

Prof. dr hab. Brygida Ślaska
Zakład Genetyki Ogólnej i Molekularnej
Instytut Biologicznych Podstaw Produkcji Zwierzęcej
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Lublin, dn. 11.08.2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Xiuying Wang

pt.: „Profilaktyczny efekt doustnej suplementacji Sucrosomial® Iron w zapobieganiu niedokrwistości z niedoboru żelaza wcześniaków: badania na nowym eksperymentalnym prosięcym modelu wcześniaczym”

wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora prof. dra hab. Rafała Starzyńskiego
w Instytucie Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk

Problem naukowy i znaczenie badań

Żelazo to mikroelement odgrywający kluczową rolę w funkcjonowaniu niemal wszystkich organizmów żywych. Pierwiastek ten uczestniczy w wielu procesach biologicznych, spośród których najistotniejsza jest erytropoeza – proces wytwarzania czerwonych krwinek. Niedobór żelaza prowadzi do zaburzeń w syntezie hemoglobiny, co skutkuje niedokrwistością. Z kolei jego nadmiar może być toksyczny, dlatego organizm musi precyzyjnie regulować poziom biodostępnego żelaza. Zarówno niedobór, jak też nadmiar tego pierwiastka w organizmie należą do najpowszechniejszych problemów zdrowotnych na świecie.

Na anemię spowodowaną niedoborem żelaza szczególnie narażone są noworodki oraz małe dzieci, kiedy to zapotrzebowanie na żelazo gwałtownie wzrasta w związku z intensywnym wzrostem i różnicowaniem komórek. Niedobory żelaza we wczesnych etapach życia mogą negatywnie wpłynąć na rozwój układu nerwowego i funkcje poznawcze.

Główne zasoby żelaza u płodu są przekazywane przez matkę w trzecim trymestrze ciąży. W przypadku porodu przedwczesnego dochodzi do ograniczenia tego transferu, co skutkuje niewystarczającym poziomem żelaza u wcześniaków. Z tego względu są one szczególnie podatne na rozwój anemii i mogą wymagać suplementacji żelaza. Terapia ta zazwyczaj polega na doustnym podawaniu preparatów żelaza, a w cięższych przypadkach – nawet na transfuzjach krwi. Ze względu na możliwe działania niepożądane związane z toksycznością doustnych suplementów żelaza, ich stosowanie u noworodków i wcześniaków powinno być prowadzone z dużą ostrożnością.

Pomimo licznych badań regulacja homeostazy u wcześniaków jest nadal słabo poznana. W pracy przeglądowej, stanowiącej część dysertacji doktorskiej, zwrócono uwagę na zalety i wady wykorzystywania modeli zwierzęcych w badaniach metabolizmu żelaza u noworodków ludzkich. Należy podkreślić kluczowe znaczenie wykorzystania dużych zwierząt w przytoczonych badaniach oraz fakt, że wcześniaki zwierzęce mogą być organizmami modelowymi w badaniach statusu żelaza u wcześniaków ludzkich.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że hipoteza postawiona w pracy przez mgr Xiuying Wang, zakładająca wykorzystanie prosiąt urodzonych przez cesarskie cięcie jako modelu do badania homeostazy żelaza u wcześniaków ludzkich oraz założenie, że SI stanowi obiecujący

suplement żelaza o istotnym potencjale w łagodzeniu skutków zaburzeń równowagi żelazowej wywołanych porodem przedwczesnym – jest naukowo uzasadniona, innowacyjna, poznawczo wartościowa i może mieć w przyszłości istotne znaczenie aplikacyjne.

Charakterystyka rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska mgr Xiuying Wang została przygotowana jako anglojęzyczna praca pisemna opracowana na podstawie trzech spójnych tematycznie publikacji naukowych, w tym jednej pracy przeglądowej i dwóch oryginalnych prac twórczych oraz nieopublikowanych wyników badań spójnych z wynikami z prac:

1. Wang X, Lipiński P, Ogłuszka M, Starzyński RR. Iron status and risk of iron disorders in neonates: a narrative review of recent studies in animal models. *Nutr Res Rev.* 2025. DOI: 10.1017/S0954422425000034 (Liczba punktów MNiSW=140, IF=5,1)
2. Wang X, Lenartowicz M, Mazgaj R, Ogłuszka M, Szkopek D, Zaworski K, Kopeć Z, Żelazowska B, Lipiński P, Woliński J, Starzyński RR. Preterm piglets born by cesarean section as a suitable animal model for the study of iron metabolism in premature infants. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11215. DOI: 10.3390/ijms252011215 (Liczba punktów MNiSW=140, IF=4,9)
3. Wang X, Lipiński P, Ogłuszka M, Mazgaj R, Woliński J, Szkopek D, Zaworski K, Kopeć Z, Żelazowska B, Tarantino G, Brilli E, Starzyński RR. Oral supplementation with Sucrosomial® Iron improves the iron status of preterm piglets delivered by cesarean section. *Food Funct.* 2025;16(9):3525-3541. DOI: 10.1039/d4fo04806g (Liczba punktów MNiSW=100, IF=5,1)
4. Niepublikowane wyniki badań dotyczące porównania mechanizmów wchłaniania żelaza w dwunastnicy i składu mikrobioty jelitowej prosiąt urodzonych o czasie i przedwcześnie oraz oceny wpływu SI na florę jelitową i jelita.

Zgodnie z komunikatem Rady Doskonałości Naukowej nr 19/2020 - w sprawie składania rozpraw doktorskich z dnia 09.11.2020 r. „w świetle art. 187 ust. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce dopuszczalne jest, aby rozprawa doktorska, jako praca pisemna, składała się po części z prac opublikowanych, jak i takich, których wyniki jeszcze nie zostały opublikowane”. Wobec treści cytowanego komunikatu rozprawa doktorska mgr Xiuying Wang spełnia wskazane wymogi.

We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, co wskazuje na jej wiodącą rolę w ich powstawaniu. Podobnie jak w nieopublikowanej części wyników badań. Udział mgr Xiuying Wang w każdej z publikacji został przez nią określony odpowiednio na 60, 51 i 57%, średnio na 56%. Doktorantka nie dołączyła oświadczeń współautorów publikacji, jednak to nie udział procentowy jest wymagany przepisami prawa, ale zaangażowanie w poszczególnych etapach powstawania artykułów, a ten był niewątpliwie wiodący, jak wynika z informacji w sekcjach „Wkład autorów” w poszczególnych pracach. Udział Doktorantki w nich był pierwszoplanowy i obejmował niemal wszystkie etapy powstawania publikacji: opracowanie koncepcji, przygotowanie manuskryptu, przedstawienie i opracowanie pracy przeglądowej; w przypadku prac oryginalnych Doktorantka brała udział w opracowaniu metod, i realizacji doświadczeń, gromadzeniu danych, analizie i opracowaniu wyników, w przygotowaniu manuskryptów i współredagowaniu ostatecznych wersji obu publikacji.

Zsumowany współczynnik wpływu (IF) trzech czasopism, w których opublikowano analizowane prace, wynosi 15,1, natomiast łączna liczba punktów według aktualnej listy MNiSW to 380. Są to wskaźniki parametryczne o bardzo wysokiej wartości, zwłaszcza

w kontekście dyscypliny zootechnika i rybactwo. Warto podkreślić, że nie obejmują one wartościowych wyników badań, które nie zostały jeszcze opublikowane, a ich uwzględnienie dodatkowo podniosłoby te parametry.

Wszystkie artykuły stanowiące podstawę dysertacji zostały zrealizowane w ramach projektu badawczego nr 2020/39/B/NZ5/02469, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, co świadczy o wysokim poziomie merytorycznym oraz nowatorskim charakterze prowadzonych badań.

Anglojęzyczna dysertacja ma układ typowy dla eksperymentalnych rozpraw doktorskich i składa się z siedmiu głównych rozdziałów (Wstęp, Hipotezy, Cele, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski). Zawarto w niej również wykaz cytowanego piśmiennictwa źródłowego, streszczenie w języku angielskim i polskim, wykaz skrótów oraz załączniki: dane uzupełniające, oświadczenie Doktorantki o udziale procentowym współautorów publikacji oraz kopie prac wchodzących w skład rozprawy.

Tytuł rozprawy doktorskiej stanowiącej podstawę ubiegania się w postępowaniu o nadanie stopnia doktora jest zgodny z jej treścią i z przedstawionymi w niej badaniami. Jest on długi i może zbyt opisowy, jednak trafnie odzwierciedla wszystkie ważne elementy dysertacji.

Oceniając stronę redakcyjną rozprawy, stwierdzam, że tekst w języku angielskim obejmuje najistotniejsze zagadnienia związane z poruszaną tematyką i został poprawnie zredagowany. Dysertacja została opracowana z zachowaniem właściwej sekwencji opisu, a zawarte w niej informacje przedstawiono w sposób czytelny, logiczny i uporządkowany, uwzględniając zarówno wyniki opublikowane w artykułach, jak i rezultaty badań dotychczas nieopublikowanych.

Wartościowym elementem dysertacji jest praca przeglądowa, na podstawie której Doktorantka, w sposób skrócony, lecz kompletny, przedstawiła we *Wstępie* rozprawy problematykę ściśle korespondującą z hipotezami badawczymi oraz celami pracy. Opracowanie obejmuje omówienie metabolizmu, mechanizmów regulacji oraz niedoborów żelaza u noworodków, jak również zaleceń dotyczących suplementacji żelaza u niemowląt. Szczególną uwagę zwrócono na możliwości wykorzystania modeli zwierzęcych – zwłaszcza dużych zwierząt – w badaniach nad metabolizmem żelaza u noworodków człowieka. Podkreślono przy tym, że choć modele te nie odzwierciedlają w pełni złożoności chorób ludzkich, pozostają niezbędnym narzędziem w badaniach nad zaburzeniami metabolizmu żelaza w okresie noworodkowym. We *Wstępie* rozprawy Doktorantka zaprezentowała również Sucrosomial® Iron (SI) jako nowoczesną formę doustnego żelaza, cechującą się wysoką biodostępnością i dobrą tolerancją.

Rzetelna znajomość problematyki badawczej oraz trafny dobór pozycji piśmiennictwa umożliwiły Doktorantce prawidłowe sformułowanie hipotez badawczych, a także wytyczenie jasno sprecyzowanych i merytorycznie poprawnych celów badań, które zakładały: (1) opracowanie modelu późnego wcześniactwa u człowieka z wykorzystaniem prosiąt urodzonych przez cesarskie cięcie, (2) porównanie statusu żelaza u prosiąt urodzonych przedwcześnie z poziomem żelaza u prosiąt urodzonych w terminie, (3) ocenę skuteczności doustnej suplementacji SI u prosiąt urodzonych przedwcześnie, ze szczególnym uwzględnieniem jej wpływu na ogólnoustrojową homeostazę żelaza i kolonizację mikrobiomu przewodu pokarmowego, (4) porównanie skuteczności doustnej suplementacji SI u prosiąt urodzonych przedwcześnie z doustnym suplementem „złotego standardu”, FeSO₄.

Podkreślić należy wysoką wartość szeroko zakrojonych założeń pracy, które umożliwiły uzyskanie pionierskich wyników badań o wymiarze teoretycznym, a w przyszłości być może też praktycznym. Wspomnieć należy też o solidnym teoretycznym przygotowaniu mgr Xiuying Wang do prowadzenia zaplanowanych w rozprawie analiz.

W rozdziale pt. *Materiały i metody* Doktorantka przedstawiła materiał i sposób przeprowadzenia badań, na podstawie których przygotowała rozprawę. Podlegały one już recenzji podczas procesu publikacyjnego. W mojej opinii informacje zawarte w tym rozdziale, jak też w załączonych publikacjach są prawidłowe pod względem układu doświadczenia, materiału i metod. Metody badawcze są właściwie dobrane i zastosowane. Na wszystkie procedury eksperymentalne uzyskana została zgoda II Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Warszawie (WAW2/125/2021). Materiał uwzględniony w badaniach jest wystarczająco liczny do przeprowadzenia kompleksowych analiz gwarantujących wiarygodność otrzymanych wyników.

Badaniami objęto mioty uzyskane od sześciu loch rasy wielka biała polska – trzy mioty urodzone przedwcześnie (24 wcześniaki) i trzy – w terminie (18 prosiąt). Ciężę zasadnie monitorowano. Lochy były właściwie utrzymywane. Ustalenie terminu cesarskiego cięcia dla pozyskania wcześniaków prosięcych oraz ustanowienie grupy kontrolnej zostało zaplanowane i wykonane prawidłowo. Właściwie utworzono grupy eksperymentalne i uwzględniono w nich odpowiednie czynniki. Prosięta utrzymywano optymalnie.

Należy zwrócić uwagę, że zgromadzono wartościowy materiał biologiczny i wykorzystany on został w sposób wyczerpujący do przeprowadzenia kompleksowych analiz.

Pobieranie prób do badań oraz analizy laboratoryjne zostały opisane szczegółowo i profesjonalnie. Właściwie wytypowano rodzaj materiału biologicznego w poszczególnych eksperymentach. Zastosowano wyczerpujące i właściwe podejście do wyboru rodzajów analiz hematologicznych, morfologicznych, biochemicznych, molekularnych, proteomicznych i mikrobiologicznych.

Zakres analizowanych parametrów oraz zastosowane metody badawcze są adekwatne do przyjętych celów badawczych. Należy podkreślić, że wykorzystane metody mają charakter interdyscyplinarny i zostały szczegółowo oraz rzetelnie opisane, co świadczy o solidnym przygotowaniu merytorycznym mgr Xiuying Wang z zakresu dyscypliny zootechnika i rybactwo.

Uzyskane wyniki z kolejnych etapów badań Doktorantka przedstawiła w uporządkowany i logiczny sposób. Rezultaty rozprawy, o istotnym znaczeniu poznawczym, odpowiedziały na postawione cele pracy.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Do istotnych i nowatorskich wyników należą: (1) opracowanie i zwalidowanie modelu wcześniaka prosięcego, który odzwierciedla zaburzoną homeostazę żelaza typową dla ludzkich wcześniaków; (2) ocena skuteczności doustnej suplementacji Sucrosomial® Iron (SI) u prosiąt wcześniaczych i stwierdzenie, że suplementacja SI częściowo poprawiła status żelaza (wzrost liczby erytrocytów, hemoglobiny, zawartości żelaza w wątrobie i śledzionie) oraz moduluje oś hepcydyna–ferroportyna bez wywoływania stresu oksydacyjnego lub reakcji zapalnych, co stanowiło, że efekty były porównywalne do podania terapeutycznych dawek siarczanu żelazawego. Wyniki te potwierdziły również przydatność prosięcego modelu wcześniaczego jako modelu dla wcześniaków ludzkich i wskazały, że SI jest obiecującym suplementem żelaza w celu poprawy poporodowego statusu żelaza u wcześniaków; (3) wykazanie, że wcześniactwo powoduje niekorzystne zmiany w strukturze dwunastnicy oraz upośledza mechanizmy wchłaniania żelaza. Zaobserwowano również znaczące różnice w składzie mikrobioty jelitowej pomiędzy wcześniakami i prosiętami urodzonymi o czasie. Suplementacja SI poprawiła morfologię jelit oraz sprzyjała korzystnym zmianom w mikrobiocie (m.in. wzrost liczby bakterii z rodzajów *Ligilactobacillus* i *Limosilactobacillus*).

Opis uzyskanych wyników świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu mgr Xiuying Wang do realizacji problematyki badawczej podjętej w rozprawie doktorskiej, a także o jej umiejętności kompleksowej analizy otrzymanych rezultatów, ich trafnej interpretacji oraz starannego opracowania.

Na podstawie treści rozdziału pt. *Dyskusja* należy stwierdzić, że interpretacja uzyskanych wyników na tle dostępnego piśmiennictwa świadczy o wysokich kompetencjach Doktorantki do realizacji problemu badawczego podjętego w rozprawie doktorskiej. W omawianym rozdziale przywołano artykuły opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, których tematyka jest spójna z zakresem prowadzonych badań. Dobór źródeł literaturowych potwierdza zarówno aktualność, jak i wysokie znaczenie naukowe podjętego problemu badawczego.

Rozprawę zamyka rozdział *Wnioski*, którego treść pozostaje w pełnej zgodności merytorycznej z tytułem pracy oraz postawionymi w niej celami badawczymi. Zawarte w nim konkluzje w sposób uzasadniony wynikają z przeprowadzonych analiz i są spójne zarówno z przedstawionymi rezultatami badań, jak i z ich interpretacją. Wnioski zostały sformułowane w sposób klarowny i precyzyjny, co świadczy o wysokiej umiejętności mgr Xiuying Wang w zakresie syntetycznego ujęcia i analizy uzyskanych wyników badawczych.

Moja ogólna ocena wartości naukowej rozprawy jest zdecydowanie wysoka. Uzasadniając to stanowisko, należy podkreślić zarówno oryginalny charakter przeprowadzonych badań, jak i ich szeroki, kompleksowy zakres, obejmujący istotny obszar problematyki badawczej w dyscyplinie zootechnika i rybactwo. Praca wnosi istotny wkład w postaci nowych wartości poznawczych, które w sposób wymierny poszerzają stan dotychczasowej wiedzy w tej dyscyplinie.

Mgr Xiuying Wang wykazała się bardzo dobrą znajomością metodyki prowadzenia złożonego, pracochłonnego eksperymentu badawczego, łącząc rzetelność w realizacji procedur z umiejętnością krytycznej i wieloaspektowej analizy uzyskanych wyników. Sformułowane przez Doktorantkę konkluzje cechuje klarowność, precyzja oraz spójność merytoryczna z celami pracy.

Rozprawa doktorska jest nie tylko świadectwem szerokiej wiedzy teoretycznej Autorki w dyscyplinie zootechnika i rybactwo, lecz także jednoznacznie potwierdza jej zdolność do samodzielnego, twórczego i metodycznie poprawnego prowadzenia badań naukowych na wysokim poziomie.

Wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Xiuying Wang pt.: „Profilaktyczny efekt doustnej suplementacji Sucrosomial® Iron w zapobieganiu niedokrwistości z niedoboru żelaza wcześniaków: badania na nowym eksperymentalnym prosięcym modelu wcześniaczym”, która stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.), natomiast Doktorantka wykazała wszelkie umiejętności niezbędne dla otrzymania stopnia doktora nauk, a niniejsza rozprawa może stanowić podstawę do nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk rolniczych, dyscyplinie zootechnika i rybactwo. Wnoszę zatem do Wysockiej Rady Naukowej Instytutu Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk **wniosek o dopuszczenie mgr Xiuying Wang do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**



Wniosek dodatkowy

Rozprawa doktorska ma charakter oryginalny i wnosi istotny wkład poznawczy do wiedzy w zakresie dyscypliny zootechnika i rybactwo. Posiada również znaczący wymiar aplikacyjny – Doktorantka wykazała, że model prosięcia wcześniaczego stanowi wiarygodne i wartościowe narzędzie do badań nad metabolizmem żelaza u wcześniaków. Ponadto stwierdziła, iż doustna suplementacja preparatem Sucrosomial® Iron korzystnie wpływa na poprawę statusu żelaza, strukturę jelit oraz skład mikrobioty, co czyni ją obiecującą alternatywą terapeutyczną dla noworodków urodzonych przedwcześnie.

Uwzględniając znakomity poziom merytoryczny przedstawionych badań, ich pionierski charakter w skali światowej, ogromne znaczenie uzyskanych wyników, aktualność podjętej problematyki badawczej, zastosowanie nowoczesnych, interdyscyplinarnych metod badawczych oraz kompleksowość opracowania, wnoszę o **wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr Xiuying Wang stosowną nagrodą.**

