30-08-2020, Łódź

Dr hab. n. med., prof. UM w Łodzi Tadeusz Pietras
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Zakład Farmakologii Klinicznej I Katedry Chorób Wewnętrznych
91-153 Łódź ul Kopcińskiego 22
tadeusz.pietras@umed.lodz.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Aleksandry Buras
pt.: „Psychometryczna ocena lęku i depresji, jako pochodnej stresu oksydacyjnego w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego``.

1. Ocena wybranego tematu

Zrozumienie fenomenu alkoholowego zespołu abstynencyjnego wymaga interdyscyplinarnego podejścia. Prowadzone są badania nad uzależnieniami i jego powikłaniami wg różnych paradygmatów- począwszy od myślenia psychodynamicznego, poprzez kognitywistyczne aż do poszukiwań w dziedzinie neurobiologii, neurobiochemii i genetyki. Wszystkie one są równie ważne w rozumieniu choroby, jaką jest zespół abstynencyjny w przebiegu uzależnienia od alkoholu. W neuronauce zespół abstynencyjny traktowany jest jako zaburzenie równowagi metabolizmu ośrodkowego układu nerwowego i całego organizmu powstałe na skutek adaptacji organizmu do obecności alkoholu i nagłego jego braku. Brak ksenobiotyku, jakim jest etanol, rozregulowuje stan stacjonarny metabolizmu mózgowia zaadaptowanego do obecności alkoholu etylowego. Odchylenie od równowagi indukuje burzę metaboliczną charakteryzującą się niekontrolowanym wyrzutem niektórych neuromediatorów ośrodkowych w tym dopaminy, noradrenaliny, serotoniny, brakiem opioidów, nasileniem stresu wolnorodnikowego, przyspieszeniem ogólnoustrojowego metabolizmu. Niekontrolowany alkoholowy zespół abstynencyjny może zakończyć się zgonem, jest to zatem stan zagrożenia życia.

Szczególnie cenne wydaje się być poznanie molekularnych uwarunkowań rozwoju objawów psychopatologicznych w przebiegu abstynencyjnego zespołu alkoholowego. Zespół abstynencyjny jest bardzo złożonym procesem angażującym wiele różnych

procesów biochemicznych w mózgu. Jednym z jego elementów jest aktywacja produkcji reaktywnych form tlenu i reaktywnych form azotu. Objawami psychopatologicznymi towarzyszącymi abstynencji jest zawsze lęk i depresja. Powstaje zatem pytanie, czy „wybuch" wolnorodnikowy towarzyszący zespołowi abstynencyjnemu może mieć związek z indukowaniem lęku i depresyjności. Czy nasilenie stresu oksydacyjnego koreluje z intensywnością lęku i depresyjności.

Wybór tematu uważam zatem za uzasadniony w pełni współczesnym rozumieniem badań nad molekularnymi objawów afektywnych u człowieka w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Wybór ten jest nowatorski o dużym znaczeniu praktycznym w ustalaniu patogenezy delirium.

2. Ocena formalno-redakcyjna

Układ przestawionej pracy na stopień naukowy doktora jest typowy. Klasyczne proporcje są zachowane. Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 112 stron tekstu bez załączników. Podzielona jest na część teoretyczną składającą się z dwóch rozdziałów liczącą 38 stron oraz cześć badawczą złożoną z opisu metodologii badań, analizy wyników wraz z wnioskami oraz z dyskusji.

Pracę uwieńcza streszczenie i wnioski, po których Autorka zamieściła piśmiennictwo. Doktorantka zacytowała w pracy 94 pozycje dobrze dobranego piśmiennictwa, uwzględniając najnowszy dorobek światowy i polski w dziedzinie badań, którymi Autorka zajmuje się. Spis piśmiennictwa jest zgodny z wymaganiami i zaleceniami dotyczącymi pisania prac z zakresu nauk biologicznych i medycznych.

W pracy zawarte jest 17 tabel i 60 wykresów. Tabele i rysunki są czytelne, estetyczne Praca napisana jest poprawnym językiem. Nieliczne literówki i niezręczności językowe nie zmniejszają jednak ani wartości naukowej pracy ani klarowności naukowej narracji. Praca jest zrozumiała i dobrze napisana, a przemyślenia Doktorantki są logiczne i konsekwentne.

3. Ocena merytoryczna

Temat dysertacji podjęty przez Doktorantkę jest ciekawy i ważny z punktu widzenia rozumienia patogenezy zespołów abstynencyjnych i towarzyszących mu objawów psychopatologicznych.

W części teoretycznej pracy w rozdziale pierwszym, Autorka omówiła zaburzenia związane z używaniem alkoholu, ich etiologię, uwarunkowania, skupiając się głownie na koncepcjach neurobiologicznych.

Drugi rozdział poświęcony jest klinicznej charakterystyce zaburzeń afektywnych i zaburzeń lękowych ze szczególnym uwzględnieniem aspektów molekularnych ich powstawania.

W części badawczej Autorka jasno sformułowała założenie pracy dotyczące **zależności, jakie zachodzą między wybranymi markerami stresu oksydacyjnego, a nasileniem depresyjności i lęku w przebiegu zespołu abstynencyjnego.** Cel pracy został uszczegółowiony w postaci dziewięciu problemów badawczych.

Materiał stanowiła krew pobrania od 33 mężczyzn chorych hospitalizowanych z powodu alkoholowego zespołu abstynencyjnego w szpitalu psychiatrycznym w Choroszczy. Grupę kontrolną stanowiło 23 zdrowych ochotników w zbliżonym wieku do osób z grupy badanej. Autorka szczegółowo opisała procedurę pobierania krwi. Jako markery stresu oksydacyjnego wybrała 10 wybranych parametrów biochemicznych. Dobór kwestionariuszy psychometrycznych nie budzi zastrzeżeń- Autorka użyła Kwestionariusz Stanu i Cechy Lęku STAI Spielberga, Szpitalną Skalę Depresji i Szpitalną Skalę Lęku.

Autorka wykazał, że aktywność wybranych przez siebie prooksydacyjnych enzymów jest wyższa u osób z zespołem abstynencyjnym, niż w grupie kontrolnej. Po zaprzestaniu przyjmowania alkoholu rośnie stężenie kinureniny, tlenku azotu i produktów utleniania białek. Nasilenie depresyjności i lęku koreluje wyraźnie z długością ciągu alkoholowego oraz z aktywnością kaspazy trzeciej - markera apoptozy. Predykatorami nasilenie lęku w przebiegu alkilowego zespołu abstynencyjnego są tylko zaawansowane produkty glikacji.

Praca winna być jak najszybciej opublikowana. Wyniki, moim zdaniem, mają charakter nowatorski i warto przedstawić je na szerokim polu naukowym.

4. Pytania i wątpliwości

Przy czytaniu lektury rozprawy nasunęły mi się następujące uwagi:

1. W części teoretycznej pracy brakuje opisu przeglądu badań na temat związku jaki zachodzi pomiędzy markerami stresu oksydacyjnego w przebiegu zespołu abstynencyjnego a nasileniem depresyjności i lęku.

Rozdział teoretyczny ma wprowadzać w część badawczą. Skoro Autorka pisała o alkoholizmie i o zaburzeniach nastroju, warto byłoby opisać związek zaburzeń nastroju i lęku z alkoholizmem, oraz związek stresu oksydacyjnego z lękiem i depresją w przebiegu alkoholizmu. Nie ma też krótkiego rozdziału o stresie oksydacyjnym. Cała część teoretyczna winna być wprowadzeniem do głównego problemu badawczego. W moim odczuciu,

Doktorantka selektywnie uzasadniła wybór problemu pomijając stres oksydacyjny i dane z piśmiennictwa na temat znanych już zależności między badanymi przez Nią zmiennymi.

2. Zastanawia mnie dobór markerów stresu oksydacyjnego. Rozumiem, że zawsze jest on subiektywnie dobrany i warunkowany możliwościami laboratorium badawczego. Dlaczego nie uwzględniono np. produktów TBA reaktywnych powszechnie znanego, choć niespecyficznego markera oksydacyjnej peroksydacji lipidów?

3. Moje wątpliwości budzi oznaczanie aktywności NADPH oksydazy w zamrożonych próbkach. Jest to enzym granulocytarny, wielopodjednotkowy o bardzo złożonej regulacji aktywności. W świeżo wyizolowanych granulocytach jego aktywność zmienia się nawet po wstrząśnięciu mechanicznym roztworu. Czy zamrożenie do - 80 stopni Celsjusza i odmrożenie próbek ma w ogóle sens pomiaru?

5. Podsumowanie

Uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Aleksandry Buras stanowi oryginalny i samodzielny dorobek naukowy. Podjęcie istotnego dla rozumienia lęku o depresji problemu stresu oksydacyjnego w alkoholowym zespole abstynencyjnym upoważniają mnie do stwierdzenia, że oceniana dysertacja **spełnia warunki stawiane rozprawom stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień doktora z zakresu nauk medycznych.**

Na tej podstawie mam **zaszczyt zwrócić się do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego Białymstoku** z wnioskiem o dopuszczenie ~~mgr~~ lek **Aleksandry Buras** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zwracam się także z prośbą do Wysokiej Rady **o wyróżnienie pracy.** Doskonały warsztat badawczy, nowatorski, odkrywczy temat rozprawy i brak uchybień metodologicznych uzasadniają w pełni wyróżnienie pracy i podkreślenie jej walorów poznawczych oraz praktycznych.

dr hab. n. med prof UM w Łodzi Tadeusz Pietras

T.B