

Akceptuję  


Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec

Szczecin 2023-05-15

Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie

Broniewskiego 26

71 - 460 Szczecin

### Ocena rozprawy doktorskiej mgr Marleny Janoskiej-Jaździk

#### „Biochemiczne, psychologiczne i socjodemograficzne markery depresji lekoopornej”

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Aktualnie, według WHO, na świecie choruje około 350 milionów osób. Około 1/3 pacjentów spełnia kryteria depresji lekoopornej. Szczyt zachorowania na depresję przypada na 30-40 r. ż. Ryzyko zachorowania w ciągu roku wynosi 6-12%. Nawrót choroby wystąpi u ok. 50-60% osób po pierwszym epizodzie. Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni. W wieku podeszłym rozpoznanie depresji dotyczy dwukrotnie większej liczby pacjentów w porównaniu z grupą młodych dorosłych. Depresja może być uważana za chorobę śmiertelną, ponieważ w jej przebiegu 20-25% pacjentów umiera w wyniku samobójstwa.

Dysertacja zawarta jest na 193 stronach. Po wykazie rycin, tabel i wykresów (odpowiednio w ilości 20, 51, 77), wykazie stosowanych skrótów, streszczeniu w języku polskim i angielskim następują kolejno *Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Opinia Komisji Bioetycznej oraz Załączniki*.

Na wstępie Autorka opisała definicję i epidemiologię depresji. Następnie przedstawiła zagadnienia depresji lekoopornej (definicja, terminologia związana z odpowiedzią na leczenie, czynniki ryzyka lekooporności, strategie leczenia), znaczenie czynników socjodemograficznych dla występowania depresji, psychologiczne uwarunkowania depresji (psuchodynamiczna koncepcja depresji, podłoże neuropsychoanalityczne, koncepcje behawioralne, poznawcze), oraz patomechanizm depresji – zmienne biologiczne (znaczenie monoamin, neuroplastyczność, układ glutaminergiczny, aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zmiany strukturalne w OUN, czynniki genetyczne, szlak kinureninowy, metabolity szlaku

kinureninowego, terapia zapalana w depresji, stres oksydacyjny, enzymy zapalne, hipoteza neurotroficzna oraz model neurorozwojowej teorii depresji) .

Piśmiennictwo zawiera 165 polskich i zagranicznych pozycji, zostało dobrane prawidłowo, ze znajomością prezentowanego zagadnienia.

Celem niniejszej pracy jest:

1. Analiza wzajemnych związków procesów zapalnych, metabolitów szlaku kinureninowego, markerów stresu oksydacyjnego oraz psychologicznych i socjodemograficznych aspektów w dużym epizodzie depresji oraz w depresji lekoopornej.
2. Wyodrębnienie biochemicznych i klinicznych czynników lekooporności.
3. Określenie wartości prognostycznej metabolitów szlaku kinureninowego w wystąpieniu depresji lekoopornej.

W badaniu zostały postawione następujące hipotezy badawcze:

1. Osoby z depresją lekooporną będą wykazywały znaczne nasilenie zaburzeń w szlaku kinureninowym, wysoki poziom czynników zapalnych oraz podwyższone markery stresu oksydacyjnego.
2. Pomiar stężenia kinureninowych metabolitów tryptofanu w surowicy, w połączeniu z oceną profilu czynników zapalnych oraz markerów stresu oksydacyjnego, będzie miał wartość predykcyjną w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie.
3. Poziom metabolitów kwasu kinureninowego oraz czynników zapalnych będzie miał związek ze specyficznymi objawami depresyjnymi w obu grupach pacjentów.
4. Dysregulacja w szlaku kinureninowym oraz podwyższone markery zapalenia i stresu oksydacyjnego będą korelowały z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych oraz występowaniem myśli i zachowań samobójczych u osób z depresją lekooporną.
5. Pacjenci z depresją oraz depresją lekooporną będą się różnili od osób zdrowych w zakresie badanych parametrów.

Osobami badanymi byli pacjenci Oddziałów Psychiatrycznych oraz Poradni Zdrowia Psychicznego Mazowieckiego Specjalistycznego Centrum Zdrowia im. Prof. Jana Mazurkiewicza. Do badania włączono 37 pacjentów, w wieku 23-72 lat, z rozpoznaniem epizodu depresyjnego lub depresji nawracającej. Pacjenci zostali przydzieleni do dwóch grup w zależności od dotychczasowej odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Grupa pierwsza obejmowała pacjentów, u których nie stwierdzono lekooporności (n=18). W grupie drugiej byli pacjenci z depresją lekooporną (n=19). Grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych w wieku 23-62 lata. Stan kliniczny pacjentów był oceniany za pomocą skali samooceny Becka, CGI-S, Kwestionariusza do Pomiaru Depresji, skali Samooceny Rosenberga SES, testu MoCA. Zebrano dane socjodemograficzne.

Badania laboratoryjne obejmowały ocenę parametrów biochemicznych z surowicy krwi żyłnej pod kątem: interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6), katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GPx), glutationu zredukowanego (GSH), całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAC), całkowitego statusu oksydacyjnego (TOS), indeksu stresu oksydacyjnego (OSI), zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPP), końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (AGE), dialdehydu malonowego (MDA), dityrozyny (DITYR), kinureniny (KYN), N-formylokinureniny (N-formKYN), tryptofanu (Trp), tlenku azotu (NO), nadtlenoazotynu (ONOO<sup>-</sup>), 3-nitrotyrozyny (3-NT) oraz neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF).

Osoby biorące udział w badaniu poinformowano o celach badania, sposobie jego realizacji, dobrowolności udziału, ryzyku związanym z badaniem oraz możliwości odstąpienia od udziału w badaniu na każdym jego etapie, bez żadnych konsekwencji. Pacjenci wyrazili świadomą zgodę na wykorzystanie zanonimizowanych danych.

Uzyskano zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o numerze KB/48/2019.

Analizę statystyczną przeprowadzono, wykorzystując programy komputerowe Statistica Zestaw Plus Wersja 3.0.67, Excel Office Home & Business 2021 oraz oprogramowanie StatXact-12 2019.

Doktorantka sformułowała następujące wnioski płynące z wyników jej badań:

1. W patogenezie depresji istotną rolę odgrywają stres oksydacyjny oraz zaburzenia w szlaku kinureninowym. Znaczenie mają zwłaszcza zmiany w stężeniach: katalazy, glutationu, dityrozyny, AOPP, AGE, tlenku azotu, kinureniny, tryptofanu oraz N-formylkinureniny.
2. Dysregulacja w szlaku kinureninowym w istotny sposób wpływa na rozwój depresji lekoopornej.
3. N-formylkinurenina oraz tryptofan mają wartość predykcyjną w rozpoznawaniu depresji lekoopornej. Wzrost wartości N-formylkinureniny lub tryptofanu zwiększa szansę wystąpienia lekooporności.
4. Stosowanie pomiaru parametrów stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego nie jest pomocne w różnicowaniu pacjentów z lekoopornością od osób reagujących na leczenie przeciwdepresyjne.
5. W depresji lekoopornej konieczna jest intensyfikacja leczenia oraz częste monitorowanie pacjenta, ponieważ lekooporność wiąże się z większym nasileniem objawów.
6. W trakcie leczenia osób z depresją lekooporną należy zwrócić szczególną uwagę na obecność deficytów poznawczych oraz myśli samobójczych. W terapii warto zająć się poczuciem winy, lękiem oraz izolacją, które są częstsze w grupie osób z depresją lekooporną w porównaniu z innymi chorymi z depresją.
7. Na rozwój lekooporności nie wpływają czynniki socjodemograficzne.
8. Konieczne są dalsze badania nad przyczyną nasilenia konkretnych objawów w depresji. Dysregulacja w szlaku kinureninowym wpływa na lekooporność, nie powoduje jednak bezpośredniego nasilenia objawów depresyjnych.

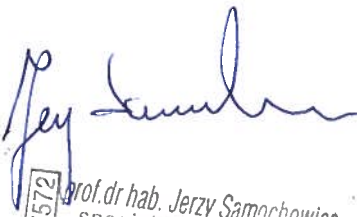
Do pracy nie mam większych uwag merytorycznych: napisana jest poprawną polszczyzną, tekst sformułowany jest jasno.

Praca spełnia kryteria rozprawy doktorskiej, stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego przez Doktorantkę.

Doktorantka w swojej aktywności naukowej była trzykrotnie współautorem artykułów, w czasopismach z listy filadelfijskiej.

Zatem w końcowej ocenie stwierdzam, iż praca doktorska **mgr Marleny Janoskiej-Jaździk** „**Biochemiczne, psychologiczne i socjodemograficzne markery depresji lekoopornej**” w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r.. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.) i spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

Wniosuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie **mgr Marleny Janoskiej-Jaździk** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



6567572 prof. dr hab. Jerzy Samochowiec  
specjalista psychiatra  
certyfikowany psychoterapeuta PTP  
nr 475

