

Lublin, dn. 23.12.2019

dr hab. n. med. Jolanta Masiak
Kierownik Samodzielnej Pracowni Badań Neurofizjologicznych
Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Pawłowicz

**p.t. „Wpływ uzależnienia od alkoholu i nikotyny na wybrane parametry
stresu oksydacyjnego”**

Promotor: dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz

Chciałabym podziękować Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, za obdarzenie mnie zaszczytem dokonania recenzji niniejszej rozprawy doktorskiej.

Przedkładam recenzję rozprawy doktorskiej mgr piel. Katarzyny Pawłowicz, przygotowanej pod kierownictwem naukowym Pana dr hab. n. med. Napoleona Waszkiewicza i pragnę stwierdzić, co następuje:

WPLYNĘŁO DO DZIEKANATU
Wydziału Nauk o Zdrowiu

dnia 15.01.2020 J. Ambrosiej

rozprawa doktorska mgr piel.Katarzyny Pawłowicz p.t. „Wpływ uzależnienia od alkoholu i nikotyny na wybrane parametry stresu oksydacyjnego”

1. stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktorantkę zagadnienia naukowego;
2. w przedstawionej do oceny rozprawie Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną przedmiotu;
3. lektura przedłożonej pracy potwierdza umiejętności Doktorantki do prowadzenia pracy naukowej.

Przygotowana przez Doktorantkę rozprawa doktorska w pełni odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. W uzasadnieniu tych ocen przedstawiam następujące uwagi i spostrzeżenia merytoryczne dotyczące recenzowanej rozprawy doktorskiej.

1. Uwagi ogólne

Badania wskazują, że rozpowszechnienie uzależnienia od palenia papierosów u osób uzależnionych od alkoholu określać można na ok. 80-90%, kiedy w ogólnej populacji uzależnienie od palenia papierosów dotyczy ok 25% osób. Alkohol i substancje przyjmowane do organizmu w czasie palenia papierosów prowadzą do zwiększenia produkcji reaktywnych form tlenu, co narusza równowagę pro i antyoksydacyjnych procesów w organizmie. Wolne rodniki w warunkach zachowanej równowagi oksydacyjnej, pełnią pozytywną rolę, ale kiedy ta równowaga jest zakłócona mogą prowadzić do poważnych zmian w organizmie: do naruszenia struktury białek, tłuszczu, a nawet kwasów nukleinowych, co może powodować stany zapalne, obniżenie odporności i wiele innych zmian chorobowych. Obronę przed szkodliwym wpływem reaktywnych form tlenu stanowią układy nieenzymatyczne (m.in. antyoksydanty nieenzymatyczne: glutation, karoten, tokoferol, kwas moczowy, bilirubina, kompleksy jonów metali przejściowych i enzymatycznych (dysmutaza

ponadtlenkowa, katalaza, reduktaza glutationowa, peroksydaza glutationowa). Dotychczasowe badania nie wyjaśniły szczegółowo związków między uzależnieniami od alkoholu i nikotyny a parametrami stresu oksydacyjnego, stąd podjęcie badań tych związków przez doktorantkę wydaje się w pełni uzasadnione.

2. Uwagi szczegółowe

Przedstawiona rozprawa doktorska liczy łącznie z piśmiennictwem i załącznikami 116 stron. Praca podzielona jest na części: „Wstęp” 30 stron, 1 strona „Cele pracy” „Materiał i metody” - 9 stron, „Wyniki” - 16 stron, „Dyskusja” - 9 stron, „Wnioski” 1 strona. Zamieszczono też streszczenie w języku polskim i angielskim. Została zachowana właściwa proporcja między poszczególnymi częściami rozprawy doktorskiej. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, aktualne składa się z 194 pozycji.

Praca napisana jest w sposób jasny, ilustrowana jest 31 dobrze opisanymi rycinami, 18 tabelami, starannie opracowana pod względem edytorskim. Na początku rozprawy umieszczono spis treści, a po nim oznaczenia skrótów.

We wstępie Doktorantka przedstawiła charakterystykę reaktywnych form tlenu: opisała endogenne i egzogenne źródła reaktywnych form tlenu w organizmie, następnie opisała pozytywny i negatywny wpływ reaktywnych form tlenu na komórki. W kolejnych podrozdziałach wstępu przedstawiła współczesne koncepcje systemu antyoksydacyjnego – scharakteryzowała antyoksydanty enzymatyczne (dysmutazy ponadtlenkowe, katalazę, peroksydazę glutationową, reduktazę glutationową) i nieenzymatyczne (glutation, kwas askorbinowy, witaminę E, karotenoidy, końcowe produkty metabolizmu). W kolejnym podrozdziale opisała teorię stresu oksydacyjnego i wpływ przewlekłego stresu oksydacyjnego na organizm człowieka. W kolejnym podrozdziale przedstawiła klasyfikacje zaburzeń używania alkoholu i palenia tytoniu, definicję zespołu

uzależnienia od alkoholu i palenia tytoniu, epidemiologię tych zaburzeń. Kolejne dwa podrozdziały poświęciła przeglądowi dotychczasowych badań w odniesieniu do stresu oksydacyjnego wywołanego spożywaniem alkoholu i stresu oksydacyjnego wywołanego paleniem tytoniu. Następnie doktorantka przedstawiła cele pracy: główny cel pracy to ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy krwi mężczyzn uzależnionych od alkoholu oraz mężczyzn uzależnionych zarówno od alkoholu jak i nikotyny w porównaniu do grupy kontrolnej. Szczegółowe cele to określenie: różnic w aktywności enzymów antyoksydacyjnych: katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GPx), dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w grupach badanych i w grupach kontrolnych,

- różnic w stężeniu zredukowanego glutationu (GSH), będącego antyoksydantem nieenzymatycznym, w grupach badanych i w grupach kontrolnych,

- różnic w poziomie całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS), całkowitego statusu oksydacyjnego (TOS) i wskaźnika stresu oksydacyjnego (OSI) w grupach badanych i w grupach kontrolnych,

- różnic w stężeniu końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE), końcowych produktów zaawansowanej oksydacji białek (AOPP) i dialdehydu malonowego (MDA), będących produktami oksydacyjnej modyfikacji białek i lipidów w grupach badanych i w grupach kontrolnych,

- zależności pomiędzy ocenianymi parametrami stresu oksydacyjnego, a markerami czynności wątroby: bilirubiną, aminotransferazą asparaginianową (ASPAT), aminotransferazą alaninową (ALAT), gamma-glutamylotranspeptydazą (GGTP) w grupach badanych i w w grupach kontrolnych,

- zależności pomiędzy ocenianymi parametrami stresu oksydacyjnego, a długością trwania uzależnienia od alkoholu, długością trwania ciągu alkoholowego i ilością spożywanego etanolu w grupach badanych i w grupach kontrolnych,
- zależności pomiędzy ocenianymi parametrami stresu oksydacyjnego, a czasem trwania uzależnienia od nikotyny i dobową ilością wypalanych papierosów u mężczyzn uzależnionych od alkoholu i nikotyny w porównaniu grup kontrolnych
- wpływu siedmiodniowego okresu abstynencji na poziom badanych parametrów u mężczyzn uzależnionych od alkoholu oraz u mężczyzn uzależnionych od alkoholu i nikotyny.

W rozdziale „Materiał i metody” scharakteryzowała badane grupy osób. Doktorantka zbadała 100 mężczyzn, z 4 grup: grupa pierwsza 19 mężczyzn uzależnionych od alkoholu, druga grupa 25 mężczyzn uzależnionych od alkoholu i nikotyny, trzecia grupa 25 mężczyzn uzależnionych od nikotyny i czwarta grupa 31 mężczyzn nieuzależnionych od alkoholu ani nikotyny. Kryterium wykluczającym z badania była zdiagnozowana choroba ostra lub przewlekła. Przedstawiła sposób realizacji badania, sposób wykonania oznaczeń i opisała metody laboratoryjne użyte przy wykonywaniu oznaczeń. Obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone z zastosowaniem programu Excell.

W rozdziale wyniki przedstawiła uzyskane wyniki badań własnych w zakresie różnic w stężeniu białka całkowitego w surowicy, różnic w aktywności enzymów antyoksydacyjnych, katalazy, peroksydazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej, różnic w stężeniu zredukowanego glutationu będącego antyoksydantem nieenzymatycznym, różnic w poziomie całkowitego statusu antyoksydacyjnego, całkowitego statusu oksydacyjnego i wskaźnika stresu oksydacyjnego, całkowity status antyoksydacyjny, całkowity status

oksydacyjny, wskaźnik stresu oksydacyjnego, różnic w stężeniu końcowych produktów zaawansowanej glikacji, końcowych produktów zaawansowanej oksydacji białek i dialdehydu malonowego, korelacje pomiędzy ocenianymi parametrami stresu oksydacyjnego, a aktywnością enzymów antyoksydacyjnych, będących markerami czynności wątroby: bilirubiną, aminotransferazą asparaginianową, aminotransferazą alaninową, gamma-glutamylotranspeptydazą, korelacje pomiędzy ocenianymi parametrami stresu oksydacyjnego, a długością trwania uzależnienia od alkoholu, długością trwania ciągu alkoholowego i ilością spożywanego etanolu, korelacje pomiędzy ocenianymi parametrami stresu oksydacyjnego, a czasem trwania uzależnienia od nikotyny i dobową ilością wypalanych papierosów, wpływu siedmiodniowego okresu abstynencji na poziom badanych parametrów

W rozdziale dyskusja doktorantka dokonała porównania wyników własnych badań z wynikami dotychczasowych badań

W rozdziale „Wnioski” Doktorantka przedstawiła siedem wniosków.

Wniosek stres oksydacyjny, badany w surowicy krwi przez Całkowity status oksydacyjny, jest wynikiem głównie przewlekłego picia alkoholu, a tylko częściowo związany z dodatkowym paleniem papierosów. Wskazuje na ważny efekt kumulowania się działania nasilającego stres oksydacyjny zarówno poprzez picie alkoholu jak i palenie papierosów, co jest argumentem dla klinicystów do nielekceważenia współwystępowania palenia papierosów przez pacjentów uzależnionych od alkoholu i leczenia obu zaburzeń. Wniosek stężenie AGE istotnie wzrasta w surowicy tylko w przypadku synergistycznego działania alkoholu i palenia papierosów. Stężenie AOPP i MDA u osób pijących alkohol i palących papierosy istotnie wzrasta, lecz AOPP z opóźnieniem, co może wynikać z ochronnego działania reszt cukrowych na białka. Jest spójny z poprzednim wnioskiem wskazującym na nakładanie się synergistycznego oddziaływania obu uzależnień na nasilenie stresu oksydacyjnego.

Kolejny wniosek wskazuje, że osoby palące papierosy mają słabiej aktywny system antyoksydacyjny surowicy (TAS) po ciągu alkoholowym niż osoby niepalące. Co jest argumentem potwierdzającym konieczność leczenia obu uzależnień występujących u tej samej osoby. Optymistycznym wnioskiem jest wniosek siódmy który wskazuje że okres tygodniowej abstynencji od alkoholu powoduje spadek całkowitego statusu oksydacyjnego zarówno w grupie badanych osób uzależnionych od alkoholu jak i w grupie osób uzależnionych od alkoholu i nikotyny, co wskazuje na obniżenie poziomu stresu oksydacyjnego w obu badanych grupach.

Z obowiązku recenzenta załączam listę drobnych uwag redakcyjnych: brak znaków przestankowych, pojedyncze błędy literowe.

1. Wniosek „Katalaza (CAT) jest enzymem aktywnie uczestniczącym w systemie antyoksydacyjnym.” jest zbyt ogólny – nie ujmuje szczegółowo analizy wyników uzyskanych w badaniu. Warto go przeredagować uwzględniając własne wyniki badań

2 Wniosek „Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) ma mniejszą aktywność u osób pijących alkohol i palących papierosy, co sugeruje jej szybszą inaktywację lub „wyczerpanie zapasów komórkowych” enzymu u tych osób niż u osób uzależnionych od alkoholu i niepalących.” Wymaga przeredagowania z wyników uzyskanych przez Doktorantkę wynika raczej, że „Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) ma mniejszą aktywność u osób pijących alkohol i palących papierosy i u osób uzależnionych od alkoholu i niepalących papierosów niż u osób nie pijących alkoholu i u osób jedynie palących papierosy, co sugeruje jej szybszą inaktywację lub „wyczerpanie zapasów komórkowych” osób uzależnionych od alkoholu a także uzależnionych od alkoholu i papierosów.

Uwagi nie zmniejszają wartości merytorycznej zarówno przeprowadzonych badań, analiz jak i wnioskowania.

PODSUMOWANIE I WNIOSEK

Reasumując pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska mgr piel. Katarzyny Pawłowicz p.t. „Wpływ uzależnienia od alkoholu i nikotyny na wybrane parametry stresu oksydacyjnego”

Stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktorantkę zagadnienia naukowego;

- 1 W przedstawionej do oceny rozprawie Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu psychiatrii;
- 2 Recenzowana rozprawa doktorska potwierdza umiejętności Doktorantki do prowadzenia pracy naukowej;
- 3 Badania zaprezentowane w rozprawie doktorskiej są oryginalne i powinny być kontynuowane
- 4 Przygotowana praca w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim wynikające z Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym. Wnoszę zatem o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Pawłowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Jolanta Masiak