

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Kolejwy pt.:**

**„Udział ghreliny, obestatyny i kwasu glutaminowego oraz właściwych im receptorów w patogenezie choroby zaparciowej u dzieci”.**

Rozprawa doktorska lek. Michała Kolejwy dotyczy zaparc, powszechnego problemu gastroenterologicznego z jakim boryka się ponad 37% dzieci.

Niewiele jest badań dotyczących roli enterohormonów w patomechanizmie zaparc. Dostępne doniesienia, to w większości prace eksperymentalne, lub obserwacje kliniczne dotyczące populacji osób dorosłych.

Głównym celem przedstawionej mi do oceny dysertacji jest poszukiwanie czynników osobniczych, które decydują o występowaniu zaparc u dzieci. Autor ocenił udział wybranych enterohormonów (ghreliny i obestatyny) oraz odpowiednich dla nich receptorów (GHS-R, GPR39) w patogenezie przewlekłej czynnościowej choroby zaparciowej u dzieci

Autor określił również cele szczegółowe. Które podzielił na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Cele pierwszorzędowe to:

1. zbadanie wpływu ghreliny na motorykę przewodu pokarmowego u dzieci,
2. zbadanie wpływu obestatyny na motorykę przewodu pokarmowego u dzieci,
3. ustalenie wzajemnych zależności pomiędzy ghreliną a obestatiną i ich wpływem na motorykę przewodu pokarmowego,
4. ustalenie udziału receptora metabotropowego 7 dla glutaminianu w regulowaniu motoryki przewodu pokarmowego.

Cele drugorzędowe to:

Wyodrębnienie postaci czynnościowego zaparcia stolca u dzieci z wydłużeniem pasażu jelita grubego, postać retencyjną i postać mieszaną.

**UWAGA: W mojej opinii cel drugorzędny nie jest precyzyjnie sformułowany. Jak rozumiem autor badał wpływ wybranych enterohormonów na poszczególne postaci zaparcia? Można to prześledzić w wynikach i odleźć we wniosku nr 5. Proszę o uściślenie.**

Przedstawiona mi do recenzji praca posiada klasyczny układ. Obejmuje 101 stron wydruku elektronicznego, podzielonych na rozdziały i podrozdziały, w tym 10 rycin i 5 tabel. Autor załączył również kopię zgody właściwej komisji etycznej na przeprowadzenie badań.

Pracę poprzedza dokładnie przedstawiony spis treści. Odszukanie poszczególnych rozdziałów i podrozdziałów nie stanowi zatem większego problemu.

Zapoznanie się z pracą ułatwia również zamieszczony, w części początkowej pracy, wykaz tabel i rycin, oraz użytych w pracy skrótów. Syntetycznie przedstawione streszczenia, na 4 stronach, w języku polskim oraz na 4 stronach, w języku angielskim, umożliwiają zapoznanie się z zasadniczymi elementami dysertacji.

Piśmiennictwo obejmuje 143, w zdecydowanej większości najnowszych, także w zdecydowanej większości anglojęzycznych, w sposób odpowiedni cytowanych, pozycji. **Niektóre pozycje piśmiennictwa wydają się jednak być bardzo przestarzałe, szczególnie te pochodzące z lat 1989 (21), 1988 (25), 1976 (31), 1969 (43), 1986 (47), 1977 (81), 1996 (100). Rozumiem jednak, że ich wartość autor dostrzega w fakcie, że są to prace oryginalne, poświęcone patofizjologii defekacji lub oparte na danych pochodzących od stosunkowo dużej liczby chorych.**

We wstępie, obejmującym 24 strony, podzielonym na podrozdziały, autor przedstawia dane dotyczące epidemiologii choroby zaparciowej u dzieci w Polsce i na świecie. Wiele uwagi poświęca mechanizmowi defekacji. Szczegółowo omawia rolę enterohormonów: ghreliny, obestatyny i glutaminianu. Rozdział ten, wsparty nowoczesnym, odpowiednio dobranym, piśmiennictwem stanowi bardzo dobre wprowadzenie w tematykę podjętych badań. Stanowi również przekonujący dowód, iż autor rozprawy jest dobrze przygotowany do podjętych badań.

Materiał i Metody.

**Uwaga: Badanie dotyczy dzieci, zatem właściwsze byłoby sformułowanie: „Grupa badana i metody”.**

Badanie miało charakter prospektywny i objęło wstępnie populację 255 dzieci w wieku od czterech do siedemnastu lat. W tej grupie 168 chorych to osoby z zaparciami oraz objawami towarzyszącymi (ból brzucha, bolesna defekacja, krwawienie z odbytu, wzdęcia). A 87 dzieci to chorzy z objawami przewlekłych, silnych bólów brzucha bez zaparć i cech choroby organicznej, zakwalifikowanych do grupy kontrolnej.

**Uwaga: Obie grupy różni jedynie obecność lub brak zaparć. W opinii recenzenta „idealną” grupę kontrolną stanowiłyby dzieci zdrowe, u których można by oznaczyć stężenia enterohormonów. Dzieci z grupy kontrolnej nie powinny prezentować tych samych objawów co chorzy z grupy badanej. Rozumiem, jednak, że taki dobór grupy kontrolnej był**

podyktowany dodatkowymi inwazyjnymi badaniami endoskopowymi wykonanymi u wszystkich dzieci. Proszę Doktoranta o komentarz jaki wpływ na uzyskane wyniki może powodować powyższy dobór grupy kontrolnej.

Ponieważ z obu grup wykluczono 90 chorych, ostatecznie do badania zakwalifikowano 150 chorych (114 dzieci z zaparciami i 36 dzieci w grupie kontrolnej). Metody badawcze zostały szczegółowo i poprawnie opisane.

Wyniki:

W rozdziale wyniki, w opisie grupy, brakuje mi analizy porównawczej z określeniem istotności statystycznej -p. Chorzy z grupy badanej i kontrolnej powinni być podobni pod względem wieku, rozkładu płci, masy ciała i wskaźnika BMI oraz zaawansowania pokwitania.

Zwraca uwagę różnica dotycząca wieku chorych z grupy badanej i kontrolnej. Dzieci z grupy badanej są młodsze o średnio 2 lata i lżejsze o około 8 kg. Może mieć to istotny wpływ na stężenia ghreliny i obestatyny. Oba te enterohormony, szczególnie ghrelina są bezpośrednio związane z kontrolą równowagi energetycznej i zależą od stanu odżywienia.

Proszę Autora dysertacji o komentarz co do doboru grupy kontrolnej.

Ryciny 2-6 zawierają dane dotyczącą stężeń enterohormonów w osoczu jak również ekspresji badanych dla nich receptorów w obu grupach. Rycina 6 obrazuje porównanie średnicy bańki odbytnicy w obu grupach. Autor podaje statystycznie większy rozmiar bańki odbytnicy u dzieci z zaparciami. Wynik ten zapewne miałby większą moc statystyczną, gdyby masa ciała i wiek dzieci w obu grupach był podobny.

Bardzo ciekawe badania Doktoranta dotyczą analizy związków pomiędzy stężeniami enterohormonów a czasem pasażu jelitowego. Udowodnił on istnienie negatywnej korelacji pomiędzy stężeniem ghreliny a czasem pasażu jelitowego w grupie dzieci z zaparciami. Autor nie obserwował istotnie statystycznej różnicy w medianach wartości stężeń obestatyny pomiędzy grupami. **Wydaje się, że może to być następstwem różnic pomiędzy wiekiem i masą ciała w grupie badanej i kontrolnej.** Autor opisał korelację pomiędzy stężeniem obestatyny w surowicy a czasem pasażu jelitowego u dzieci z zaparciami. Obestatyna hamuje pasaż jelitowy.

Na szczególną uwagę zasługuje ocena ekspresji mRNA receptora dla ghreliny w biopsjach pobranych z odbytnicy dzieci z zaparciem w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotnie statystycznie obniżona ekspresja genu receptora metabotropowego 7 w błonie śluzowej odbytnicy u dzieci z chorobą zaparciową wskazuje na ważną rolę tego receptora w regulacji motoryki przewodu pokarmowego.

Mierzone dane Autor opracował przy użyciu nowoczesnych, właściwie dobranych, metod analizy statystycznej.

Uzyskane wyniki Autor konfrontuje ze spostrzeżeniami innych badaczy. Porównanie to jednoznacznie wskazuje, iż doktorant nie tylko posiada znakomitą znajomość piśmiennictwa przedmiotu, ale potrafi także krytycznie odnieść się do wyników własnych badań.

Wnioski końcowe są słuszne i w sposób syntetyczny podsumowują uzyskane wyniki. Odpowiadają też założonym celom badania.

W dyskusji Autor słusznie podkreśla, że jego badania są nowatorskie. Dobrym uzupełnieniem dyskusji byłaby próba omówienia ograniczeń dysertacji dostrzeżonych przez samego autora.

Poczynione przeze mnie uwagi, dotyczące doboru chorych w grupie kontrolnej nie umniejszają wartości pracy. Doktorant wykazał dużą wiedzę, w tym obszernym, nowocześnie ujętym i przejrzystym przedstawionym opracowaniu. Praca jest napisana poprawną polszczyzną i zawiera jedynie pojedyncze błędy literowe. Na uznanie zasługuje sposób prezentacji danych i szata graficzna dysertacji.

**Reasumując uważam, że oceniana przeze mnie praca, lek. Michała Kolejwy, pt. "Udział ghreliny, obestatyny i kwasu glutaminowego oraz właściwych im receptorów w patogenezie choroby zaparciowej u dzieci" spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. Z 2017 r., poz 1789). W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Michała Kolejwy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Szczecin 13.12.2023

dr hab. n. med. **Elżbieta Patrzeko**  
specjalista chorób wewnętrznych,  
endokrynolog i diabetolog  
87 68 11