pracy, a także przedstawiony dorobek naukowy świadczą o tym, że kandydat osiągnął dojrzałość badawczą wymaganą na etapie ubiegania się o stopień doktora. Jego przygotowanie merytoryczne, doświadczenie laboratoryjne oraz dotychczasowy dorobek publikacyjny pozwalają stwierdzić, że posiada kompetencje niezbędne do prowadzenia samodzielnych badań naukowych.

2. Oryginalność podjętego problemu

Podjęta przez doktoranta problematyka jest niewątpliwie aktualna i naukowo wartościowa. Oś sygnalizacyjna BDNF/Trk-B, mimo że intensywnie badana na poziomie mózgowia i mięśni szkieletowych, wciąż pozostaje stosunkowo słabo poznana w kontekście metabolizmu narządów wewnętrznych, zwłaszcza wątroby i serca.

Przeprowadzone badania, w których jednocześnie analizuje się oba te narządy w heterozygotycznym modelu BDNF knockout, należą do rzadkich i stanowią istotny krok w zrozumieniu potencjalnego udziału dysfunkcji sygnalizacji neurotrofin w rozwoju zaburzeń metabolicznych. Praca ma więc charakter oryginalny, a jej wartość poznawcza jest widoczna zarówno w zakresie modelu badawczego, jak i wyników.

3. Ocena zastosowanych metod i przebiegu badań

Doktorant pracował na czterech grupach szczurów: dwóch nietrenowanych oraz dwóch poddanych pięcioletniowemu treningowi wytrzymałościowemu o umiarkowanej intensywności. Zastosowany model, liczebność grup oraz warunki środowiskowe są zgodne ze standardami badań naukowych.

Na podkreślenie zasługuje obszerny i szczegółowy opis procedur laboratoryjnych, obejmujący m.in. homogenizację tkanek, oznaczenia ELISA, analizy biochemiczne oraz sposób prowadzenia treningu. Wyraźnie widać, że doktorant posiada dobrą praktyczną znajomość technik laboratoryjnych, a protokoły są przedstawione tak, by umożliwić ich powtórzenie. Analizy statystyczne (dwuczynnikowa ANOVA z testem post-hoc) zostały dobrane adekwatnie do układu badawczego, a ich interpretacja jest poprawna.

4. Najważniejsze wyniki i ich interpretacja

Rozdział „Wyniki” jest rzeczowy i przejrzysty, a prezentowane dane stanowią solidny materiał empiryczny. Poniżej omawiam najważniejsze ustalenia, które autor następnie interpretuje w dyskusji.

Wątroba

U szczurów z częściową delecją genu BDNF wykazano znacząco niższe stężenia BDNF oraz receptora Trk-B, co autor interpretuje jako zaburzenie funkcjonowania osi sygnalizacyjnej. Towarzyszyły temu zmiany w gospodarce lipidowej: obniżenie poziomów CHOL i LDL przy jednoczesnym wzroście TG oraz zauważalny wzrost masy narządu. Takie zjawisko jest charakterystyczne dla wczesnych etapów stłuszczenia wątroby, a proponowana przez autora interpretacja jest trafna i dobrze udokumentowana literaturowo.

Z kolei obniżona aktywność enzymów takich jak ALAT i GGT w tkance wątrobowej jest zjawiskiem nietypowym, ale doktorant przekonująco argumentuje, że może świadczyć o „wycieku” enzymów do krwi — sytuacji obserwowanej w wielu dysfunkcjach metabolicznych.

Serce

W mięśniu sercowym heterozygotycznych szczurów nie zaobserwowano spadku BDNF, natomiast poziom receptora Trk-B był istotnie podwyższony, co autor interpretuje jako możliwy mechanizm kompensacyjny wobec obniżonego poziomu czynnika we krwi. Jednocześnie aktywność enzymów charakterystycznych dla tego narządu (m.in. CK, CK-MB) była niższa, co może wskazywać na upośledzenie funkcji metabolicznych oraz cechy wczesnego niedokrwienia.

Wpływ treningu wytrzymałościowego

Choć zastosowany trening nie wpłynął istotnie na poziomy BDNF ani Trk-B w analizowanych narządach, to wywarł korzystny wpływ na parametry metaboliczne, zwłaszcza wątrobowe.

Zauważono m.in.:

- obniżenie aktywności LDH,
- wzrost aktywności ALAT/ASAT u szczurów BDNF+/-,
- wzrost INS i LEPT u wszystkich trenowanych zwierząt,
- wzrost aktywności CK w sercu.

Szczególnie interesujący jest znaczący wzrost IL-6 w wątrobie szczurów trenowanych z deficytem BDNF, który doktorant łączy z mechanizmami regeneracji wątroby oraz rolą IL-6 jako miokiny wysiłkowej.

5. Wartość dyskusji i wniosków

Dyskusja przedstawiona w rozprawie jest obszerna i obejmuje główne obszary interpretacyjne wynikające z eksperymentu, przy czym autor konsekwentnie odnosi swoje obserwacje do aktualnego stanu wiedzy naukowej. Analiza wyników prowadzona jest systematycznie: doktorant zestawia uzyskane dane z literaturą dotyczącą zarówno funkcji BDNF i receptora Trk-B, jak i mechanizmów metabolizmu lipidów, regulacji enzymatycznej oraz roli wysiłku fizycznego w modulowaniu procesów metabolicznych. Zestawienia te są poprawnie uargumentowane i mieszczą się w standardach interpretacyjnych typowych dla badań eksperymentalnych. Dyskusja nie unika elementów złożonych, takich jak potencjalne mechanizmy kompensacyjne zwiększonego poziomu receptora Trk-B w mięśniu sercowym czy dualna rola IL-6. W niektórych częściach narracja mogłaby być bardziej syntetyczna, a część argumentów została powtórzona kilkakrotnie, co nie wpływa na poprawność merytoryczną, lecz nieco zaburza dynamikę tekstu. W kilku miejscach autor formułuje interpretacje, które wymagają ostrożności (np. przewidywanie rozwoju miażdżycy czy niedokrwienia na podstawie parametrów biochemicznych), choć sam sygnalizuje ograniczenia wynikające z braku danych histologicznych czy surowiczych — co należy uznać za właściwe podejście metodologiczne.

Wnioski końcowe zostały sformułowane w sposób zgodny z uzyskanymi wynikami i nie wykraczają poza zakres empiryczny pracy. Stanowią one syntetyczne podsumowanie kluczowych obserwacji dotyczących zaburzenia osi sygnalizacyjnej BDNF/Trk-B w wątrobie i sercu szczurów z deficytem BDNF oraz efektów treningu wytrzymałościowego jako czynnika

modulującego wybrane procesy metaboliczne. Ich struktura jest klarowna, a treść przejrzysta, choć można byłoby rozważyć doprecyzowanie kilku sformułowań, szczególnie w obszarze potencjalnych implikacji klinicznych, aby nie sugerować zbyt daleko idących uogólnień.

6. Uwagi i sugestie

Chociaż rozprawa mgr Norberta Grzelaka prezentuje wysoki poziom naukowy, warto wskazać kilka elementów, które mogłyby zostać dopracowane lub stanowić inspirację do dalszej pracy badawczej. Interpretacja wyników dotyczących stłuszczenia wątroby oraz niedokrwienia mięśnia sercowego znacznie zyskałaby na sile poprzez włączenie analiz histologicznych, które mogłyby potwierdzić zmiany strukturalne obserwowane pośrednio w parametrach metabolicznych. Podobnie, obniżona aktywność enzymów wątrobowych i sercowych mierzona w tkankach, choć trafnie interpretowana jako potencjalny „wyciek” do krwiobiegu, wymagałaby dla pełnej weryfikacji dodatkowych oznaczeń w surowicy, uwzględniających klasyczne markery uszkodzenia tych narządów. Dalszego rozwinięcia wymaga także dyskusja mechanistycznych zależności między zaburzoną sygnalizacją BDNF/Trk-B a metabolizmem lipidów, w szczególności w kontekście szlaków regulowanych przez PPAR α czy PPAR γ oraz potencjalnego udziału stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego czy dysfunkcji mitochondrialnych. W interpretacji wzrostu masy ciała i wątroby u szczurów BDNF+/- można byłoby dodatkowo odnieść się do możliwych różnic w poziomie spontanicznej aktywności lub zachowań żywieniowych, które w literaturze bywają zaburzone u modeli BDNF knockout. Z kolei brak wzrostu BDNF w tkankach po treningu o umiarkowanej intensywności warto byłoby rozważyć w kontekście wyników badań wskazujących na większą skuteczność protokołów interwałowych (HIIT) oraz potencjalnej zależności odpowiedzi neurotroficznej od intensywności wysiłku. Interpretując wzrost IL-6 w wątrobie należy pamiętać o dualnej naturze tej cytokiny — zarówno regeneracyjnej, jak i prozapalnej — co można byłoby pogłębić poprzez analizę szerszego panelu cytokin. Z kolei wzrost aktywności CK w sercu trenowanych szczurów, choć sugeruje adaptacyjny wzrost kosztów energetycznych, może również odzwierciedlać mikro-uszkodzenia wysiłkowe, które można byłoby lepiej zrozumieć przy zastosowaniu badań ultrastrukturalnych lub markerów stresu oksydacyjnego. Wszystkie te uwagi nie podważają wartości rozprawy, lecz wskazują potencjalne kierunki rozwoju dalszych badań doktoranta.

7. Podsumowanie i konkluzja

W mojej opinii przedłożona rozprawa doktorska mgr Norberta Grzelaka jest dojrzałym i wartościowym opracowaniem naukowym, które wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej roli osi sygnalizacyjnej BDNF/Trk-B w metabolizmie kluczowych narządów oraz możliwych mechanizmów leżących u podłoża zespołu metabolicznego. Praca wyróżnia się wysoką jakością metodologiczną, przejrzystością prezentacji wyników i bogatym kontekstem teoretycznym. Autor wykazuje samodzielność badawczą oraz dojrzałość interpretacyjną. Biorąc pod uwagę zarówno wartość merytoryczną, jak i formalną rozprawy, rekomenduje o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów postępowania doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk o kulturze fizycznej oraz **wnioskuję o nadanie jej wyróżnienia.**