Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; sekretariat: tel. 71736 44 00, fax 71736 44 09

Prof. dr hab. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Urszuli Kołakowskiej pt. „Związek salusyny beta z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym u dzieci."

Pierwotne nadciśnienie tętnicze (PNT) jest zespołem chorobowym niejednorodnym patogenetycznie. Pomimo prowadzenia intensywnych badań doświadczalnych i klinicznych, nie udało się w pełni wyjaśnić skomplikowanych mechanizmów prowadzących do jego rozwoju. Wiadomo, że NTP nie jest tylko zjawiskiem hemodynamicznym, ale złożonym zaburzeniem neuro-immuno-metabolicznym, w którego regulacji znaczącą rolę odgrywa centralny układ nerwowy. Problem NTP w coraz większym stopniu dotyczy populacji wieku rozwojowego, co jest m.in. efektem globalnego wzrostu zapadalności na choroby cywilizacyjne, takie jak otyłość, choroba sercowo-naczyniowa oraz związanym z tym podwyższeniem populacyjnych wartości ciśnienia.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy stwierdzić, że lekarz Urszula Kołakowska podjęła się ambitnego zadania określenia związku salusyny beta, bioaktywnego peptydu o działaniu hemodynamicznym, po raz pierwszy opisanego w 2003r., z PNT u dzieci. Z uznaniem pragnę podkreślić, że cele, jakie Doktorantka postawiła w swojej pracy, są oryginalne, nowatorskie, doskonale wpisują się w nowoczesne trendy naukowe, nadto wyniki mogą mieć znaczenie praktyczne.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska, licząca 64 strony, jest zredagowana w sposób typowy dla tego rodzaju publikacji, zawiera objaśnienie skrótów, wstęp, określenie celów pracy, opis materiału i zastosowanych metod, wyniki, dyskusję, osobny rozdział „Potencjalne konsekwencje kliniczne", wnioski, spis rycin i tabel, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo w liczbie 96 pozycji. Piśmiennictwo jest współczesne, odpowiednio dobrane i prawidłowo cytowane w tekście. Prawie wszystkie prace

(z wyjątkiem 7) powstały po 2000 roku. Trzy z nich (22,30,31), opisane jako wydanie elektroniczne przed papierowym zmieniły swój status, co wymaga korekty.

W ocenie redakcyjnej należy podkreślić wysoką staranność edytorską. Język rozprawy jest precyzyjny i logiczny, co ma istotne znaczenie w jasnym opisywaniu złożonych mechanizmów udziału salusyn w regulacji układu sercowo-naczyniowego.

Wstęp stanowi zwarte i klarowne omówienie aktualnego stanu wiedzy na temat salusyn. Doktorantka swobodnie i z dużym zrozumieniem problemu przedstawia charakterystykę, strukturę, biodostępność i metabolizm salusyny alfa i beta, podkreśla domniemania w tym obszarze, wynikające m.in. z tego, że nie ustalono dotychczas szlaków syntezy i przemian salusyn oraz ich receptorów. Prezentuje hipotezy dotyczące aktywności hemodynamicznej salusyn. W przystępny sposób omawia wyniki prac, w większości o charakterze doświadczalnym, wykonanych na modelach zwierzęcych, odnośnie wpływu salusyn na regulacje ciśnienia krwi i rozwój miażdżycy. Podkreśla możliwe implikacje kliniczne rezultatów badań dotyczących salusyny beta z uwagi na duże podobieństwo jej budowy u ludzi i szczurów. Materiał edukacyjny pomocny w zrozumieniu roli i efektów salusyny beta w nadciśnieniu tętniczym może stanowić rycina 1 oraz tabela 1, w której zestawiono wielokierunkowe mechanizmy działania peptydu.

Kolejny podrozdział Autorka poświęca dotychczasowym publikacjom na temat roli salusyn w procesie miażdżycy, rozwoju przewlekłej choroby nerek i cukrzycy. Piśmiennictwo to nie jest liczne ani jednoznaczne, co dodatkowo podnosi wartość dysertacji. Doktorantka krytycznie podchodzi do wyników badań klinicznych, jednocześnie sugeruje możliwość wykorzystania salusyny alfa i beta w diagnostyce, leczeniu i zapobieganiu chorób układu sercowo-naczyniowego. Takie podejście Doktorantki do przedstawianych zagadnień świadczy o doskonałym znawstwie tematu, dojrzałości naukowej i pełnym przygotowaniu do realizacji nowatorskiego badania. Jego cele zostały jasno i trafnie sformułowane. Dodałabym do nich porównanie stężenia salusyny alfa pomiędzy badanymi grupami. We wstępie pracy Doktorantka analizuje dane na temat tej izoformy, odnosi się do niej także w dyskusji i wnioskach, a brak szczegółowej analizy, analogicznej jak w przypadku salusyny beta, wynika ze stwierdzonego w trakcie laboratoryjnych oznaczeń stężenia salusyny alfa w surowicy poniżej czułości metody.

Przedstawiony materiał kliniczny obejmował 88 pacjentów w wieku 6-18 lat, podzielonych na 2 grupy: grupę z nadciśnieniem tętniczym (NT) pierwotnym (n=58) i grupę referencyjną (R) - dzieci z nadciśnieniem białego fartucha (n=38). Nie podano, czy u dzieci z

grupy referencyjnej podczas pobytu w Klinice stwierdzono w pojedynczych pomiarach wartości ciśnienia tętniczego ≥ 95 centyla dla płci, wieku i wzrostu, co byłoby pełnym potwierdzeniem NT białego fartucha, czy tylko oparto się na rozpoznaniu NT na podstawie skierowania. Szczegółowo opisano zastosowane metody badawcze, które są współczesne i wiarygodne.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie budzi zastrzeżeń. Wyniki badań przedstawiono w osobnym rozdziale. Zawiera on 5 tabel i 7 rycin (starannych, barwnych, ułatwiających recepcję danych liczbowych), opatrzonych krótkimi komentarzami. Na rycinie 5 i 6 przedstawiono korelacje pomiędzy stężeniami w surowicy salusyny beta a – odpowiednio – trójglicerydów i wskaźnika aterogenności TG/HDL. Czy taka korelacja była badana w grupie R?

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka stwierdziła, że w grupie dzieci i młodzieży z PNT stężenia salusyny beta w surowicy były istotnie statystycznie wyższe niż w grupie z nadciśnieniem białego fartucha, tj. grupie referencyjnej. W oparciu o analizę statystyczną wykazała pozytywną korelację pomiędzy stężeniem salusyny beta w surowicy a indeksem masy ciała skorelowanym do wieku i wzrostu dziecka, ponadto w grupie z PNT pomiędzy stężeniem salusyny beta a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi z trzech niezależnych pomiarów, skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi w trakcie 24 godzinnego zapisu ciśnienia oraz osobno w ciągu dnia i nocy, stężeniem w surowicy trójglicerydów oraz wskaźnikiem aterogenności. Ciekawą obserwacją są m.in. istotne różnice pomiędzy grupą z PNT a R badanych wskaźników miażdżycy oraz ocena hsCRP jako lepszego niż ADMA prognostyka skorelowanego z nim stężenia salusyny beta.

W rozdziale „Dyskusja" Doktorantka poddała analizie uzyskane wyniki. Najważniejszą i nowatorską kwestią było wykazanie w rzeczywistej populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wyższych surowiczych stężeń salusyny beta oraz ich związku z wartościami ciśnienia tętniczego i dobrze poznanymi wskaźnikami miażdżycy (m.in. takimi jak: trójglicerydy, hsCRP, ADMA). Należy podkreślić, że Autorka jako pierwsza zaprezentowała powyższe w literaturze medycznej. Doktorantka umiejętnie skonfrontowała rezultaty badań własnych z danymi z piśmiennictwa, które w aspekcie klinicznym są nieliczne i niejednoznaczne, wykazała się rzeczowością i umiejętnością krytycznej interpretacji danych. Interesująca jest część dyskusji dotycząca miażdżycy, która może rozwijać się już u dzieci, a prowadzi do niej NTP. Nowatorskie wyniki badania Doktorantki wskazują na salusynę beta jako endogenny modulator arteriogenezy.

Cenne jest przedstawienie w tekście ograniczeń pracy, co robi dobre wrażenie na czytającym i wskazuje na samokrytycyzm, uczciwość i wyjątkową dojrzałość naukową badacza. Treści zawarte w rozdziale „Potencjalne konsekwencje kliniczne" odnoszące się do możliwej roli salusyny beta w mechanizmach przewodzenia podwzgórzowego i większym, niż dotychczas sądzono, udziale jądra podwzgórza w długoterminowej regulacji ciśnienia tętniczego krwi pozwalają żywić nadzieję, że Doktorantka widzi możliwość kontynuowania badań nad salusynami, co czego gorąco zachęcam. Całość pracy kończą zwięzłe wnioski, zgodne z celami pracy i korespondujące z wynikami badań. Złagodziłabym jedynie część wniosku 1 dotyczącą salusyny alfa w kontekście występujących ograniczeń pracy, podanych przez samą Doktorantkę.

Podsumowując: Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej oraz rozwiązywania problemów naukowych. Rozprawę doktorską oceniam wysoko. Jest ona nowatorska, stanowi punkt wyjścia do dalszych badań, a przedstawione wyniki mają dużą wartość poznawczą i mogą mieć znaczenie praktyczne.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Urszuli Kołakowskiej w pełni spełnia kryteria wymagane przepisami ustawy dotyczącej prac doktorskich (art.13 Ustawy z 14 marca 2003 r. o tytule i stopniach naukowych z późniejszymi zmianami). Wobec tego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy nagrodą.

Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Wrocław, dnia 2.06.2017r.

Z obowiązku recenzenta podaję drobne uwagi, które mogą być łatwo skorygowane i nie mają znaczenia dla oceny pracy:

- objaśnienia skrótów: błędy literowe (np. angiotensyn), MAP - preferowane określenie „mean" a nie „median"
- s.16, powinno być: przewlekła choroba nerek, a nie niewydolność nerek
- niekonsekwencja w posługiwaniu się skrótami, np. s. 14, 18; ponadto zmiennie CRP lub hsCRP
- test Kolmogorov-Smirnov lub Kołmogorova-Smirnowa, a nie Kolmogorov-Smirnova
- grupa NT, a nie HT - s.23,24
- niejasności w tytule Tabeli nr 5
- stężenie salusyny beta w Tabeli 2 wyrażone w pg/dl?
- streszczenie w j. polskim i angielskim: brak informacji o oznaczeniu hsCRP w części „Materiał i metody"
- s. 38 „…kilka wskaźników ryzyka chorób układu sercowo – naczyniowego łącznie wywiera szkodliwy wpływ na ścianę naczyń". Powinno być „kilka czynników", a nie wskaźników.

Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska