

Profesor dr hab. Alicja Dębska- Ślizień

Kierownik

Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr. Ewy Oksztulskiej-Kolanek pod tytułem

"Stężenie obwodowej serotoniny, a właściwości biomechaniczne i metabolizm kości w przewlekłej niewydolności nerek u szczura"

Przewlekła choroba nerek (PChN) prowadzi do szeregu zaburzeń metabolicznych, w tym również zaburzeń mineralno-kostnych CKD-MBD (Chronic Kidney Disease- Mineral Bone Disorders). Konsekwencją tych zaburzeń jest obniżenie jakości i wytrzymałości kości, co stanowi główną przyczynę zwiększonego ryzyka złamań kostnych w grupie pacjentów z PChN. Mechanizm leżący u podłoża tych zaburzeń wciąż jest wyjaśniany. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie rolą serotoniny (5-HT; 5-hydrokсыtryptamina) w metabolizmie kostnym. Opisano odmienną rolę 5-HT w metabolizmie tkanki kostnej w zależności od miejsca syntezy tego związku jak również uwalnianie 5-HT w tkance kostnej. Ponadto pojawiły się doniesienia wskazujące na występowanie zaburzeń obwodowego układu serotonergicznego w przebiegu PChN. W obliczu tych faktów uzasadniony jest temat rozprawy doktorskiej. Doktorantka postanowiła ocenić zależności występujące pomiędzy obwodowym metabolizmem serotoniny, a właściwościami biomechanicznymi kości udowej i biomarkerami obrotu kostnego u szczurów z PChN.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 108 stron. Podzielona jest na 6 zasadniczych rozdziałów i liczne podrozdziały. Zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, tabel oraz rycin. We wstępie (liczy 35 stron) i jego pięciu podrozdziałach i licznych pod-podrozdziałach Autorka analizując dane z piśmiennictwa wprowadza czytelnika w tematykę związaną z badanym zagadnieniem. Autorka wiele uwagi poświęca zaburzeniom narządowym i metabolicznym występującym w PChN w tym CKD-MBD. Opisuje modele zwierzęce eksperymentalnej PChN. Autorka opisuje budowę kości oraz badania stosowane do oceny zmian wytrzymałości kości. Następnie przechodzi o omawiania

funkcji serotoniny w ustroju w tym jej roli w metabolizmie kostnym. Wstęp jest bardzo rozbudowany, może nawet nieproporcjonalnie do reszty pracy. W ocenie recenzenta rozdziały od 1.2 do 1.2.7 nie dotyczą wprost tematyki pracy i praca na ich braku nie straciłaby na wartości.

Cele pracy nie są precyzyjnie sformułowane. Autorka przedstawia je na całej stronie 46 z czego jej 3/4 to wprowadzenie do celu który brzmi: W rozprawie doktorskiej została podjęta próba oceny zależności występujących pomiędzy obwodowym metabolizmem serotoniny, a właściwościami biomechanicznymi kości udowej i biomarkerami obrotu kostnego u szczurów z przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną chirurgicznie (model 5/6 nefrektomii). Następnie Autorka kontynuując cele opisuje metodykę badań. W ocenie recenzenta i w kontekście wniosków, których jest 5, cele powinny odpowiadać wnioskowi i vice versa. Kolejny rozdział to Część doświadczalna, rozdział zawiera 7 podrozdziałów i liczne podrozdziały (liczy 11 stron). Badania przeprowadzono w grupie młodych 4 tygodniowych szczurów (samce rasy Wistar) (n=24), u których eksperymentalną PChN wywołano na drodze chirurgicznej redukcji masy kory nerek według zmodyfikowanej metody Svirglerova i wsp, oraz w grupie zwierząt kontrolnych, pozornie operowanych (n=16). Rozdział jest napisany bardzo precyzyjnie i zawiera wiele szczegółów dotyczących metodyki uzyskiwania PChN u zwierząt doświadczalnych, metodyki badań biochemicznych (m.i. oznaczania tryptofanu, 5-HT i kwasu 5-hydroksyindolooctowego, izoenzymu 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy, fosfatazy alkalicznej) oraz biomechanicznych kości zwierząt (testy zginania trzonu i szyjki lewej kości udowej).

Metody statystyczne są prawidłowo dobrane.

Wyniki zaprezentowane są na 13 stronach, w 3 tabelach i na 7 wykresach. Autorka przedstawia kolejno wyniki dotyczące uzyskanego stopnia niewydolności nerek u zwierząt poddanych 5/6 nefrektomii. Autorka prezentuje wyniki oceny markerów obrotu kostnego, masy ciała i masy lewej kości udowej, wyniki testów wytrzymałościowych. Autorka analizuje liczne korelacje pomiędzy wskaźnikami biochemicznymi a właściwościami strukturalnymi badanych kości.

W tym miejscu chcę zaznaczyć że użycie zwrotu, "zarówno wiek jak i PNN w sposób niezależny i istotny statystycznie wpływają na podwyższenie stężenia kreatyniny i BUN" (str 60) może być niezrozumiałe. Z fizjologii PChN wynika, że w miarę upływu czasu pogarszają się wskaźniki niewydolności nerek: u szczurów PNN-1 trwała ona miesiąc natomiast u

szczurów PNN-3 trwała 3 miesiące, interakcja jest pomiędzy stopniem zaawansowania PNN a czasem jej trwania. Oczywiście jest również, że tzw. PNN wiąże się z podwyższeniem kreatyniny i BUN bo to jest grupa zwierząt z niewydolnością indukowaną chirurgicznie. Również w kolejnych podrozdziałach przy omawianiu innych wyników Autorka posługuje się tym określeniem "interakcja PNN z wiekiem", powinno być z czasem trwania PChN/stopniem zaawansowania niewydolności a innymi badanymi parametrami. Podsumowując i nie wchodząc w szczegóły Autorka wykazała, że PChN prowadzi do nasilenia przemian obwodowej 5-HT oraz, że obwodowa serotonina, modyfikuje wytrzymałość kości udowej młodych szczurów z PChN.

Dyskusja zajmuje kolejne 7 stron. Doktorantka wykazuje się dobrą znajomością omawianych zagadnień i dokonuje wnikliwego przeglądu piśmiennictwa dla poparcia uzyskanych wyników. Autorka poradziła sobie z trudną interpretacją uzyskanych wyników.

Wnioski - Autorka formułuje pięć wniosków. Ze względu na mało precyzyjnie postawione cele nie mogę stwierdzić, że odpowiadają one celom. W zasadzie na cel który Autorka sprecyzowała czyli: "próba oceny zależności występujących pomiędzy obwodowym metabolizmem serotoniny, a właściwościami biomechanicznymi kości udowej i biomarkerami obrotu kostnego u szczurów z przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną chirurgicznie (model 5/6 nefrektomii)" odpowiada wniosek 1, 3 i 5.

Ponadto w ocenie recenzenta wnioski postawione na podstawie wyników, uzyskanych na prezentowanym materiale, powinny być ostrożniejsze, bowiem nie tylko serotonina wpływa na wskaźniki wytrzymałościowe kości.

Streszczenie (w języku polskim i angielskim) jest dobrze napisaną częścią pracy. Piśmiennictwo jest bogate i zawiera 220 pozycji pochodzących w głównej mierze z ostatnich kilkunastu lat, jest prawidłowo dobrane i dobrze cytowane.

Zdaniem recenzenta praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym. Wnoszę zatem do Wysockiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr. Ewy Oksztulskiej-Kolanek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk 25. 04.2016

Alicja Dębska-Ślizień

Profesor dr hab. Alicja Dębska-Ślizień