

Recenzja pracy doktorskiej pt.:

„Studia nad biologicznym znaczeniem organicznych i nieorganicznych
form soli litu”

wykonanej przez mgr Karolinę Kabzińską-Milewską
pod kierunkiem dr hab. inż. Rafała Wójciaka

Rozprawa doktorska ma charakter cyklu 4 publikacji – 3 przygotowane w języku angielskim a 1 w języku polskim. Zostały one zebrane w 1 tomie.

1. **Kabzińska K.**, Czajeczny D., Wójciak R. W. Kontrowersje wokół pewnego normotymiku. Historia litu. Acta Meditcorum Polononorum. 2018; 9(2): 36-51, DOI: 10.2883/amp.2018.18. (MNiSW 3 pkt.)
2. **Kabzińska K.**, Cisek-Woźniak A., Czajeczny D., Mruczyk K., Wójciak R. W. The influence of Li⁺ ions on pepsin and trypsin activity in vitro. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 66 (2021) 126763. (IF 3,849; MEiN 100 pkt.)
3. **Kabzińska K.**, Wójciak R. W. Effect of in ovo lithium carbonate and citrate injection on embryonic development and total blood glucose, triglyceride, and cholesterol concentration. Trace Elements and Electrolytes 2021 39:55-63; DOI:10.5414/TE500021. (IF 0,329; MEiN 20 pkt.)
4. **Kabzińska K.**, Czajeczny D., Wójciak R.W. Lithium and other elements in scalp hair of bipolar disorder patients during lithium treatment. Journal of Elementology. 2021; 26(4): 791-805; DOI: 10.5601/jelem.2021.26.3.2172. (IF 0,949; MEiN 40 pkt.)

Sumaryczna punktacja 4 publikacji stanowiących rozprawę doktorską to IF=5,127 i sumaryczna punktacja MNiSW i MEiN = 163.

W przygotowanym manuskrypcie załączono również informacje o aktywności naukowej. Doktorantka opublikowała 13 publikacji, w 7 była pierwszym autorem. Wartość punktowa dorobku to 394 pkt. MNiSW i MEiN i IF = 9,949. Prezentowała swoje badania 5 razy w formie posterów i 2 razy jako wystąpienie ustne. Jedno streszczenie zostało opublikowane w J. Face Aesthet. w 2018 r.

Doktorantka posiada również umiejętność pracy w zespołach badawczych, gdyż brała udział w 7 projektach jako: badaczka, konsultantka, wykonawczyni, kierowniczka i prowadząca warsztaty.

Doktorantka jest magistrem socjologii i kognitywistyki oraz posiada uprawnienia psychoterapeutyczne w zakresie psychoterapii poznawczo-behawioralnej.

Cztery prace wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały pozytywnie zrecenzowane przez redakcje czasopism. W każdej z prac Doktorantka jest pierwszym autorem. Współautorzy tj. dr hab. inż. Rafał Wojciech Wójciak, dr inż. Kinga Mruczyk, mgr Angelika Cisek-Woźniak, mgr Dominik Czajeczny złożyli stosowne pisemne oświadczenia o ich udziale w powstaniu prac. Prowadzenie badań pt. „Wpływ leczenia litem na wybrane elementy jakości życia pacjentów” uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 56/17 z dnia 5 stycznia 2017 r.).

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Wybór tematu jest jak najbardziej na czasie i w pełni uzasadniony ze względu na wzrost występowania depresji w tym dwubiegunowej w dobie pandemii COVID-19. Dane WHO opublikowane 13.09.2021 r. podają, że na świecie było 280 mln ludzi chorych na depresję. Wzrost liczby chorych o 53 mln wiązany jest z pandemią (<https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>). CDC w 2021 r. uznało osoby z poważną chorobą psychiczną za bardziej narażone na ciężki przebieg zakażenia koronawirusem.

Rzadko zdarza się, aby doktorat miał tak szeroki zakres bardzo specjalistycznych badań podejmujących się oceny działania jednego pierwiastka.

Raport Narodowego Testu Zdrowia Polaków 2022, który został przeprowadzony po raz trzeci przez portal MEDONET potwierdza również te światowe trendy Liczba osób, które uczestniczyły w badaniu wyniosła 230 tys. W ocenie własnego stanu zdrowia psychicznego młodzi Polacy w wieku 18-24 lat w roku 2022 uznali, że jest on bardzo zły i zły u 29% w tej grupie, a w 2020 roku takich osób było 20%. Osoby starsze w wieku powyżej 65 lat podały bardzo zły i zły stan zdrowia psychicznego w 4% i odsetek ten utrzymuje się od 2021 r. na stałym poziomie. Zdiagnozowano depresję u 16% badanych w 2022 r., a w latach wcześniejszych było to 10% w 2020 r. i 11% w 2021 r. Zdiagnozowano również wzrost COVID-19 z 13% w 2021 r. do 32%. Mając na uwadze powyższe dane temat pracy wpisuje się w zapotrzebowanie na badania analityczne dotyczące przyczyn depresji a nie tylko badania wykonywane poprzez wywiady z chorymi.

Omówienie publikacji tworzących cykl

„Kontrowersje wokół pewnego normotymiku. Historia litu.” jest pracą przeglądową. Wprowadza czytelnika w problematykę chorób psychicznych i mikropierwiastka litu. We wstępie omówiono leki przeciw chorobom psychicznym. Przedstawiono historię

odkrycia litu i jego wykorzystania jako lek. Zwrócono uwagę na stosowanie preparatu z litem jako suplementu diety, który może wpływać korzystnie na ogólny stan zdrowia w tym poprawie nastroju. W pracy zacytowano 59 publikacji. Praca bardzo szczegółowo wprowadza czytelnika w problematykę chorób psychicznych i roli litu w tym zakresie

„Wpływ jonów litu (Li^+) na aktywność pepsyny i trypsyny w warunkach *in vitro*.” jest pracą przedstawiającą wyniki badań doświadczalnych. Celem ich było zweryfikowanie hipotezy o wpływie różnych stężeń litu w formie węglanu i cytrynianu na zmiany aktywności proteolitycznych enzymów trawiennych: pepsyny i trypsyny. Badanie miało charakter układu dwuczynnikowego w warunkach *in vitro*. Pierwszym czynnikiem był stosunek substrat/enzym w proporcjach: 10, 100 i 1000 dla obu enzymów. Drugim czynnikiem było stężenie jonów litu w formie węglanu i cytrynianu (dla obu soli: 0,25 mcg/ml, 2,5 mcg/ml, 25 mcg/ml i 250 mcg/ml. W sumie było 60 doświadczeń z czasem trwania aktywności enzymatycznej 5 minut. Uzyskane wyniki wskazują, że aktywność enzymów związanych z procesami fizjologicznymi może być modyfikowana. Większe zmiany aktywności powodował cytrynian litu w porównaniu z węglanem litu.

„Wpływ węglanu i cytrynianu litu na rozwój zarodka oraz stężenie glukozy całkowitej, trójglicerydów i cholesterolu we krwi w warunkach *in ovo*.” Celem pracy była weryfikacja hipotezy o wpływie organicznej i nieorganicznej soli litu na zmiany stężeń glukozy, cholesterolu oraz triglicerydów we krwi rozwijających się zarodków kurzych. Przygotowano cytrynian i węglan litu w 20, 60 i 100 mcg w 100 ml roztworu/jajo. 100 ml buforowanego roztworu soli fizjologicznej podano w próbie kontrolnej. Próbą odniesienia były jaja, które nie zostały poddane zmianom. Zapłodnione jaja były inkubowane. W trzecim dniu po sprawdzeniu żywotności dokonywano iniekcji. Po 14 dniach inkubacji dokonano pobrania 1-2 ml krwi. Wykonane analizy metodą enzymatyczną wykazały różnice w działaniu organicznej i nieorganicznej formy związków litu. Cytrynian litu powoduje wzrost stężenia glukozy i triglicerydów, a po podaniu węglanu wzrasta stężenie cholesterolu we krwi. Masa embrionów nie ulegała zmianie.

„Wpływ leczenia litem na zawartość litu, miedzi, wapnia, magnezu, cynku i żelaza we włosach pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym.” Postawiono hipotezę, że przyjmowanie węglanu litu wpływa na poziom wysycenia wybranymi składnikami mineralnymi (Li, Cu, Ca, Mg, Zn i Fe). Badania przeprowadzono u 57 pacjentów ze stwierdzoną chorobą afektywną dwubiegunową - 40 pacjentów zażywało preparat z litem, a pozostała grupa 17 pacjentów nie miała podawanego litu w formie węglanu litu. Od pacjentów pobrano próbki włosów z części potylicznej głowy i po odpowiedniej obróbce oznaczono

zawartość 6 pierwiastków w roztworach ze zmineralizowanymi włosami. Pacjenci zażywający lit mieli istotnie wyższą średnią zawartość Li, Zn i Mg a niższą Fe we włosach w porównaniu do drugiej grupy. Średnie zawartości Cu i Ca nie różniły się istotnie między grupami. Analiza korelacji nie wykazała istotnych zależności między zawartością pierwiastków we włosach u pacjentów leczonych litem. Umiarkowane zależności występowały u pacjentów nieprzyjmujących litu tj. między magnezem a litem, magnezem a wapniem, magnezem a żelazem, żelazem a litem. Wszystkie korelacje były dodatnie. Ciekawe jest stwierdzenie o większej ilości Zn wraz z podawaniem Li. Badania prof. dr hab. Gabriela Nowaka i Jego grupy w badaniach modelowych z użyciem szczurów potwierdzają pozytywną suplementację organicznymi preparatami Zn. Potwierdzono również w badaniach z udziałem chorych też pozytywne efekty. W badaniach tych Li nie był oznaczany

Podsumowanie

Przedstawioną do oceny pracę doktorską stanowią cztery publikacje opublikowane w recenzowanych czasopismach. Jedna z prac jest przeglądowna i stanowi wprowadzenie w tematykę litu. Kolejne trzy są pracami badawczymi. W każdej z prac Doktorantka jest na pierwszym miejscu. Korzystała z różnych technik analitycznych i metod – od *in vitro* poprzez *in ovo* do badania materiału ludzkiego. Po tych pracach widać, że jest doskonale przygotowana do wykonywania różnych analiz w zróżnicowanych środowiskach.

Prace wnoszą nowe informacje związane z działaniem litu. Prac na temat tego pierwiastka nie ma wiele.

Uważam, że przedstawiona do oceny praca jest wartościowym opracowaniem, na który składają się: trzy sposoby przygotowania i zaplanowania eksperymentów, przeprowadzenie badań w oparciu o nowoczesną metodykę oraz interpretacja uzyskanych wyników badań. Doktorantka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem teoretycznym i praktycznym. Uzyskane wyniki mają zarówno wartości poznawcze jak i praktyczne.

Pracę oceniam bardzo wysoko pod względem merytorycznym, zarówno biorąc pod uwagę rangę analizowanego problemu, jak i umiejętności związane z przygotowaniem i realizacją tak obszernych badań, a także interpretacją wyników badań.

W konkluzji stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Karoliny Kabzińskiej-Milewskiej pt. „Studia nad biologicznym znaczeniem organicznych i nieorganicznych form soli litu” odpowiada warunkom stawianym na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr

Karoliny Kabzińskiej-Milewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie pracy z powodów przedstawionych powyżej ze względu na jej aktualność i wartość naukową.

Małgorzata Schlegel-Zawadzka

prof. dr hab. n. farm. Małgorzata Schlegel-Zawadzka

emeryt. profesor UJ