

Lublin, 20-08-2026 r.

prof. dr hab. Michał Świeca

Zakład Enzymologii i Dodatków Bioaktywnych

Katedra Biochemii i Chemii Żywności

Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Agaty Gołąbek-Grendy

„Bioaktywność resweratrolu i jego naturalnych pochodnych w regulacji procesów
zaangażowanych w rozwój endometriozy – badania na modelach komórkowych *in vitro*”
wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Anny Olejnik

Podstawa prawna: art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2024 r. poz. 1571 ze zm.).

Podstawą opinii jest pismo prof. UPP dr hab. Doroty Cais-Sokolińskiej, Przewodniczącej Rady Naukowej Dyscypliny Technologia Żywności i Żywnienia Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu z dnia 26 czerwca 2026 roku.

Uzasadnienie podjęcia badań oraz ocena formalna dysertacji

Nowoczesna technologia żywności staje przed wieloma wyzwaniami, wśród których jednym z istotniejszych jest projektowanie i modyfikowanie technologii wytwarzania produktów spożywczych w celu uzyskania żywności, która, oprócz dostarczania niezbędnych składników odżywczych, wykazuje również dodatkowe właściwości funkcjonalne. Jednym z kierunków rozwoju jest świadome kształtowanie składu żywności w celu nadania jej pożądanych właściwości bioaktywnych, a tym samym, po włączeniu do diety, umożliwienia jej wykorzystania w dietoterapii oraz profilaktyce chorób, m.in. otyłości, cukrzycy

i nowotworów. Aby podejmować takie działania w sposób świadomy i oparty na solidnych podstawach naukowych, niezbędne jest prowadzenie badań podstawowych, dostarczających informacji na temat potencjalnych mechanizmów działania w warunkach fizjologicznych oraz czynników mogących je modyfikować. Przedstawiona do oceny dysertacja obejmuje tego rodzaju badania, które nie tylko wskazują na potencjalne możliwości wykorzystania resweratrolu i jego pochodnych w łagodzeniu objawów oraz wspomaganiu leczenia endometriozy, lecz także, co szczególnie istotne, analizują molekularne mechanizmy działania tej grupy polifenoli.

Przedstawiona do oceny dysertacja została przygotowana zgodnie z zasadami przyjętymi w ust. 3 art. 187 Ustawy, tj. stanowi ją zbiór 5 opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (tzw. cykl publikacji). Zgodnie z wykazem znajdującym się na początku dysertacji, prace zostały opublikowane w latach 2021–2026 w czasopismach indeksowanych na liście JCR (sumaryczny współczynnik wpływu (IF)= 24.307, punktacja MEiN = 620):

Publikacja 1. Gołąbek, A., Kowalska, K., i Olejnik, A. (2021). Polyphenols as a diet therapy concept for endometriosis—current opinion and future perspectives. *Nutrients*, 13(4), 1347.

Publikacja 2. Gołąbek-Grenda, A., i Olejnik, A. (2022). In vitro modeling of endometriosis and endometriotic microenvironment—Challenges and recent advances. *Cellular Signalling*, 97, 110375.

Publikacja 3. Gołąbek-Grenda, A., Kaczmarek, M., Juzwa, W., i Olejnik, A. (2023). Natural resveratrol analogs differentially target endometriotic cells into apoptosis pathways. *Scientific Reports*, 13(1), 11468.

Publikacja 4. Gołąbek-Grenda, A., Juzwa, W., Kaczmarek, M., i Olejnik, A. (2024). Resveratrol and its natural analogs mitigate immune dysregulation and oxidative imbalance in the endometriosis niche simulated in a co-culture system of endometriotic cells and macrophages. *Nutrients*, 16(20), 3483.

Publikacja 5. Gołąbek-Grenda, A., i Olejnik, A. (2026). Stilbene-based strategies for the management of endometriosis: Targeting cell adhesion, migration, and ECM-driven invasion. *Journal of Functional Foods*, 140, 107277.

Wszystkie prace są opracowaniami wieloautorskimi, a zakres aktywności poszczególnych współautorów w ich powstawaniu został jasno określony w dołączonych oświadczeniach (strony 197-213) oraz w manuskryptach. Udział doktorantki obejmował zwykle współopracowanie koncepcji i metodologii badań, wykonanie większości doświadczeń, analizę i dyskusję wyników oraz przygotowanie manuskryptu do druku i jego późniejszą korektę na etapie publikacji. W oparciu o te informacje jednoznacznie stwierdzam, że spełnia ona wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora w pkt. 1 Art. 187, czyli posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Zgodnie z wymaganiami (pkt. 4 Art. 187 Ustawy) dysertacja zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, które zwięźle przedstawiają tło badań oraz główne wyniki i konkluzje (strony 8–9). Tło projektu doktorskiego, metodologia badań i najważniejsze wyniki zostały przedstawione, przedyskutowane i podsumowane w formie autoreferatu, który obejmuje niemal 90 stron dysertacji. Część ta zawiera jasno zdefiniowane hipotezy i cele badań (strony 29–30), zaś część metodologiczna (rozdział 3. Materiały i metody badań) dostarcza szczegółowych informacji o sposobie i zakresie prowadzonych badań (być może w sytuacji, gdy pełne opisy metod i eksperymentów są zawarte w manuskryptach, można byłoby się ograniczyć jedynie do zaprezentowania odniesień literaturowych i graficznej wizualizacji projektu doktorskiego). Kolejne części (rozdziały 4–5) obejmują omówienie wyników (strony 41–64), ich dyskusję (strony 66–80) oraz podsumowanie i wnioski (strony 81–82). Tę część dysertacji kończy rozdział Bibliografia, zawierający ponad 200 pozycji literaturowych (w mojej ocenie zbyt obszerny zbiór) opublikowanych w czasopismach tradycyjnie zawierających prace z zakresu technologii żywności, biochemii, biologii molekularnej oraz szeroko pojętych nauk medycznych.

Ocena merytoryczna pracy

Projekt doktorski, zgodnie z założonymi hipotezami, dokonuje analizy potencjału przeciwendometriotycznego naturalnych stilbenów z wykorzystaniem modeli komórkowych odzwierciedlających kluczowe procesy zaangażowane w rozwój endometriozy. Pomimo że w

oparciu o lekturę Wstępu (rozdział 1.8) oraz publikacji przeglądowych (P1, P2) mogłoby się wydawać, że tematyka ta jest już dobrze rozpoznana, zaproponowany model badawczy stwarza możliwość jednoznacznej realizacji deklarowanych celów badawczych. Podkreślić należy w szczególności ocenę bioaktywności naturalnych pochodnych rezweratrolu (pterostilbenu, piceatannolu i polidatyny), co stanowi niewątpliwie element nowatorski, a także zastosowanie metod i technik badawczych umożliwiających ocenę zmian zarówno na poziomie transkryptomu, proteomu, enzymomu, jak i metabolomu, a tym samym poznanie mechanizmów działania przeciwendometriotycznego.

W rozdziale „Wprowadzenie” Pani Gołąbek-Grenda wprowadza w tematykę projektu doktorskiego, koncentrując się na mechanizmach patogenezy endometriozy, czynnikach ryzyka oraz strategiach jej leczenia. Następnie przedstawia przegląd modeli eksperymentalnych stosowanych w badaniach nad tą chorobą, a także omawia rolę czynników żywieniowych, w tym naturalnych związków bioaktywnych, w prewencji i terapii endometriozy. Część ta, w połączeniu z wysoką jakością przedstawionych prac przeglądowych, pozwala mi już na tym etapie stwierdzić, że Pani Gołąbek-Grenda posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie technologia żywności i żywienie człowieka (pkt 1 art. 187 ustawy). Odnosząc się do tej części rozprawy doktorskiej, zwracam się z prośbą o uszczegółowienie oraz rozwinięcie kilku poruszonych w niej kwestii, które w mojej ocenie wymagają dodatkowego wyjaśnienia:

- Na stronie 17 przytacza Pani przykłady diet dedykowanych dla osób z endometriozą, m.in. wysokobłonnikowej lub bezglutenowej. Czy, w oparciu o posiadaną wiedzę, mogłaby Pani wskazać, które składniki tych diet mogą odgrywać kluczową rolę oraz jakie są potencjalne mechanizmy ich oddziaływania w kontekście endometriozy?
- Na stronie 19 podkreśla Pani potrzebę dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, które pozwolą określić optymalne dawki oraz warunki bezpiecznej i skutecznej terapii, szczególnie w kontekście leczenia długoterminowego. Czy z punktu widzenia dyscypliny, w ramach której ubiega się Pani o stopień naukowy, nie byłoby zasadnym rozważenie szeroko pojętej dietoterapii w prewencji i łagodzeniu objawów endometriozy? Jak potencjalnie można by było wprowadzić badane związki do diety? Czy wystarczające byłoby

zwiększenie podaży surowców bogatych w te składniki, czy raczej należy brać pod uwagę nutraceutyki i/lub żywność funkcjonalną (fortyfikowaną)?

- W jaki sposób biodostępność, bioprzyswajalność i metabolizm resweratrolu i jego pochodnych mogą limitować jego działanie prozdrowotne? Zwykle resweratrolu we krwi występuje w formie glukuronowanej lub sulfonowanej. Czy w świetle informacji przytoczonych na stronach 23–24 badania wchodzące w skład dysertacji można odnieść do warunków fizjologicznych? Co prawda, częściowo zagadnienie to jest poruszane na stronie 75, ale prosiłbym o odniesienie się do niego w kontekście pochodnych resweratrolu testowanych w badaniach.

Z uwagi na fakt, że wyniki badań zostały już opublikowane, w dalszej części recenzji chciałbym skupić się przede wszystkim na ich znaczeniu dla rozwoju wiedzy, natomiast w ograniczonym zakresie odnosić się do bezpośrednich danych liczbowych. Zastosowany schemat badawczy, przedstawiony wraz z wybranymi wynikami na stronie 80, wskazuje na kompleksowe i przemyślane podejście do tematyki. Pozwala on na odtworzenie podstawowych procesów komórkowych związanych z rozwojem, statusem metabolicznym tkanki (stres oksydacyjny i stan zapalny) oraz progresją endometriozy (sekwencyjnego modelu rozwoju choroby). Jak już podkreślałem, zastosowane metody badawcze są kompleksowe i wielopoziomowo analizują efekty obserwowane w badaniach pochodnych stilbenowych. W tym miejscu nie sposób pominąć układy doświadczalne zastosowane do oceny stanu zapalnego będący ko-hodowlą makrofagów i komórek endometriozy oraz model dedykowany do oceny adhezji i migracji komórek. Do niewątpliwych osiągnięć projektu doktorskiego, istotnych z perspektywy dietoterapii oraz bezpieczeństwa stosowania badanych związków, jest wykazanie istotnych różnic w odpowiedzi komórkowej pomiędzy tkanką endometrialną a endometriotyczną. Dowiedziono, że komórki endometrium (T-HESC) wykazują większą oporność na cytotoksyczne działanie stilbenów niż komórki endometriozy (12Z). Analizowane związki charakteryzują się również zróżnicowaną aktywnością biologiczną, przejawiającą się m.in. odmiennym wpływem na szlaki sygnalizacyjne i metaboliczne. Szczególnie obiecującym związkiem w kontekście potencjalnego działania antyendometriotycznego wydaje się być pterostilben, który w porównaniu z resweratrolem wykazywał silniejsze działanie proapoptotyczne i wysoką aktywność przeciwinwazyjną. Co

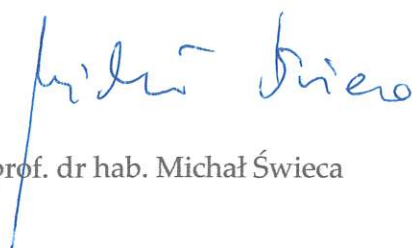
istotne, pomimo wysokiej jakości badań, doktorantka nie unika krytycznej analizy (sytuacji dość rzadkiej wśród młodych naukowców) i jasno wskazuje ograniczenia zastosowanych modeli badawczych, przy jednoczesnym nakreśleniu dalszych kierunków badań. Tym bardziej cieszy fakt, że będzie miała możliwość kontynuowania pracy nad tą tematyką w ramach projektu PRELUDIUM (Flavonoid phytoprogestins as novel non-steroidal progesterone receptor modulators in a nutraceutical approach to endometriosis treatment: studies using a functional 3D *in vitro* model). Na podkreślenie zasługuje również wnikliwa dyskusja wyników, pozwalająca na pełniejsze docenienie ich znaczenia oraz roli w poszerzaniu wiedzy na temat zastosowania polifenoli w endometriozie. Z drugiej strony, odnosząc się do wniosków przedstawionych na stronach 81–82, w mojej ocenie bardziej wartościowe byłoby bezpośrednie wypunktowanie najważniejszych konkluzji oraz szersze spojrzenie na całość przeprowadzonych badań, zamiast ograniczania się w większości do opisu uzyskanych wyników. W przypadku wniosku nr 4 dość niefortunnie użyto również sformułowania „aktywacja kaspazo-zależnego szlaku apoptozy”. Kaspaza-3 jest enzymem wykonawczym w mitochondrialnym szlaku indukcji apoptozy, natomiast fragmentacja DNA nie jest bezpośrednio zależna od mechanizmu indukcji tego procesu. Podobnie we wniosku nr 5, piceatannol indukuje apoptozę według różnych mechanizmów, o czym świadczy m.in. nadekspresja genów kodujących kaspazę 8 (szlak zewnątrzpochodny) i kaspazę 9 (szlak wewnątrzpochodny, zależny od cytochromu c), zaś sama fragmentacja DNA nie wynika bezpośrednio z ich aktywności, a jest jedynie jednym z elementów fizjologicznego przebiegu tego procesu.

Przechodząc do podsumowania, pragnę podkreślić, że badania zawarte w dysertacji istotnie poszerzają wiedzę na temat aktywności biologicznej resweratrolu i jego naturalnych pochodnych, w szczególności w zakresie ich działania antyproliferacyjnego i proapoptotycznego na komórki endometriotyczne, aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej w mikrośrodku endometriozy oraz finalne o zdolności do hamowania adhezji, migracji i inwazji komórek endometriotycznych. Wyniki te dostarczają mocnych podstaw naukowych, pozwalających zwrócić większą uwagę na stilbeny jako wartościowe składniki diety, które mogą w sposób ukierunkowany modyfikować fizjologię tkanki endometriotycznej i potencjalnie być stosowane jako czynniki prewencyjne i potencjalnie

terapeutyczne. Cykl publikacyjny, stanowiący podstawę dysertacji, jasno wskazuje na wysoką wiedzę i dojrzałość naukową doktorantki oraz wysoce rozwinięty warsztat badawczy. Doktorantka umiejętnie połączyła ze sobą zagadnienia z zakresu biologii molekularnej, biochemii, enzymologii oraz nauk pokrewnych, aby finalnie uzyskać wyniki wartościowe dla rozwoju technologii żywności i żywnie człowieka. W tym miejscu, chciałbym również podkreślić, że nieliczne uwagi i komentarze przedstawione w mojej recenzji mają charakter dyskusyjny i nie wpływają na wysoką ocenę merytoryczną badań. Reasumując stwierdzam, że dysertacja pani mgr inż. Agaty Gołąbek-Grendy stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a tym samym spełnia warunek zawarty w pkt. 2 art. 187 Ustawy.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji dysertacja mgr inż. Agaty Gołąbek-Grendy „Bioaktywność resweratrolu i jego naturalnych pochodnych w regulacji procesów zaangażowanych w rozwój endometriozy – badania na modelach komórkowych *in vitro*” spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim w ustawie z dnia 3 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018, poz. 261) i wnioskuję do wysokiej Rady Dyscypliny Technologia Żywności i Żywnienia Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wysoki poziom naukowy przedstawionych badań motywuje mnie do złożenia Wysokiej Radzie wniosku o wyróżnienie ocenianej dysertacji w sposób praktykowany na Wydziale Nauk o Żywności i Żywnieniu Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu.



prof. dr hab. Michał Świeca

Lublin, 20.08.2026 r.

prof. dr hab. Michał Świeca
Katedra Biochemii i Chemii Żywności
Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej
mgr inż. Agaty Gołąbek-Grendy

Przetawiona do oceny dysertacja doktorska dotyczy tematyki niezwykle aktualnej i ma duże znacznie poznawcze. Sposób przeprowadzania badań, zakres metod i technik badawczych, właściwy opis i interpretacja wyników oraz ich konfrontacja z literaturą tematu jednoznacznie wskazują na wysokie kwalifikacje i warsztat naukowy Pani mgr inż. Agaty Gołąbek-Grendy. Na podkreślenie zasługuje również krytyczne i świadome podejście Doktorantki do tematu. Dysertacja zawiera niezwykle ciekawe wyniki obejmujące analizy bioaktywności i bezpieczeństwa resweratrolu i jego pochodnych w aspekcie modyfikowania fizjologii komórek endometrium. W mojej ocenie dysertacja wyróżnia się na tle innych projektów doktorskich. Jednocześnie Kandydatka spełnia także wymóg posiadania dorobku publikacyjnego w temacie badań zbliżonym do realizowanego w projekcie doktorskim.

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Technologia Żywności i Żywnienia Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu o wyróżnienie dysertacji Pani mgr inż. Agaty Gołąbek-Grendy „Bioaktywność resweratrolu i jego naturalnych pochodnych w regulacji procesów zaangażowanych w rozwój endometriozy – badania na modelach komórkowych *in vitro*” w sposób praktykowany na Wydziale Nauk o Żywności i Żywnieniu Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu.



prof. dr hab. Michał Świeca