

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarz stomatolog Anny Krahel  
„Biomarkery śliny odpowiedzi immunologicznej i stresowej u dzieci”**

Ślina ludzka jest materiałem biologicznym coraz częściej wykorzystywanym w diagnostyce zarówno chorób jamy ustnej jak też chorób układowych. Wartością diagnostyczną tego płynu ustrojowego jest jego nieinwazyjne, bezbolesne i bezstresowe pobranie zwłaszcza w przypadku dzieci. W obecnej sytuacji socjoekonomicznej obserwuje się coraz więcej młodzieży z problemami psychicznymi również dzieci w wieku od 6-12 lat. Obecność w ślinie neurobiomarkerów stresu psychicznego stanowi dużą wartość poznawczą w zaburzeniach układu nerwowego. Należą do nich kortyzol, estradiol, testosteron, progesteron, amylaza ślinowa, immunoglobuliny A,E,G i M. Powyższe możliwości badawcze doktorantka Anna Krahel wykorzystwała w swoich badaniach u dzieci zdrowych i z chorobą ADHD to jest zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska została zrealizowana tak zwanym „nowym trybem” to znaczy na podstawie spójnych tematycznie opublikowanych artykułów naukowych o wysokim Indeksie Impact Factor w latach 2021 i 2022. Doktorantka złożyła pracę doktorską w formie manuskryptu zawierającego 4 opublikowane prace, których łączny IF wynosi 14,81 i 420 punktów według Ministerstwa Edukacji i Nauki. W 3 publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem a w jednej drugim. Pragnę podkreślić że udział doktorantki w załączonych artykułach polegał na zaplanowaniu, przeprowadzeniu badań, analizie zebranych danych i napisaniu prac będących podstawą rozliczenia rozprawy doktorskiej.

Układ rozprawy jest typowy dla tego typu manuskryptu. Rozpoczyna go wykaz najważniejszych skrótów, jednak sugerowałabym umieszczenie w nim wszystkich użytych w pracy.

We wstępie doktorantka omówiła znaczenie śliny jako materiału biologicznego do diagnostyki wielu chorób w tym chorób jamy ustnej i zaburzeń układu nerwowego. Wstęp zawiera również omówienie wpływu stresu na rozwój człowieka. Następnie przedstawiła charakterystykę jednostki chorobowej zaburzeń nerwowych określanych mianem ADHD. Wstęp kończy omówienie wybranych do badań własnych parametrów śliny związanych z odpowiedzią immunologiczną i stresową.

Celem głównym pracy doktorskiej lek. stom. Anny Krahel była identyfikacja wybranych składników śliny jako biomarkerów odzwierciedlających odpowiedź



immunologiczną i stresową organizmu u dzieci zdrowych oraz dzieci z diagnozą ADHD, z wykorzystaniem nieinwazyjnych testów immunoenzymatycznych. Doktorantka wymieniła również cele pomocnicze i postawione przez siebie hipotezy.

W rozdziale materiał i metody należy podkreślić trafny i przemyślany dobór pacjentów. Zastosowano właściwą metodę pobierania śliny u dzieci zwłaszcza, że warunki pobierania śliny są kluczowe dla uzyskania wiarygodnych wyników badań. Metodykę uzupełniłabym o czas jaki dzielił przeniesienie próbki śliny z temperatury  $-20^{\circ}\text{C}$  do  $-80^{\circ}\text{C}$  i czy dotyczyło to każdej grupy badanej.

W swoich badaniach doktorantka użyła 6 parametrów tj: parametrów stresu: opiorfyny (OP); kortyzolu; amylazy ślinowej (sAA) oraz markerów odpowiedzi immunologicznej na stres: poziomu immunoglobuliny IgA, IgM i IgG. Ich poziom w ślinie badano przy pomocy gotowych zestawów diagnostycznych.

Dalsza część manuskryptu to komentarz do dołączonych w treści rozprawy 4 publikacji. Rozpoczyna go opis różnic w składzie śliny w zależności od rodzaju gruczołów ślinowych i bodźców pobudzających wydzielanie śliny. Doktorantka dokładnie przedstawia mechanizmy wydzielania śliny kontrolowane przez autonomiczny układ nerwowy, układ hormonalny i naczyniowy.

W wynikach badań doktorantka wskazuje istotne wartości badanych parametrów śliny u dzieci zdrowych w zależności od wieku i płci. Szczególnie dotyczy to stężenia IgA i ślinowej amylazy. Otrzymane wyniki przedstawione w pracy wykazały, że poziom tych badanych parametrów w ślinie u dzieci z ADHD był istotnie wyższy niż u dzieci w grupie kontrolnej. Dlatego też doktorantka podkreśla przydatność śliny do nieinwazyjnego monitorowania zaburzeń u dzieci z ADHD. Na uwagę zasługuje istotna korelacja między poziomem kortyzolu a BMI w ocenie zdrowia badanych dzieci.

Otrzymane wyniki zweryfikowano przy użyciu właściwych metod analizy statystycznej.

W dyskusji doktorantka umiejętnie porównuje swoje wyniki badań z wynikami innych autorów.

Praca zakończona jest 5 wnioskami, które stanowią odpowiedź na postawiane przez doktorantkę cele. Za szczególnie wartościowy uważam wniosek II, III i IV, który podkreśla istotność użycia biomarkerów: amylazy ślinowej, IgA, i IgM w monitorowaniu zdrowia dzieci z ADHD. Pozostałe wnioski mogłoby zawierać podsumowanie wyników badań.

Manuskrypt kończą streszczenia w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów i zgoda komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań. Brakuje jedynie spisu tabel i rycin.

Strona edytorska manuskryptu jest bardzo staranna. W spisie piśmiennictwa z ostatnich 10 lat w większości anglojęzycznym nie dopatryłam się większych uchybień. Sugerowałabym jednak ujednolicenie zapisu cytowanych czasopism raczej w formie skrótowej.

Na koniec mojej recenzji pragnę podkreślić, że wymienione powyżej uwagi nie umniejszają wartości pracy a wynikają z obowiązku recenzenta..

Oceniając pracę pozytywnie przedkładam wysokiej Kapitulie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wniosek, o dopuszczenie lekarz stomatolog Anny Krahel, do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Stwierdzam, że praca doktorantki w pełni odpowiada stawianym warunkom dla tego rodzaju pracy w 'nowym trybie'. Podsumowując stwierdzam że:

- rozliczenie pracy jest na podstawie spójnych tematycznie 4 publikacji w tym 2 oryginalnych, łącznie o wysokim IF 14,81
- rozprawa realizuje postawione przez doktorantkę cele badawcze
- stanowi oryginalne rozwiązanie tematu badań
- przedstawia aktualną wiedzę w zakresie badanych parametrów i potwierdza umiejętność dyskusji z wynikami innych autorów
- wykazuje duży potencjał praktyczny i może być punktem wyjścia do dalszych badań naukowych.

Z poważaniem dr hab. n. med. Ewa Dąbrowska

*Ewa Dąbrowska*  
Dr hab. n. med. Ewa Dąbrowska  
KATEDRA STOMATOLOGII ZINTEGROWANEJ  
SAMODZIELNEJ PRACOWNI  
KIEROWNIK  
SAMODZIELNEJ PRACOWNI  
GEROSTOMATOLOGII  
KATEDRA STOMATOLOGII ZINTEGROWANEJ  
Dr hab. n. med. Ewa Dąbrowska