



INSTYTUT „CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI”

KLINIKA PERINATOLOGII, POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. Instytutu Mariusz Grzesiak
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
tel. 042 / 271 10 61 e-mail: sek16@iczmp.edu.pl

Łódź, 06.12.2024 r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk rolniczych, dyscypliny technologia żywności
i żywienia magistra Iskandar Azmy Harahap
pt. „*Badanie wpływu izoflawonów i probiotyków na biodostępność i gospodarkę wapnia
- badania in vitro i in vivo*”.

Osteoporoza pomenopauzalna stanowi istotny problem medyczny o znaczących implikacjach socjoekonomicznych, charakteryzujący się progresywną deterioracją tkanki kostnej i zaburzeniem jej mikroarchitektury strukturalnej. Patofizjologia tego schorzenia wiąże się ściśle z deficytem estrogenów, który prowadzi do akceleracji resorpcji kostnej przy jednoczesnym spowolnieniu procesów kościotworzenia, skutkując negatywnym bilansem kostnym. Zaburzenia gospodarki wapnia oraz jego ograniczona biodostępność stanowią istotne wyzwanie w kontekście profilaktyki i terapii schorzeń metabolicznych układu kostnego. Intensyfikacja badań nad naturalnymi związkami bioaktywnymi oraz probiotykami otwiera nowe perspektywy w zakresie optymalizacji homeostazy wapniowej.

Izoflawony sojowe, należące do grupy polifenoli roślinnych, wykazują złożone działanie biologiczne poprzez modulację ekspresji genów związanych z transportem wapnia oraz regulację aktywności białek uczestniczących w jego metabolizmie. Szczególną uwagę zwraca się na potencjalne mechanizmy molekularne, poprzez które związki te mogą zwiększać ekspresję transporterów wapniowych w nabłonku jelitowym oraz wpływać na aktywność osteoklastów i osteoblastów.

Równolegle, coraz więcej dowodów naukowych wskazuje na fundamentalną rolę mikrobioty jelitowej w regulacji gospodarki wapniowej. Bakterie probiotyczne, poprzez szereg mechanizmów biochemicznych i fizjologicznych, mogą znacząco modyfikować biodostępność wapnia. Do kluczowych mechanizmów należą: modulacja pH środowiska jelitowego, produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) oraz synteza specyficznych metabolitów wpływających na ekspresję genów związanych z transportem wapnia.

Interakcja między izoflawonami sojowymi a probiotykami przedstawia szczególnie interesujący obszar badawczy, sugerujący potencjalne działanie synergistyczne. Bakterie probiotyczne, poprzez enzymatyczną transformację izoflawonów do ich bardziej biodostępnych form, mogą zwiększać ich efektywność biologiczną. Jednocześnie, metabolity bakteryjne mogą modulować ekspresję receptorów dla izoflawonów oraz wpływać na ich powinowactwo do białek transportowych.

Badanie mechanizmów interakcji między izoflawonami sojowymi a probiotykami w kontekście biodostępności wapnia wymaga zastosowania zaawansowanych technik analitycznych oraz modeli *in vitro* i *in vivo*.

Zrozumienie tych złożonych mechanizmów wzajemnego oddziaływania izoflawonów sojowych i probiotyków w regulacji gospodarki wapniowej może przyczynić się do opracowania nowych, efektywnych strategii terapeutycznych w schorzeniach związanych z zaburzeniami metabolizmu wapnia i tkanki kostnej.

W swojej rozprawie doktorskiej magister Iskandar Azmy Harahap mierzy się z tymi zagadnieniami przedstawiając spójny tematycznie cykl pięciu publikacji. W prezentowanej recenzji odniosę się oddzielnie do każdego z załączonych manuskryptów.

W pierwszym z nich „**Probiotics and Isoflavones as a Promising Therapeutic for Calcium Status and Bone Health: A Narrative Review**” *Foods*. 2021 Nov 3;10(11) Doktorant

dokonuje kompleksowego przeglądu obecnego stanu wiedzy na temat roli probiotyków i izoflawonów w metabolizmie wapnia oraz zdrowiu kości. Przedstawia szeroki kontekst problemu, zwracając szczególną uwagę na globalny charakter osteoporozy i jej wpływ na jakość życia pacjentów. W sposób systematyczny omawia zagadnienia związane z metabolizmem kostnym, rolą wapnia oraz znaczeniem mikrobioty jelitowej w utrzymaniu zdrowia kości. Przedstawia dotychczasowe metody leczenia osteoporozy wraz z ich ograniczeniami, uzasadniając potrzebę poszukiwania alternatywnych rozwiązań terapeutycznych.

Metodologia pracy została przedstawiona w sposób przejrzysty i szczegółowy. Wykorzystanie uznanych baz danych naukowych oraz ograniczenie czasowe do ostatnich dziesięciu lat gwarantuje aktualność prezentowanych wyników. Proces selekcji artykułów został zobrazowany za pomocą czytelnego diagramu PRISMA, co znacząco zwiększa transparentność metodologii.

W części poświęconej wynikom Doktorant wraz ze Współautorami systematycznie analizują dowody naukowe pochodzące z trzech rodzajów badań: in vitro, na modelach zwierzęcych oraz z badań klinicznych z udziałem ludzi. Ta kompleksowa analiza pozwala na głębsze zrozumienie mechanizmów działania probiotyków i izoflawonów na różnych poziomach organizacji biologicznej.

W części dotyczącej badań in vitro, Autorzy szczegółowo opisują wpływ różnych szczepów bakterii probiotycznych na ekspresję genów związanych z metabolizmem wapnia oraz ich rolę w regulacji funkcji komórek kostnych. Równie interesujące są wyniki dotyczące izoflawonów i ich metabolitów, szczególnie w kontekście ich działania na osteoblasty i osteoklasty.

W analizie badań na modelach zwierzęcych dostarczają przekonujących dowodów na skuteczność kombinacji probiotyków i izoflawonów w zapobieganiu utracie masy kostnej. Przedstawiają różne schematy dawkowania i ich wpływ na parametry kostne, co ma istotne znaczenie dla potencjalnego zastosowania klinicznego.

W części poświęconej badaniom klinicznym szczególnie wartościowa jest analiza różnych populacji pacjentów i różnorodnych schematów suplementacji. Autorzy zwracają uwagę na znaczenie indywidualizacji terapii i konieczność uwzględnienia wielu czynników wpływających na jej skuteczność.

W dyskusji Autorzy krytycznie analizują zebrane dowody naukowe i wskazują na potencjalne mechanizmy synergistycznego działania probiotyków i izoflawonów. Zwracając jednocześnie uwagę na potrzebę dalszych badań w tym zakresie.

Pewnym ograniczeniem pracy jest brak dokładniejszej analizy potencjalnych interakcji z powszechnie stosowanymi lekami, co mogłoby mieć istotne znaczenie kliniczne.

Niemniej jednak, artykuł stanowi niezwykle wartościowe źródło wiedzy zarówno dla naukowców jak i klinicystów. Autorzy nie tylko podsumowują obecny stan wiedzy, ale również wskazują na przyszłe kierunki badań i potencjalne zastosowania kliniczne. Szczególnie cenne są rekomendacje dotyczące standaryzacji dawek i protokołów podawania oraz sugestie dotyczące rozwoju nowych form suplementacji.

Artykuł „**Effects of Daidzein, Tempeh, and a Probiotic Digested in an Artificial Gastrointestinal Tract on Calcium Deposition in Human Osteoblast-like Saos-2 Cells**” *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 13;25(2) przedstawia kompleksowe badanie oceniające wpływ tempeh, daidzeiny i *Lactobacillus acidophilus* na przyswajanie wapnia i jego wykorzystanie w komórkach kostnych.

Doktorant wraz z Współautorami zastosował nowatorskie podejście badawcze, łącząc symulację procesu trawienia z oceną komórkową na dwóch liniach komórkowych - Caco-2 (modelujących nabłonek jelitowy) oraz Saos-2 (komórki podobne do osteoblastów). To połączenie pozwoliło nie tylko na kompleksową ocenę biodostępności wapnia, ale również jego wpływu na metabolizm komórek kostnych.

W części metodologicznej autorzy szczegółowo opisali proces przygotowania badanych substancji. Na szczególną uwagę zasługuje staranny dobór warunków eksperymentalnych i kontrola jakości na każdym etapie badania. Proces symulowanego trawienia został przeprowadzony z wykorzystaniem enzymów trawiennych (pepsyny i pankreatyny), co pozwoliło na odtworzenie warunków fizjologicznych.

Wyniki badania przyniosły kilka istotnych obserwacji. Po pierwsze, wykazano, że tempeh zawiera znacząco wyższą zawartość wapnia w porównaniu z nieprzetworzoną soją, a proces uwalniania wapnia jest 2,5-krotnie wyższy. Jest to ważne odkrycie z punktu widzenia potencjalnego wykorzystania tempeh jako źródła wapnia w diecie.

Interesującym aspektem badania była ocena wpływu badanych substancji na komórki Saos-2. Doktorant wykazał, że zarówno tempeh, daidzeina jak i *L.acidophilus* nie wpływały znacząco na zewnątrzkomórkowe odkładanie wapnia w komórkach hodowanych bez stymulatorów

mineralizacji. Jednakże w przypadku stymulacji osteogenezy zaobserwowano wzrost zawartości wapnia wewnątrzkomórkowego pod wpływem cytrynianu wapnia, tempeh i *L.acidophilus*.

Sz szczególnie cenne są obserwacje dotyczące proliferacji komórek Saos-2. Wszystkie badane substancje w stężeniach od 0,05 do 1 mg/ml wykazywały działanie stymulujące namnażanie komórek, nie wykazując przy tym działania cytotoksycznego. Jest to istotna informacja z punktu widzenia bezpieczeństwa potencjalnego zastosowania tych substancji.

Autorzy zwrócili również uwagę na brak synergistycznego działania między izoflawonami a *L.acidophilus* w kontekście odkładania wapnia i procesu różnicowania osteogennego. To ważna obserwacja, która może mieć znaczenie przy projektowaniu suplementów diety. Wartość naukową artykułu podnosi szczegółowa dyskusja wyników, w której autorzy odnoszą się do mechanizmów molekularnych obserwowanych zjawisk. Zwrócono uwagę na rolę antyodżywczych składników soi, które mogą wpływać na biodostępność wapnia, oraz na znaczenie procesu fermentacji w redukcji tych związków.

Doktorant wskazał na istniejące ograniczenia przeprowadzonego badania wynikające z zastosowania uproszczonego modelu trawienia in vitro oraz braku oceny ekspresji innych metabolitów istotnych dla metabolizmu kostnego. Te ograniczenia nie umniejszają jednak wartości przeprowadzonych badań i wskazują kierunki dalszych prac badawczych.

W podsumowaniu należy podkreślić, że artykuł stanowi wartościowy wkład w zrozumienie roli produktów zawierających izoflawony i probiotyki w metabolizmie wapnia i funkcjonowaniu komórek kostnych.

W publikacji „**Effect of Tempeh and Daidzein on Calcium Status, Calcium Transporters, and Bone Metabolism Biomarkers in Ovariectomized Rats**” **Nutrients 2024 Aug 2;16(15)** Doktorant i Współautorzy podejmują zagadnienie znaczenia naturalnych związków pochodzących z soi w kontekście osteoporozy pomenopauzalnej, której częstość występowania w starzejących się społeczeństwach wzrasta w istotny sposób.

Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia obecnie stosowanych terapii, zwłaszcza bisfosfonianów, co w przekonujący sposób uzasadnia potrzebę poszukiwania alternatywnych rozwiązań terapeutycznych.

Metodologia badania została opracowana z dużą starannością. Wykorzystanie modelu szczurzego z owariektomią jest powszechnie uznanym podejściem w badaniach nad osteoporozą pomenopauzalną, jednak autorzy wprowadzili kilka innowacyjnych elementów

do swojego protokołu badawczego. Na szczególną uwagę zasługuje dwufazowy charakter eksperymentu, obejmujący okres indukcji niedoboru wapnia oraz właściwą fazę interwencyjną. Tak zaprojektowany protokół badania pozwolił na lepsze odwzorowanie warunków klinicznych i dokładniejszą ocenę efektywności badanych substancji.

Dobór grup badawczych został przeprowadzony z dużą starannością. Włączenie grupy kontrolnej pozorowanej pozwoliło na wyeliminowanie wpływu samego zabiegu chirurgicznego na badane parametry. Liczebność grup została ustalona na podstawie wcześniejszych badań i analizy mocy statystycznej, co zapewniło odpowiednią wiarygodność uzyskanych wyników.

Sz szczególnie wartościowym aspektem metodologicznym jest zastosowanie szerokiego spektrum technik badawczych. Autorzy nie ograniczyli się do podstawowych pomiarów biochemicznych, ale wykorzystali zaawansowane metody, takie jak analiza histopatologiczna kości, badanie ekspresji transporterów wapnia czy kompleksowa ocena markerów metabolizmu kostnego. Takie wieloaspektowe podejście pozwoliło na uzyskanie pełniejszego obrazu działania badanych substancji.

Wyniki badania przedstawiono w sposób przejrzysty i logiczny. Autorzy wykazali, że zarówno daidzeina jak i tempeh mogą pozytywnie wpływać na zawartość wapnia w kościach oraz modyfikować ekspresję transporterów wapniowych w jelitach. Co więcej, efekty te były porównywalne z działaniem bisfosfonianów, co sugeruje potencjalne zastosowanie terapeutyczne badanych związków.

Analiza histopatologiczna kości dostarczyła cennych informacji na temat zmian strukturalnych zachodzących pod wpływem badanych substancji. Szczególnie istotne są obserwacje dotyczące zmniejszenia powierzchni zajmowanej przez adipocyty w szpiku kostnym w grupach otrzymujących daidzeinę i tempeh. Te zmiany mogą mieć kluczowe znaczenie dla procesu tworzenia kości i jej wytrzymałości.

Niezwykle istotnym aspektem badania jest analiza mechanizmów molekularnych leżących u podstaw obserwowanych efektów. Autorzy wykazali, że zarówno daidzeina jak i tempeh mogą wpływać na ekspresję kluczowych transporterów wapnia (TRPV5 i TRPV6) w jelitach. Jest to szczególnie ważne odkrycie, ponieważ sugeruje, że badane substancje mogą poprawiać wchłanianie wapnia poprzez modulację jego transportu na poziomie komórkowym.

Na szczególną uwagę zasługuje część badania dotycząca markerów metabolizmu kostnego. Autorzy przeprowadzili kompleksową analizę zarówno markerów resorpcji kości (pyridinolina,

deoksypyridinolina, C-telopeptyd kolagenu typu I), jak i markerów tworzenia kości (fosfataza alkaliczna kości, osteokalcyna, propeptyd N-końcowy prokolagenu typu I). Wykazano, że tempeh może wpływać na oba procesy, prowadząc do korzystnej równowagi w metabolizmie kostnym. Jest to istotne odkrycie, ponieważ sugeruje, że tempeh może działać poprzez złożone mechanizmy, nie ograniczając się jedynie do hamowania resorpcji kości, jak ma to miejsce w przypadku bisfosfonianów.

Szczególnie cenne są obserwacje dotyczące wpływu badanych substancji na mikrostrukturę kości. Analiza histopatologiczna wykazała, że zarówno daidzeina jak i tempeh mogą przeciwdziałać niekorzystnym zmianom w strukturze kości wywołanym przez owariektomię. Zmniejszenie powierzchni zajmowanej przez adipocyty w szpiku kostnym może mieć kluczowe znaczenie dla procesu tworzenia kości i jej wytrzymałości mechanicznej.

Doktorant w sposób rzetelny wskazuje na ograniczenia przeprowadzonego badania. Należy do nich m.in. na brak pomiarów witaminy D i K, które odgrywają istotną rolę w metabolizmie wapnia i kości. Zwraca również uwagę na różnice w składzie diet eksperymentalnych, które mogły wpłynąć na obserwowane efekty. Ta krytyczna analiza własnych wyników świadczy o wysokim poziomie naukowym przeprowadzonego badania.

Dyskusja wyników jest prowadzona w sposób wyczerpujący i przemyślany. Szczególnie cenna jest analiza potencjalnych mechanizmów działania badanych substancji w kontekście szlaków sygnałowych związanych z metabolizmem kostnym.

Implikacje praktyczne wyników są bardzo obiecujące. Badanie sugeruje, że naturalne produkty sojowe, a zwłaszcza tempeh, mogą stanowić wartościową alternatywę lub uzupełnienie konwencjonalnych terapii osteoporozy. Jest to szczególnie ważne w kontekście poszukiwania bezpiecznych metod długoterminowego leczenia tej choroby.

Autorzy słusznie wskazują na potrzebę dalszych badań, szczególnie klinicznych, dla potwierdzenia obserwowanych efektów u ludzi. Proponują również konkretne kierunki dalszych działań, w tym optymalizację dawkowania oraz ocenę długoterminowego bezpieczeństwa stosowania badanych substancji.

Opublikowany w czasopiśmie "Nutrients" artykuł „**Impact of *Lactobacillus acidophilus* and Its Combination with Isoflavone Products on Calcium Status, Calcium Transporters, and Bone Metabolism Biomarkers in a Post-Menopausal Osteoporotic Rat Model**” przedstawia

wnikliwe badanie nad wpływem probiotyku *Lactobacillus acidophilus* oraz jego połączeń z produktami zawierającymi izoflawony na zdrowie kości w modelu szczurzym osteoporozy pomenopauzalnej.

Doktorant i Współpracownicy zaplanowali i przeprowadzili staranne badanie eksperymentalne na modelu zwierzęcym. Na szczególną uwagę zasługuje włączenie do badania zarówno grupy kontrolnej pozornie operowanej, jak i grupy otrzymującej bisfosfoniany, co umożliwiło wartościowe porównanie efektów badanych interwencji z obecnie stosowanym leczeniem farmakologicznym. Dwuetapowa struktura eksperymentu, obejmująca fazę indukcji niedoboru wapnia oraz następującą po niej fazę interwencji dietetycznych, pozwoliła na dokładną ocenę wpływu badanych substancji w warunkach zbliżonych do rzeczywistej osteoporozy pomenopauzalnej.

Wyniki badania przyniosły szereg interesujących obserwacji. Najbardziej znaczące rezultaty dotyczyły synergistycznego działania *L. acidophilus* w połączeniu z produktami zawierającymi izoflawony, szczególnie z tempeh. Zaobserwowano znaczące zwiększenie stężenia wapnia w kościach udowych przy jednoczesnym zmniejszeniu jego stężenia w surowicy krwi. Analiza histopatologiczna wykazała wyraźną poprawę struktury kostnej, a markery metabolizmu kostnego wskazywały na korzystne zmiany w procesach przebudowy kości. Co szczególnie istotne, efekty te były porównywalne z działaniem bisfosfonianów, sugerując potencjał terapeutyczny badanych substancji.

Innowacyjność tego badania polega na kompleksowym podejściu do problemu osteoporozy pomenopauzalnej. Połączenie probiotyków z naturalnymi źródłami izoflawonów stanowi nowatorskie spojrzenie na możliwości terapeutyczne, szczególnie w kontekście poszukiwania alternatyw dla konwencjonalnej farmakoterapii, która często wiąże się z niepożądanymi skutkami ubocznymi.

Należy jednak zwrócić uwagę na pewne ograniczenia badania. Brak pomiarów stężenia parathormonu, który jest kluczowym regulatorem gospodarki wapniowej oraz nieuwzględnienie badań densytometrycznych stanowią pewne niedociągnięcia metodologiczne. Dodatkowo, zaobserwowany w niektórych grupach interwencyjnych wzrost stężenia glukozy we krwi wymaga dalszych badań i wyjaśnienia mechanizmów tego zjawiska. Należy podkreślić znaczące implikacje kliniczne przedstawionych wyników. Badanie sugeruje, że połączenie probiotyków z żywnością bogatą w izoflawony może stanowić obiecującą strategię żywieniową w profilaktyce i wspomaganiu leczenia osteoporozy pomenopauzalnej.

Jest to szczególnie istotne w świetle rosnącego zainteresowania naturalnymi metodami wspierania zdrowia kości.

W publikacji „**Effects of daily probiotic supplementation with *Lactobacillus acidophilus* on calcium status, bone metabolism biomarkers, and bone mineral density in postmenopausal women: a controlled and randomized clinical study**” Front Nutr. 2024 Jul 1;11 Doktorant i Współpracownicy przedstawili niezwykle istotne badanie kliniczne poświęcone ocenie złożonej relacji między suplementacją *Lactobacillus acidophilus* a gospodarką wapniową, markerami metabolizmu kostnego oraz gęstością mineralną kości kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Autorzy postawili hipotezę, że stosowanie probiotyków może korzystnie wpływać na gospodarkę wapniową i metabolizm kostny. To innowacyjne podejście do problemu osteoporozy zasługuje na szczególną uwagę, gdyż próbuje wykorzystać mechanizmy związane z osią jelitowo-kostną w profilaktyce i leczeniu zaburzeń kostnych.

Konstrukcja badania została starannie przemyślana i zrealizowana zgodnie z najwyższymi standardami metodologicznymi. Zastosowano model randomizowanej próby kontrolowanej z podwójnie ślepą próbą, co znacząco zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Do badania zakwalifikowano 55 kobiet po menopauzie, które spełniały ściśle określone kryteria włączenia i wyłączenia.

Grupa badana została podzielona na dwie podgrupy: grupę eksperymentalną -30 uczestniczek otrzymujących probiotyk *L. acidophilus* oraz grupę kontrolną - 25 uczestniczek otrzymujących placebo.

Okres interwencji wynosił 12 tygodni, podczas których prowadzono systematyczne i wielokierunkowe pomiary. Szczególnie imponujący jest zakres przeprowadzonych badań diagnostycznych, który obejmował:

- kompleksową analizę składu ciała z wykorzystaniem aparatu InBody 270, umożliwiającego dokładną ocenę parametrów antropometrycznych i szczegółową analizę składu ciała, w tym rozkładu tkanki tłuszczowej i mięśniowej
- szczegółową diagnostykę biochemiczną obejmującą nie tylko standardowe parametry biochemiczne, ale również specjalistyczne markery metabolizmu kostnego.
- zaawansowane badania densytometryczne, wykorzystano metodę DXA jako złotego standardu w ocenie gęstości mineralnej kości.

W grupie przyjmującej probiotyk zaobserwowano znaczące statystycznie obniżenie stężenia wapnia w surowicy w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Ten nieoczekiwany wynik wymaga szczególnej uwagi i dalszych badań, gdyż może mieć istotne implikacje kliniczne. Interesujące jest również to, że nie zaobserwowano analogicznych zmian w stężeniu wapnia we włosach, co sugeruje złożoność mechanizmów regulujących gospodarkę wapniową. Jednym z najważniejszych odkryć było zaobserwowanie stabilizującego wpływu probiotyków na markery obrotu kostnego. To szczególnie istotne w kontekście zapobiegania osteoporozie, gdzie nadmierna aktywność resorpcyjna może prowadzić do utraty masy kostnej. Wyniki sugerują, że probiotyki mogą odgrywać rolę w regulacji metabolizmu kostnego.

Kolejną ważną obserwacją było znaczące zmniejszenie zarówno całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej, jak i tłuszczu trzewnego w grupie przyjmującej probiotyki. Ten dodatkowy efekt metaboliczny może mieć istotne znaczenie w kontekście ogólnego stanu zdrowia kobiet po menopauzie.

Odnotowano również niepokojący trend w metabolizmie glukozy polegający na wzroście jej stężenia w grupie przyjmującej probiotyk. Ten aspekt wymaga szczególnej uwagi i dalszych badań, gdyż może mieć istotne znaczenie dla bezpieczeństwa stosowania probiotyków szczególnie w grupie pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać na pewne ograniczenia przeprowadzonego badania. Dwunastotygodniowy okres obserwacji może być zbyt krótki dla pełnej oceny wpływu probiotyków na metabolizm kostny, szczególnie w kontekście zmian w gęstości mineralnej kości. Ponadto brak przeprowadzonej analizy mikrobioty jelitowej ogranicza możliwość pełnego zrozumienia mechanizmów działania probiotyków.

W mojej ocenie przeprowadzane badania mają istotne znaczenie dla praktyki klinicznej dostarczając nowych informacji na temat potencjalnego wykorzystania probiotyków w profilaktyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych u kobiet po menopauzie. Jednocześnie Doktorant wraz ze Współautorami zwracają uwagę na konieczność monitorowania parametrów metabolicznych podczas suplementacji. Podkreślają również, że niezbędne są dalsze badania oceniające długoterminowe efekty stosowania probiotyków, szczególnie w kontekście dalszej analizy ich wpływu probiotyków na metabolizm kostny i gospodarkę wapniową a także ustalenia optymalnego dawkowania i czasu trwania suplementacji dla uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych.

Prezentowana publikacja stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy na temat praktycznych możliwości wykorzystania probiotyków w profilaktyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych u kobiet po menopauzie. Wyniki badania otwierają nowe perspektywy w zakresie wykorzystania probiotyków w medycynie, jednocześnie wskazując na potrzebę dalszych, pogłębionych analiz w tym obszarze.

Przeprowadzone badania, których wyniki zostały przedstawione w pięciu publikacjach stanowiących trzon dysertacji, zostały zaplanowane, wykonane i poddane analizie w sposób świadczący o dojrzałości naukowej Doktoranta. Rozprawa doktorska ma znaczącą wartość poznawczą i może stanowić podstawę do dalszego kontynuowania badań w tej dziedzinie. Chciałbym podkreślić, że wskazane przeze mnie drobne zastrzeżenia lub ograniczenia dotyczące przeprowadzonych badań nie ujmują istotnych wartości naukowych i klinicznych tej dysertacji.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1688) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

W związku z powyższym zwracam się do szacownej Rady Naukowej Dyscypliny Technologia Żywności i Żywnienia Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu z wnioskiem o przyjęcie niniejszej dysertacji i dopuszczenie magistra Iskandar Azmy Harahap do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



*dr hab. n. med. prof. Instytutu Mariusz Grzesiak
specjalista położnictwa, ginekologii i perinatologii
Kierownik Kliniki Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii
Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
Kierownik II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*



INSTYTUT „CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI”

KLINIKA PERINATOLOGII, POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. Instytutu Mariusz Grzesiak
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
tel. 042 / 271 10 61 e-mail: sek16@iczmp.edu.pl

Łódź, 06.12.2024 r.

Szanowna Pani
Prof. UPP dr hab. n. med. Dorota Cais-Sokolińska

Przewodnicząca Rady Naukowej
Dyscypliny Technologia Żywności i Żywienia
Uniwersytetu Przyrodniczego
w Poznaniu

Szanowna Pani Profesor,

Z pełnym przekonaniem rekomenduję **wyróżnienie** rozprawy doktorskiej magistra Iskandar Azmy Harahap pt. „Badanie wpływu izoflawonów i probiotyków na biodostępność i gospodarkę wapnia - badania in vitro i in vivo”, która w sposób znaczący przyczynia się do rozwoju dziedziny nauk rolniczych, dyscypliny technologia żywności i żywienia.

Doktorant wykazał się nie tylko dogłębną znajomością przedmiotu badań, ale również niezwykle rzetelnością metodologiczną i zdolnością do prowadzenia złożonych badań naukowych na najwyższym poziomie. Na szczególne podkreślenie zasługuje:

- Nowatorski i kompleksowy charakter przeprowadzonych badań
- Zastosowanie zaawansowanych metod badawczych i usystematyzowanego podejścia metodologicznego
- Uzyskanie wyników o wysokiej wartości aplikacyjnej, które mogą znaleźć bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną
- Wzorowe opracowanie statystyczne i interpretacja wyników
- Znaczący wkład w rozwój dyscypliny naukowej.

Wartość naukową rozprawy potwierdza również fakt, że wyniki przeprowadzonych badań zostały już opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (o wysokim, łącznym współczynniku oddziaływania (IF) 23,2), co potwierdza ich wysoką wartość merytoryczną i potencjał aplikacyjny. Praca wyróżnia się przejrzystą i logiczną strukturą oraz bardzo wysokim poziomem edytorskim a Doktorant wykazał się umiejętnością syntezy złożonych zagadnień naukowych i ich klarownej prezentacji.

2 wypracowań

Mariusz Grzesiak

dr hab. n. med. prof. Instytutu

specjalista położnictwa, ginekologii i perinatologii

Kierownik Kliniki Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii

Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi

Kierownik II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi