Prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-054 Białystok
Ul. Mieszka I-go 4B

Białystok, dn.16.08. 2026

Recenzja pracy doktorskiej

Mgr Anny Koperskiej na podstawie cyklu prac pt. „Ocena funkcji śródbłonka naczyniowego u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby przed i po interwencji preparatem berberyny – badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo"

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest zbiorem trzech tematycznie powiązanych anglojęzycznych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, gdzie mgr Anna Koperska jest pierwszym autorem tych publikacji. Świadczy to o Jej dużym udziale w projektowaniu i wykonaniu badań, na podstawie których możliwe było opracowanie tego manuskryptu.

W wykazie publikacji stanowiących podstawę postępowania w sprawie o nadanie stopnia naukowego doktora wchodzą trzy publikacje:

1. **Koperska A**, Wesołek A, Moszak M, Szulińska M. Berberine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-A Review. Nutrients. 2022;14(17):3459.
DOI:10.3390/nu14173459
140 pkt MNiSW, 6.0 IF

2. **Koperska A**, Moszak M, Seraszek-Jaros A, Bogdański P, Szulińska M. Does Berberine Impact Anthropometric, Hepatic, and Metabolic Parameters in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease? Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled

Trial. J Physiol Pharmacol. 2024;75(3):291–302. DOI:10.26402/jpp.2024.3.06 **100 pkt MNiSW, 2.2 IF**

3. **Koperska A**, Miller-Kasprzak E, Seraszek-Jaros A, Musialik K, Bogdański P, Szulińska M. The Influence of Berberine on Vascular Function Parameters, Among Them VEGF, in Individuals with MAFLD: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 2025;17(22):3585. DOI:10.3390/nu17223585. 140 pkt MNiSW, 6.0 IF.

Łączna punktacja trzech prac włączonych do rozprawy doktorskiej ma współczynnik oddziaływania Impact Factor 14.2 pkt. oraz 380 punktów MEiN.. Praca ma typowy układ dla tego typu pracy doktorskiej, przedstawianej w formie cyklu publikacji. Składa się z komentarza do rozprawy doktorskiej (w języku polskim), wykazu użytych skrótów, streszczenia (w języku polskim i angielskim), kopii trzech publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, oświadczeń współautorów, którzy wyrazili zgodę na wykorzystanie tych publikacji dla potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego, a następnie do obrony pracy doktorskiej mgr Anny Koperskiej, części dotyczącej uchwał Komisji Bioetycznej wyrażających zgodę na realizację tematu projektu.

Ocena merytoryczna pracy

Otyłość stanowi obecnie jeden z najważniejszych problemów współczesnej medycyny, nie tylko ze względu na stale zwiększającą się częstość jej występowania, lecz przede wszystkim z uwagi na szerokie spektrum powikłań metabolicznych i narządowych. Jest to przewlekła, złożona i nawrotowa choroba, prowadząca do zaburzeń funkcjonowania wielu układów oraz istotnego zwiększenia ryzyka przedwczesnej chorobowości i śmiertelności. Szczególne znaczenie kliniczne ma ścisły związek otyłości z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz z metaboliczną stłuszczeniową chorobą wątroby — MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), która należy obecnie do najczęstszych przewlekłych chorób wątroby. MASLD nie powinna być jednak rozpatrywana wyłącznie w kontekście ryzyka progresji choroby wątroby. W praktyce klinicznej zasadnicze znaczenie ma fakt, że u pacjentów z MASLD istotnym zagrożeniem są powikłania pozawątrobowe, w szczególności choroby układu sercowo-naczyniowego. W tej grupie chorych obserwuje się częste współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, aterogennej dyslipidemii, cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek oraz obturacyjnego bezdechu sennego. Tworzą one złożoną sieć wzajemnie nasilających się zaburzeń, prowadzących do rozwoju miażdżycy, dysfunkcji śródbłonka, niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego oraz zwiększonego ryzyka incydentów sercowo-

1.0.

naczyniowych. Zależności łączące otyłość, MASLD i choroby sercowo-naczyniowe mają charakter wielokierunkowy i nie mogą zostać wyjaśnione jedynie współistnieniem tradycyjnych czynników ryzyka. Istotną rolę odgrywają przewlekły stan zapalny o małym nasileniu, insulinooporność, stres oksydacyjny, lipotoksyczność, zaburzenia metabolizmu lipoprotein, dysfunkcja śródbłonka oraz nieprawidłowa aktywacja układu współczulnego i osi renina–angiotensyna–aldosteron. Znaczenie mogą mieć również zmiany w profilu hepatokin i adipokin, zaburzenia krzepnięcia oraz nieprawidłowości osi jelito–wątroba, obejmujące zmiany składu mikrobioty i zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej. Mechanizmy te sprzyjają zarówno progresji choroby wątroby, jak i rozwojowi subklinicznych oraz jawnych klinicznie postaci chorób sercowo-naczyniowych. Leczenie osób z otyłością i MASLD wymaga podejścia interdyscyplinarnego, łączącego interwencje żywieniowe, zwiększenie aktywności fizycznej, skuteczne leczenie otyłości i chorób współistniejących oraz odpowiednio dobraną farmakoterapię. Celem postępowania nie powinno być wyłącznie zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie czy poprawa aktywności enzymów wątrobowych. Niezbędne jest równoczesne dążenie do zahamowania włóknienia, poprawy profilu metabolicznego, ograniczenia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poprawy jakości i długości życia pacjenta. Coraz większe znaczenie uzyskują zatem strategie terapeutyczne wywierające działanie wielokierunkowe, obejmujące redukcję masy ciała oraz korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, lipidową, stan wątroby i układ sercowo-naczyniowy. Taką opcją wspomagającą leczenie choroby otyłościowej powikłanej zaburzeniami metabolicznymi może okazać się suplementacja berberyny.

W tym kontekście podjęcie w rozprawie doktorskiej problematyki powiązań pomiędzy otyłością, MASLD oraz powikłaniami sercowo-naczyniowymi należy uznać za w pełni uzasadnione, aktualne i mające istotne znaczenie poznawcze oraz praktyczne. Temat pracy wpisuje się w jeden z najważniejszych kierunków współczesnych badań z zakresu obesitologii, endokrynologii, hepatologii i kardiologii. Jego interdyscyplinarny charakter odpowiada złożoności omawianego problemu klinicznego i podkreśla potrzebę integrowania wiedzy pochodzącej z różnych obszarów medycyny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 27 stron (oraz streszczenie w języku polskim i angielskim). Celem rozprawy było - Określenie wpływu 12-tygodniowej suplementacji berberyną na biochemiczne i dynamiczne markery dysfunkcji śródbłonka naczyniowego u pacjentów z MASLD.

Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocena zmian stężenia wybranych biomarkerów w surowicy krwi: hsCRP (ang. high-sensitivity C-reactive protein), VEGF.
2. Ocena zmian dynamicznych parametrów sztywności naczyń tętniczych: PWV (ang. puls wave velocity), PWA (ang. puls wave analysis).
3. Ocena zmian wybranych parametrów metabolicznych i antropometrycznych.
4. Analiza wpływu berberyny na stopień stłuszczenia i włóknienia wątroby oceniany wskaźnikami FLI (ang. Fatty Liver Index) oraz FIB-4 (ang. Fibrosis-4 Index).
5. Analiza zależności pomiędzy zmianami parametrów naczyniowych i wątrobowych.

.

Cykl trzech publikacji opatrzony jest komentarzem w języku polskim. Składa się ze wstępu, postawionego celu badawczego, materiału i wykorzystanych metod, podsumowania uzyskanych wyników, oraz bibliografii składającej się z 21 publikacji anglojęzycznych z ostatnich 10 lat.

Do badania interwencyjnego z zastosowaniem berberyny, randomizowanego, podwójnie zaślepionego włączono 70 pacjentów z MASLD rozpoznanym na podstawie badania USG jamy brzusznej i spełniających kryteria włączenia oraz bez kryteriów wyłączenia z badania. Losowy przydział do grupy badanej z berberyną lub placebo wynosił 1:1. Formą podania czynnika badanego (berberyna – 97% ekstrakt z *Berberis aristata* vs placebo – skrobia ziemniaczana) była tabletka zażywana przez pacjentów 3 razy dziennie po 500 mg przed posiłkami. Ten eksperyment kliniczny trwał 12 tygodni. W analizach końcowych grupa przyjmująca berberynę liczyła 32 osoby, a grupa placebo – 29 osób. Pacjenci prowadzili rejestr przyjmowanych tabletek. Na wizycie wstępnej zbierano dane socjodemograficzne i medyczne. Ocenę sposobu żywienia i poziomu aktywności fizycznej prowadzono z wykorzystaniem standaryzowanego Kwestionariusza Częstości Spożycia Żywności FFQ-6, oraz Kwestionariusza Aktywności Fizycznej IPAQ. Na wizycie pierwszej i końcowej wykonano pomiary antropometryczne (BMI, obwód talii, skład ciała metodą BIA). Wykonano również nieinwazyjny pomiar funkcji śródbłonka – badanie sztywności naczyń krwionośnych przy użyciu aparatu SphygmoCor (prędkość fali tętna PWV, analiza fali tętna PWA). Oceniano również parametry metaboliczne: gospodarkę lipidową (lipidogram), węglowodanową (stężenie glukozy i insuliny na czczo, HOMA-IR), funkcję wątroby (ALT, AST, GGT). Uzyskane wyniki przedstawiono w dwóch pracach wchodzących w skład recenzowanego cyklu prac.

Doktorantka w pracy poglądowej pt. *„Berberine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – A Review"* dokonała przeglądu literatury dotyczącej aktualnej wiedzy na temat MASLD oraz potencjalnej roli berberyny w łagodzeniu zaburzeń metabolicznych dotyczących gospodarki

lipidowej i węglowodanowej, jak również wskazała na możliwy, korzystny wpływ berberyny na zaburzenia sercowo-naczyniowe, działanie antyoksydacyjne i przeciwazapalne. Był to dobry wstęp do postawienia hipotezy badawczej i wykonania badań w kierunku sprawdzenia czy suplementacja berberyną wpływa korzystnie na biochemiczne i dynamiczne parametry śródbłonka naczyniowego oraz na stopień stłuszczenia wątroby u pacjentów z MASLD.

W drugiej publikacji – doktorantka przedstawia wyniki badania dotyczące wpływu berberyny u pacjentów z otyłością I stopnia i MASLD na parametry antropometryczne, wątrobowe oraz metaboliczne. Po 12-tygodniowej interwencji wykazała istotną różnicę w obniżeniu aktywności aminotransferazy alaninowej oraz wskaźnika de Ritisa w grupie przyjmującej berberynę względem placebo, jak również w zakresie obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego. W obu badanych grupach wykazano zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej tułowia, ale tylko w grupie przyjmującej berberynę zaobserwowano korelacje zmiany ilości tkanki tłuszczowej tułowia (mierzonej obwodem w pasie?) ze zmianą wskaźnika stłuszczenia wątroby, wskaźnika HOMA-IR oraz zmianą stężenia AST. Natomiast zmiana BMI korelowała ze zmianą aktywności ALT i AST, a zmiana wskaźnika dr Ritisa – ze zmianą wskaźnika FIB-4. Mogłoby to świadczyć o tym, że już 12-tygodniowe podawanie berberyny skutecznie poprawia parametry metaboliczne, głównie dotyczące zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Trzecia praca z przedstawionego cyklu dotyczyła oceny skuteczności berberyny w modyfikowaniu parametrów dynamicznych i biochemicznych funkcji naczyń u pacjentów z MASLAD, przy uwzględnieniu wpływu na stężenie VEGF w surowicy oraz na sztywność tętnic. W grupie przyjmującej berberynę stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia VEGF ($p<0,0001$) oraz istotne statystycznie obniżenie wartości skurczowych parametrów ciśnienia centralnego analizy fali tętna (PWA-SP). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie parametrów określających sztywność tętnic. Najprawdopodobniej wynikało to ze zbyt krótkiego czasu obserwacji. Natomiast w grupie otrzymującej berberynę kierunek zmian stężenia VEGF wykazywał istotną statystycznie ujemną korelację z kierunkiem zmian wskaźnika stłuszczenia wątroby, co może sugerować związek pomiędzy poprawą metabolizmu wątrobowego a procesami naprawczymi w obrębie śródbłonka. Jednak moim zdaniem jest to tylko interpolacja nie poparta dowodami przedstawionymi w tej pracy. Z całą pewnością czas zaplanowanej interwencji z suplementacją berberyny był zbyt krótki do zrealizowania drugiego i czwartego z wcześniej przedstawionych celów pracy.

L.O.

Podsumowując należy stwierdzić, iż Doktorantka zaplanowała bardzo ciekawy nurt badań dotyczący wpływu suplementacji berberyny na biochemiczne i dynamiczne markery dysfunkcji śródbłonka naczyniowego przy toczących się zaburzeniach metabolicznych u pacjenta z chorobą otyłościową powikłaną MASLD. Co prawda 12-tygodniowy okres obserwacji założony już na starcie przy projektowaniu badania wydawałby się za krótki na obserwację tego typu zmian. Nie mniej jednak przyjęta metodologia badań została już wcześniej oceniona i zaakceptowana przez recenzentów pracy przedstawionej mi do oceny. Uważam, że mgr Anna Koperska umiejętnie postawiła cele, następnie starała się je zrealizować, przeanalizowała uzyskane wyniki, przedstawiła wnioski i przedyskutowała je z aktualną literaturą tematu. W swoich pracach wykazała zarówno obecność zaburzeń metabolicznych u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, wpływ tych zaburzeń na uszkadzanie śródbłonka naczyniowego jak również możliwości wykorzystania plejotropowych właściwości berberyny do poprawy zarówno składu ciała, jak też stanu klinicznego pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Umiejętnie korelowała wpływ redukcji tkanki tłuszczowej na poprawę funkcjonowania wątroby, a następnie analizowała związek pomiędzy poprawą metabolizmu wątrobowego a procesami naprawczymi w obrębie śródbłonka. Dzięki tej pracy można obserwować korzystny wpływ berberyny podawanej przez zaledwie 12 tygodni w dawce 3x500 mg na zaburzenia metaboliczne, funkcję wątroby, redukcję tkanki tłuszczowej oraz wpływ na funkcję śródbłonka naczyniowego. Otwiera to możliwości większych badań populacyjnych z wykorzystaniem berberyny - do wspomagania leczenia choroby otyłościowej, zaburzeń metabolicznych czy też zaburzeń narządowych. Wydaje się również, że praca doktorantki jest też wstępną oceną toleracji berberyny przez osoby ją suplementujące. A dodatkowo zaobserwowany przez mgr Annę Koperską wpływ suplementacji na istotny wzrost stężenia VEGF, może sugerować, że berberyna może wywierać działanie naprawcze w obrębie wątroby, co też wymagałoby dalszych badań, ale jednocześnie otwiera do tego przestrzeń. Ograniczeniem tego badania jest mała liczebność obu badanych grup, oraz czas realizacji badania interwencyjnego. Ale rozumiem, ze budżet przewidziany na wykonanie tego typu pracy jest zawsze trudno osiągalny dla młodego naukowca. Wydaje się jednak, że stało się to powodem, iż trudno było udowodnić hipotezę badawczą – że „Suplementacja berberyną wpływa korzystnie na biochemiczne i dynamiczne parametry funkcji śródbłonka naczyniowego oraz na stopień stłuszczenia wątroby u pacjentów z prostym stłuszczeniem wątroby z dysfunkcją metaboliczną". Wymaga to dalszych badań prospektywnych, na większych populacjach i z zaplanowaniem odpowiedniego czasu trwania eksperymentu klinicznego w celu zaobserwowania korzystnych zmian naczyniowych czy narządowych. Pomimo moich

L.O.

drobnych uwag, pragnę podkreślić, iż Doktorantka potrafiła zaplanować i wykonać badanie interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepione. Zebrać i właściwie przeanalizować uzyskane wyniki oraz opublikować je w czasopismach naukowych o znaczącym wskaźniku oddziaływania IF. Przedstawiona do recenzji rozprawa dotyczy zagadnienia o dużym znaczeniu naukowym, społecznym i klinicznym. Ocena zależności pomiędzy otyłością, metaboliczną stłuszczeniową chorobą wątroby i ryzykiem sercowo-naczyniowym może przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów łączących te choroby, identyfikacji pacjentów szczególnie zagrożonych niekorzystnym przebiegiem oraz doskonalenia zasad ich diagnostyki i leczenia. Już sam wybór tematu rozprawy należy ocenić wysoko, ponieważ odpowiada on na rzeczywiste i narastające wyzwanie współczesnej praktyki klinicznej, wymagające kompleksowego, interdyscyplinarnego oraz opartego na aktualnej wiedzy medycznej podejścia.

Reasumując, uważam, że praca w pełni odpowiada wymogom stawianym tego typu pracom doktorskim. Dlatego też, wnoszę do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Anny Koperskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, ubiegającej się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

16.08.2026 Białystok prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska