Dr hab. n. biol. Roman Paduch, prof. UMCS
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie
Wydział Biologii i Biotechnologii
Instytut Nauk Biologicznych
Katedra Wirusologii i Immunologii

Lublin, dn. 21.07.2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej **mgr Moniki Golubskiej**
pt. " Udział receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów beta/delta (PPARβ/δ) w regulacji procesu zapalnego w błonie śluzowej macicy świni (*Sus scrofa domestica*)"
wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Iwony Bogackiej,
promotor pomocniczy: dr Aleksandra Kurzyńska

Rozprawa doktorska Pani mgr Moniki Golubskiej składa się z cyklu dwóch prac eksperymentalnych opublikowanych w latach 2024 i 2025 w czasopismach Theriogenology i Journal of Physiology and Pharmacology. Wspólny współczynnik IF dla obu czasopism wynosi 4,5 zaś punkty MNiSW to 240. Tematem przewodnim obu publikacji jest biologiczna funkcja receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów β/δ (PPARβ/δ) w modulowaniu aktywności układu odpornościowego podczas stanu zapalnego indukowanego w świńskim endometrium. Zagadnienie to dotyka bardzo istotnego problemu, a mianowicie nieprawidłowości cyklu rujowego lub menstruacyjnego, a w konsekwencji zaburzeń płodności.

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów należą do grupy steroidowych receptorów jądrowych pełniących funkcję zależnych od ligandów czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję genów związanych z wieloma procesami, a zwłaszcza z ogólnie pojętym metabolizmem, proliferacją komórek oraz indukcją lokalnego stanu zapalnego. Jest to istotne w kontekście prawidłowego funkcjonowania tkanek i organów. W przedstawionej pracy Autorka zajęła się problemem dotyczącym roli tych receptorów w funkcjonowaniu komórek błony śluzowej endometrium. Zagadnieniem wiodącym w tym obszarze badawczym było ustalenie roli wybranego agonisty i antagonisty izoformy β/δ tego receptora w modelu sztucznie wywołanego stanu zapalnego. Badania te mają znaczenie nie tylko w zakresie poszerzania wiedzy o roli tych receptorów w układzie rozrodczym, lecz również mogą posiadać potencjał praktyczny zarówno w rozwoju hodowli zwierzęcych, ale też znaleźć odniesienie do zadań związanych z utrzymaniem zdrowia człowieka. Z tego względu uważam, że podjęcie tego typu badań było zasadne.

Otrzymane do oceny materiały zawierają streszczenie w języku polskim i angielskim. Jest ono bardzo pomocne w zrozumieniu założeń pracy doktorskiej i stawianych w niej celów badawczych. Doktorantka przedstawiła następnie podstawy teoretyczne podjętego zagadnienia, opisując w sposób klarowny podstawy zakażań bakteryjnych w zwierzęcym układzie rozrodczym, roli receptorów PPAR, ze szczególnym uwzględnieniem izoformy β/δ, i ich ligandów w tkankach macicy w kontekście rozwijającego się stanu zapalnego. Bardzo ciekawym elementem tego fragmentu pracy jest uzasadnienie wyboru modelu badawczego. Jest ono przekonujące, zwłaszcza z uwagi na przedstawienie problemu z punktu widzenia praktycznego i wskazaniach powszechności jego występowania. Rozdział ten jest napisany ciekawie i poprawnie, zawiera wszystkie niezbędne elementy wprowadzające czytelnika w poruszane w rozprawie zagadnienie. Następnie Doktorantka postawiła dwie konkretne hipotezy badawcze, wskazując ich udowodnienie w publikacjach stanowiących podstawę o ubieganie się o stopień doktora. Zadania badawcze zostały zaprojektowane poprawnie i podzielone na obie oceniane prace eksperymentalne.

W kolejnym fragmencie pracy Autorka zaprezentowała dokładny opis zastosowanych metod badawczych, które są dostosowane do stawianych hipotez i pozwalające na ich udowodnienie. Przedstawione zostały również uzyskane wyniki zakończone podsumowaniem i prezentacją wniosków. Konkluzje z prowadzonych badań Autorka przedstawiła w trzech stwierdzeniach bezpośrednio odnoszących się do wyników badań. Są one przedstawione prawidłowo, ściśle odnosząc się do celów przeprowadzonych analiz.

Najważniejszym ocenianym elementem rozprawy doktorskiej są publikacje, na podstawie których Doktorantka ubiega się o awans naukowy. Obie prace zostały opublikowane w uznanych czasopismach po uprzednich recenzjach przez ekspertów w dziedzinie. Doktorantka w obu pracach jest pierwszym autorem. Biorąc pod uwagę załączone oświadczenia współautorów, wskazują one Doktorantkę jako osobę opracowującą najistotniejszy element pracy jakim jest koncepcja badań oraz ich zaprojektowanie. Ponadto Doktorantka brała udział opracowaniu wyników do pracy, ich wizualizacji oraz edycji i pisaniu manuskryptów. Ponadto współautorzy wyrazili pisemną zgodę na przedłożenie prac jako część rozprawy doktorskiej. Uwzględniając informacje od współautorów, prace przedstawione do oceny są oryginalnym dziełem Doktorantki z Jej istotnym wkładem w ich powstanie.

Prace zostały opublikowane w latach 2024 i 2025. Dane uzyskane w bazie SCOPUS (lipiec 2025) wskazują, że były one cytowane 1 raz jako autocytowanie współautorów ocenianych publikacji. Uważam, że prace zostaną jednak zauważone w kolejnych latach z uwagi na ich istotną treść i wpisanie się ogólny trend badań w dziedzinie analiz receptorów PPAR i ich roli w wybranych procesach i zjawiskach tkankowych. Opublikowane prace charakteryzują się wysokimi wartościami bibliometrycznymi w kontekście punktacji IF oraz punktów ministerialnych. Świadczy to o istotności zawartych w nich treści, uznanych przez recenzentów za ważne dla rozwoju nauki. Oprócz dwóch prac wskazanych jako osiągnięcie naukowe, Doktorantka legitymuje się również dorobkiem 10 dodatkowych publikacji o łącznym współczynniki IF równym 38,6, h-index=5.

Pierwsza z ocenianych prac (*Golubska i wsp., Theriogenology, 2024*) dotyczy wpływu ligandów PPARβ/δ (agonisty i antagonisty) na profil transkryptomu endometrium świni będącej w fazie lutealnej i folikularnej cyklu rujowego. Badania wykonano w warunkach wywołanego stanu zapalnego z wykorzystaniem bakteryjnego LPS. Uzyskane dane wskazały na istotną rolę badanych ligandów w odpowiedzi immunologicznej związanej ze stanem zapalnym świńskiego endometrium. Autorzy wykazali, że ligandy PPARβ/δ regulują istotne procesy związane z funkcjonowaniem tej tkanki jak angiogeneza aktywacja szlaku dopełniacza, regulacja molekularnego szlaku sygnalnego NF-κB a w konsekwencji ma wpływ na przebieg ciąży i utrzymanie zarodka. Druga praca wchodząca w skład ocenianego cyklu (*Golubska i wsp., Journal of Physiology and Pharmacology, 2025*) tematycznie łączy się z pierwszą pracą, gdyż opisuje biologiczne reakcje świńskiego endometrium w fazie środkowo-lutealnej i folikularnej cyklu rujowego po stymulacji bakteryjnym LPS. Tym razem jednak Autorzy zajęli się aktywnością ligandów PPARβ/δ na wyrażenie mRNA i produkcję odpowiednich białek w postaci wybranych cytokin prozapalnych, receptora (TLR4) i czynnika jądrowego NF-κB przez komórki nabłonka endometrium. Wyniki tych analiz wskazały, że oceniane ligandy zmieniają profil ekspresji mRNA i poziom badanych białek stanu zapalnego w stymulowanym endometrium. Ponadto zastosowany agonista jak i antagonista receptora wykazały podobne działanie, co zasugerowało Autorom możliwość aktywacji mechanizmu, który mógłby być niezależny od PPARβ/δ. Otwiera to więc drogę do dalszych badań na tym polu i wskazania mechanizmu związanego z rozwojem i przebiegiem stanu zapalnego endometrium prowadzącego do problemów z utrzymaniem ciąży i ewentualnego rozwoju endometriozy.

Oceniane publikacje stanowią rzeczywistą całość tematyczną, prezentującą istotne zagadnienie poznawcze, lecz również wykazujące potencjalny aspekt praktyczny. Z tego względu należy ocenić je pozytywnie. Autorka umiejętnie połączyła obie prace, które w przedstawionym opisie stanowią nierozerwalną całość.

Analizując przedstawione dane i dokonane opisy chciałbym zapytać o następujące zagadnienia:

Autorka wskazała we wstępie, że po zastosowaniu agonistów receptora PPARβ/δ zwiększa się lokalny poziom IL-10. Ma ona aktywność immunosupresyjną. Proszę o rozwinięcie zagadnienia dotyczącego wzrostu lokalnej immunosupresji (błona śluzowa macicy) w przypadku zakażeń bakteryjnych (aktywność LPS) i stosowaniu badanych agonistów. Czy może mieć to, w określonych warunkach, działanie niekorzystne, np. w kontekście funkcjonowania odporności nabytej?

W badaniach własnych Autorka wykazała natomiast, że ligandy PPARβ/δ wykazują właściwości prozapalne, stymulując ekspresję mRNA prozapalnych cytokin, korelującą z poziomem białka. Czy w takim razie ich stosowanie nie będzie wiązało się, jako potencjalny efekt uboczny, z niekorzystnymi efektami immunologicznymi jak nadmierne naciekanie limfocytami T, procesy związane z cytotoksycznością, uszkadzaniem komórek w warstwie śluzowej macicy, a w konsekwencji np. ze spadkiem jej grubości?

Czy wybór zastosowanych ligandów receptora PPARβ/δ (agonista i antagonista) dokonany został na podstawie jakiś szczególnych przesłanek predysponujących je do tego typu analiz lub wykazujących możliwość ich zastosowania praktycznego?

Po analizie załączonych materiałów dysertacji doktorskiej Pani mgr Moniki Golubskiej uważam, że Doktorantka jest osobą mającą umiejętność planowania badań, ich opracowania i ujmowania w postaci zwięzłego opisu. Ma to również związek z opanowaniem przez Autorkę danych pochodzących z aktualnych doniesień literaturowych. Dokonane podsumowania i przedstawione konkluzje badań są odpowiednie i uzasadniają poprawność stawianej hipotezy, a tym samym zasadność wykonanych badań.

Podsumowując, oceniana dysertacja doktorska jest opracowaniem mającym istotny wkład w rozwój nauki w dyscyplinie nauk biologicznych. Wykonane badania charakteryzują ligandy receptora PPARβ/δ w kontekście stanów zapalnych endometrium. Jest to więc opracowanie pomocne w planowaniu dalszych badań w tej dziedzinie i wyjaśnianiu przyczyn potencjalnej niepłodności i uszkodzeń w żeńskim układzie rozrodczym.

UMCS

Rozprawa doktorska Pani mgr Moniki Golubskiej jest więc opracowaniem spełniającym wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity, Dz. U. z 2024 roku, poz. 1571, ze zm.) i wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie **mgr Moniki Golubskiej** do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Kierownik Katedry
Dr hab. Roman Paduch, prof. UMCS

Roman Paduch