



UNIwersytet Medyczny w Lublinie

Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

ul. Jaczewskiego 8b (Collegium Pathologicum), 20-090 Lublin

tel.: +48 81448 6450; faks: +48 81448 6451

e-mail tomasz.kocki@umlub.pl

dr hab. n. med. Tomasz Kocki

Lublin, dnia 22 luty 2019 r.

O C E N A

pracy doktorskiej mgr Tomasza Waldemara Kamińskiego

Siarczan indoksyłu a układ hemostazy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej

Tematyka badawcza podjęta przez Pana mgr Tomasza Waldemara Kamińskiego dotyczy bardzo istotnego zagadnienia z dziedziny kardiologii i nefrologii oraz farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Dane statystyczne WHO mówią o ponad 13,4% cierpiących na tą chorobę ludzi na świecie. Częstość zgonów z przyczyn kardiologicznych u pacjentów z PChN jest dwudziestokrotnie wyższa niż w populacji ogólnej. W czasie choroby pojawiają się w organizmie ludzkim toksyny mocznicowe, produkty przemiany białek. Substancje te powodują dalsze progresje choroby oraz wywołują powikłania ze strony innych narządów i układów m.in. nadciśnienie tętnicze. Jedną z takich toksyn mocznicowych jest siarczan indoksyłu, który wykazuje wysoką aktywność biologiczną, a także posiada właściwości nefro- i kardi toksyczne. Niezmiernie istotnym problemem klinicznym jest brak możliwości skutecznego obniżenia stężenia siarczan indoksyłu w organizmie pacjentów za pomocą środków farmakologicznych jak i hemodializy.

Rozprawa doktorska Pana mgr Tomasza Waldemara Kamińskiego pt. „*Siarczan indoksyłu a układ hemostazy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej*” wpisuje się doskonale w tą tematykę badawczą.

Tematy zagadnień które znalazły się w celach pracy doktorskiej są nowatorskie. W bazach danych istnieją tylko nieliczne prace naukowe dotyczące analizy zależności toksyn mocznicowych a układem hemostazy, a w jedynych publikacjach związanych z oceną siarczanu indoksyli i jego wpływie na układ hemostazy Doktorant jest współautorem.

Rozprawa Doktorska obejmuje 56 strony opracowanego wydruku komputerowego formatu A4 i obejmuje spis treści, wprowadzenie, cel pracy, kserokopię trzech publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, dyskusję, wnioski, streszczenie w j. polskim i w j. angielskim oraz opis dorobku i doświadczenia naukowego Autora oraz jego życiorys. Do pracy doktorskiej dołączono także informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacjach.

Praca doktorska została wykonana w Zakładzie Farmakodynamiki, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem Prof. dr hab. Dariusza Pawlaka. Rozprawa doktorska jest oparta na cyklu trzech artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie z listy JCR. Jedna z publikacji jest pracą poglądową (IF=0,783; punktacja MNiSW=15 pkt), natomiast dwie są pracami oryginalnymi (IF=2,395, punktacja MNiSW=30 pkt; IF=1,692, punktacja MNiSW=20 pkt). Łączna wartość IF publikacji tworzących rozprawę doktorską wynosi 4,870, a ilość punktów MNiSW to 45. We wszystkich pracach naukowych Doktorant jest pierwszym autorem i miał główną rolę w przygotowaniu prac do publikacji. Jego wkład został określony na 80%, 75% i 75% zgodnie z dołączonymi oświadczeniami innych współautorów publikacji. Prace naukowe stanowiące podstawę niniejszej dysertacji zostały pozytywnie zrecenzowane i opublikowane w czasopiśmie naukowych z Impact Factor co wskazuje, że merytorycznie nie budzą żadnych zastrzeżeń.

Należy także zaznaczyć, że badania wykorzystane w pracach oryginalnych zostały w sfinansowane dzięki uzyskaniu przez Doktoranta środków z dwóch grantów uzyskanych z Narodowego Centrum Nauki. Ponadto Pan mgr Tomasz Waldemar Kamiński był kierownikiem projektów naukowych realizowanych przez Krajowy Naukowy Ośrodek Wiedzy w Białymstoku oraz w ramach środków dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce zamieszczonej w pracy cyklu trzech publikacji.

Rozprawę otwiera rozdział „Wprowadzenie” w którym Doktorant charakteryzuje w bardzo przystępny sposób problemy kliniczne związane z przewlekłą chorobą nerek, przede wszystkim pojawieniem się nadciśnienia i incydentów zakrzepowo-zatorowych jako powikłań PChN. Ponadto Autor opisuje toksynę mocznicową jaką jest siarczan indoksyli, jego metabolizm oraz wpływ na aktywność szlaków sygnałowych w komórkach.

W oparciu o przesłanki przedstawione we Wprowadzeniu został precyzyjnie sformułowany cel rozprawy, którym było dokonanie oceny zależności pomiędzy osoczym stężeniem siarczanu indoksyłu u pacjentów z PChN a elementami układu hemostazy i markerami funkcji śródbłonna, wskaźnikami stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, parametrami morfologicznymi oraz wskaźnikami biochemicznymi opisującymi funkcję nerek a także ocena wpływu prowadzonej farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej na zależności istniejące pomiędzy siarczanem indoksyłu a parametrami opisującymi stan zapalny, stres oksydacyjny, aktywację układu immunologicznego oraz metabolizm żelaza.

Pierwsza praca o charakterze przeglądowym pt. *Receptor węglowodorów aromatycznych (AhR) i jego endogenny agonista – siarczan indoksyłu w przewlekłej chorobie nerek*” opublikowanej w Postęпах Higieny i Medycyny Doświadczalnej jest wprowadzeniem w tematykę opisywanej toksyny mocznicowej. Szeroko przedstawia szlaki metaboliczne zaangażowane w powstawanie siarczanu indoksyłu, przyczyny jego kumulacji w organizmie oraz konsekwencje biologiczne i kliniczne. W publikacji dokonano także analizy dostępnych danych literaturowych w kontekście możliwego zaangażowania siarczanu indoksyłu w indukowanie zaburzeń układu krążenia. Opisane dane pozwalają wskazać siarczan indoksyłu jako toksynę mocznicową wywierającą wielokierunkowy wpływ na organizm ludzki podczas przebiegu PChN.

Tematyka drugiej pracy pt.: *“Indoxyl sulfate – the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease”* opublikowanej w BMC Nephrology porusza istotny problem kliniczny zaburzeń hemostazy towarzyszących PChN oraz przedstawia próbę oceny powiązań siarczanu indoksyłu ze zwiększonym potencjałem prozakrzepowym u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Analizy biochemiczne i hematologiczne a następnie statystyczne opracowanie wyników wskazują, że siarczan indoksyłu moduluje układ hemostazy powodując zarówno aktywację układu krzepnięcia, jak również w pewnych warunkach nasilenie aktywności fibrynolitycznej. Doktorant wskazał także uwagę, że siarczan indoksyłu jest jedną z wielu składowych aktywujących stres oksydacyjny, który jest czynnikiem zaburzeń hemostatycznych. Istotnym wnioskiem zaprezentowanym przez Autora jest stwierdzenie, że istnieją dodatnie zależności pomiędzy stężeniem siarczanu indoksyłu a poziomem stresu oksydacyjnego oraz stopniem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Trzecia publikacja jest analizą zależności pomiędzy PChN, nadciśnieniem tętniczym i chronicznym stanem zapalnym a prowadzoną terapią nadciśnienia tętniczego i jej wpływu na

siarczan indoksyłu oraz jego biologiczną aktywność. Doktorant i współautorzy w badaniach z udziałem 50 pacjentów wykazali wpływ formy leczenia przeciwnadciśnieniowego (mono i polifarmakoterapii) na zależności pomiędzy siarczanem indoksyłu a parametrami, które są uznanymi wskaźnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z PChN czyli dysmutazą ponadtlenkową, białkiem C-reaktywnym i czynnikiem martwicy nowotworów α . Ponadto Autor zaobserwował, że w nadciśnieniu siarczan indoksyłu w zależności od stanu zapalnego moduluje produkcję ferrytyny, pośrednio prowadząc do wystąpienia anemii spowodowanej niedoborem żelaza.

Czytając tą część Dysertacji nasunęło mi się pytanie do Doktoranta, czy znana jest zależność pomiędzy osoczym poziomem siarczanu indoksyłu a poziomami innych metabolitów tryptofanu np. kynurenin w PChN?

Wnioski stanowiące logiczne podsumowanie wyników rozprawy doktorskiej zawarto w 6 punktach.

Z naukowego punktu widzenia za najbardziej interesujące i znaczące osiągnięcie recenzowanej pracy uważam wskazanie, że siarczan indoksyłu jest jednym z ważnych czynników łączących PChN z progresją chorób układu krążenia i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów nefrologicznych.

Streszczenia w języku polski i angielskim prezentują najważniejsze problemy i zagadnienia omawiane w pracy doktorskiej.

Nieliczne zauważone uwagi natury edytorskiej nie umniejszają pozytywnej wartości dysertacji.

Podsumowując rozprawę doktorską Pana mgr Tomasza Waldemara Kamińskiego pt.: „*Siarczan indoksyłu a układ hemostazy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej*” oceniam pozytywnie, a uzyskane przez Doktoranta nowatorskie wyniki z pewnością przyczynią się do lepszego zrozumienia omawianej tematyki.

Niniejsza rozprawa doktorska odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim w myśl ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym, oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pana mgr farm. Tomasza Waldemara Kamińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wysoka wartość merytoryczna pracy doktorskiej, jej nowatorski charakter, zastosowanie nowoczesnego warsztatu naukowego, jego pracowitość oraz wysoka sumaryczna wartość IF cyklu publikacji zawartych w niniejszej dysertacji pozwalają wystąpić z prośbą do Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o wyróżnienie przedłożonej pracy doktorskiej.

Lublin, dn. 22 luty 2019 r.


dr hab. n. med. Tomasz Kocki