



wpł.  
dnia 17-08-2023

L. dz. RN-BM/ 1436



UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU



*Wala*  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
zastępca przewodniczącego  
*M. Podhorska-Okołów*  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

**Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu**  
**Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy**  
**Wydział Lekarski**

**Katedra Dermatologii i Wenerologii**

Kierownik: *prof. dr hab. med. Rafał Czajkowski*  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel./fax: (48) 52 585 3867  
e-mail: [kikderm@cm.umk.pl](mailto:kikderm@cm.umk.pl)

Bydgoszcz, 2023-08-07

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Kamili Wala-Zielińskiej, p.t. „Badania nad neuroprzekaznikami w patogenezie świądu mocznicowego”.**

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Forum Badań Świądu (IFSI), świąd mocznicowy (UP) jest pochodzenia układowego, występującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Zgodnie z raportem Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) około 70% pacjentów hemodializowanych odczuwa świąd, a 40% z nich o nasileniu co najmniej umiarkowanym. Wśród pacjentów z PChN niepoddawanych hemodializie, w około 25% przypadków występuje świąd umiarkowany do ciężkiego. Liczne badania wykazały istotne obniżenie jakości życia u chorych z tym rozpoznaniem. Na szczęście w ostatnich trzech dekadach obserwowano stopniowe zmniejszanie się odsetka chorych z PChN cierpiących z powodu ciężkiego świądu, m.in. w związku z ulepszeniem technik dializacyjnych.

W piśmiennictwie światowym pojawiają się liczne hipotezy dotyczące patogenezy UP u pacjentów z PChN, jednak szczegółowa etiologia wciąż pozostaje niejasna. Znanych jest kilka

czynników predysponujących do rozwoju tego typu świądu: nagromadzenie toksyn mocznicowych (głównie mocznika), zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej, kseroza, dysfunkcja prawidłowego przewodzenia impulsów nerwowych wywołana działaniem neurotransmiterów (neurotrofiny oraz endogennych opioidów), wpływ przewlekłego, uogólnionego stanu zapalnego.

Efektywne leczenie UP jest bardzo trudne i w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby nerek. Zmniejszenie nasilenia świądu można uzyskać stosując miejscowo kapsaicynę, 10% mocznik, inhibitory kalcyneuryny, glikokortykosteroidy, jak również doustne leki antyhistaminowe, pregabalinę, gabapentynę, sertralinę czy wykorzystując fototerapię UVB. Wymienione metody terapeutyczne często nie przynoszą oczekiwanego efektu klinicznego, a leki stosowane ogólnie mogą wywołać uciążliwe, ogólnoustrojowe działania niepożądane takie jak senność, zaburzenia równowagi, zawroty głowy czy zmęczenie.

Powyższe uwagi w pełni uzasadniają podjęcie przedstawionego w pracy doktorskiej tematu badawczego, który wpisuje się w aktualną problematykę etiopatogenezy i leczenia świądu mocznicowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest zestawieniem trzech publikacji powiązanych tematycznie, których Doktorantka jest pierwszą Autorką. Materiał do analizy stanowi praca poglądowa oraz dwie prace oryginalne szczegółowo opisujące przeprowadzone przez Doktorantkę badania. Pierwsza publikacja zatytułowana „Difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: a systematic review” ukazała się w czasopiśmie *Pharmaceuticals* (IF = 5,215; MEiN = 100). Doktorantka jest pierwszą autorką wspomnianej publikacji, która ma charakter poglądowy i stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego efektywności oraz bezpieczeństwa zastosowania difelikefaliny u pacjentów dializowanych, cierpiących z powodu przewlekłego świądu. Analiza zebranych danych wykazała, że difelikefalina ze względu na udowodnioną skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, stanowi jedną z

podstawowych metod leczenia przewlekłego świądu u pacjentów dializowanych. Praca ta jest jednocześnie dobrym wprowadzeniem dla przeprowadzonych badań własnych. Druga publikacja zatytułowana „Elevated level of serum neurotrophin-4, but not of brain-derived neurotrophic factor, in patients with chronic kidney disease-associated pruritus” oraz trzecia pod tytułem „Endogenous opioid imbalance as a potential factor involved in the pathogenesis of chronic kidney disease associated pruritus in dialysis patients” ukazały się w czasopiśmie Journal of Clinical Medicine (IF = 4,964; MEiN = 140). Autorka opisała w nich wykonane badania, które miały na celu:

- ocenę stężenia neurotrofin (NT-4 oraz BDNF) w surowicy pacjentów dializowanych,
- zbadanie stężenia poszczególnych składowych układu opioidowego (metenkefaliny, leu-enkefaliny, dynorfiny A oraz beta-endorfiny) u pacjentów dializowanych,
- analizę różnicy stężeń neuroprzekazników między poszczególnymi grupami oraz zbadanie korelacji stężenia badanych substancji z nasileniem świądu i jakością życia pacjentów.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- neurotrofina 4 może odgrywać istotną rolę w patogenezie świądu u pacjentów dializowanych,
- zaburzenia równowagi między stężeniami poszczególnych składowych układu opioidowego mogą przyczynić się do występowania świądu oraz modulować odczucie świądu u pacjentów dializowanych,
- konieczne są dalsze badania w celu poszukiwania nowych substancji terapeutycznych, które poprzez hamowanie szlaków działania niektórych neurotransmiterów, mogłyby skutecznie zredukować przewlekły świąd u pacjentów dializowanych.

Całkowita punktacji załączonych do rozprawy artykułów, stanowiących materiał do napisania pracy doktorskiej wynosi IF- 15,143; MEiN-380, co świadczy o wysokiej wartości merytorycznej ocenianych publikacji i pozwala na dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów

przewodu doktorskiego. Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie, nie dopatrzyłem się istotnych błędów merytorycznych. Metody zastosowane w pracach, opracowanie statystyczne uzyskanych wyników oraz przeprowadzone dyskusje są bardzo ciekawe, rzeczowe i nie budzą moich zastrzeżeń.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo dobra. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Kamili Wala-Zielińskiej pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego wskazują, że Doktorantka jest osobą potrafiącą zaplanować, przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki Medycze Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Kamili Wala-Zielińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wysoką wartość poznawczą, praktyczną oraz standardotwórczą pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku,

Rafał Czajkowski

Kierownik  
Katedry Dermatologii i Wenerologii

prof. dr hab. Rafał Czajkowski