

Warszawa, 11.10.2023r.



Michał Karliński, dr hab. n. med.

Instytut Psychiatrii i Neurologii

II Klinika Neurologiczna

Ul. Sobieskiego 9 , 02-957 Warszawa

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Marii Konarskiej-Król
pt.: „Chemokiny i ich receptory w blaszkach miażdżycowych z tętnic szyjnych oraz we
krwi chorych zagrożonych udarem niedokrwiennym mózgu”**

Problem badawczy

Udar mózgu jest jedną z wiodących przyczyn zgonu i niepełności. Na przestrzeni trzech dekad dwukrotnie zrewolucjonizowane zostało leczenie ostrej fazy udaru niedokrwiennego stanowiącego około 80% wszystkich udarów mózgu. Znaczący postęp dokonał się również w prewencji pierwotnej i prewencji wtórnej. W sposób szczególny postęp ten odnosi się do leczenia miażdżycy tętnic domózgowych, zarówno farmakologicznego jak i zabiegowego. Endarterektomia tętnic szyjnych wewnętrznych oraz angioplastyka z implantacją stentu stały się standardem leczenia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów.

Lepsze poznanie roli cytokin w patogenezie miażdżycy, jej progresji i związku z niestabilnością blaszek może ułatwić stratyfikację ryzyka naczyniowego istotną z punktu widzenia interwencji dostępnych w ramach prewencji pierwotnej udary niedokrwiennego mózgu. W tym kontekście przedmiot pracy badawczych podjętych przez Kandydatkę należy uznać za wartościowy poznawczo i potencjalnie istotny klinicznie.

Strona formalna rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa została zrealizowana w Klinice Neurologii i Udarów Mózgu Katedry Chorób Układu Nerwowego Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński, a promotorem pomocniczym dr n. biol. Piotr Szpakowski.

Rozprawa ma typowy układ i zawiera wszystkie wymagane części. Liczy 100 stron, jest podzielona na 10 części, zawiera 8 tabel, 22 ryciny, 158 pozycji piśmiennictwa. Właściwy tekst rozprawy poprzedzony jest informacją o zgodzie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Uchwała nr RNN/293/13/KB z dn. 16.04.2013r.; Uchwała nr KE/321/15 z dn. 17.03.2015r.) oraz wcześniejszym opublikowaniu części wyników (Konarska-Król M i wsp. Aktualności Neurologiczne 2022, 22: 123–129.).

Strona merytoryczna rozprawy

Wstęp został podzielony na dwa podrozdziały. W pierwszym, Kandydatka wszechstronnie omówiła zagadnienia ogólne związane z udarem niedokrwinnym mózgu, w tym epidemiologię, etiologię, czynniki ryzyka, patofizjologię powstawania blaszki miażdżycowej ze szczególnym uwzględnieniem tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz leczenie rewaskularyzacyjne. W drugim, opisuje budowę i rolę chemokin oraz receptorów chemokinowych w rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych. Wstęp jest napisany wyczerpująco i zawiera odniesienia do adekwatnego piśmiennictwa. Jego treść dowodzi umiejętności prowadzenia logicznego wywodu, świadczy o szerokiej wiedzy dotyczącej badanego obszaru oraz stanowi dobre uzasadnienie dla podjęcia badania będącego przedmiotem rozprawy. Brakuje nieco wydzielonego podsumowania rozdziału, które pozwoliło by na płynne przejście do sformułowania celu pracy. Wartościowe było by również odniesienie się do badania INTERSTROKE w kontekście czynników ryzyka udaru mózgu oraz wytycznych *European Stroke Organization* z 2021 roku odnoszących się do endarterektomi i angioplastyki tętnicy szyjnej wewnętrznej. Powyższe niedoskonałości nie umniejszają jednak w sposób istotny wartości tej części rozprawy.

Głównym celem pracy było potwierdzenie hipotezy, że proces zapalny związany z miażdżycą ma wpływ na stabilność blaszki miażdżycowej, a co za tym idzie na wystąpienie udaru niedokrwinnego mózgu. Cele szczegółowo nie zostały wydzielone w formie osobnych punktów, jednak można je dorozumieć z zawartego w tekście opisu.

Badanie ma charakter prospektywnej analizy 92 osób, w tym (i) 34 pacjentów leczonych operacyjnie z powodu objawowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej wynoszącego co najmniej 70%, (ii) 27 pacjentów leczonych operacyjnie z powodu bezobjawowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej wynoszącego co najmniej 70% oraz (iii) 31 pacjentów bez wywiadu udaru mózgu i zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną. Kryterium

objawowości było przebycie udaru niedokrwienego mózgu lub przemijających zaburzeń krążenia mózgowego w okresie 6 miesięcy poprzedzających zabieg.

W rozdziale odnoszącym się do materiału i metod Kandydatka starannie opisuje metody analityczne oraz proces pozyskiwania materiału biologicznego. Przyjęta metodyka jest adekwatna i nie budzi istotnych zastrzeżeń. Uwagę zwraca jednak brak zrównoważenia grup badanych i grupy kontrolnej pod względem wieku. Kandydatka dostrzega ten problem i objaśnia, że w toku analizy wykazano, że „większość zmiennych nie jest w istotny statystycznie sposób skorelowana z wiekiem, zatem nie było potrzeby dopasowania grupy kontrolnej pod względem wieku do dwóch pozostałych grup”. Jest to korzystne z punktu widzenia wiarygodności wyników. Jednak bardziej przemawiającym argumentem byłaby wiedza o braku takiego związku z wcześniejszych prac badawczych. Bardziej szczegółowa mogła być również część odnosząca się do zaplanowanej analizy statystycznej.

Rozdział opisujący wyniki zostały podzielony na trzy podrozdziały zawierające statystyki porównawcze odnoszące się do (i) poziomów chemokin CCL2, CCL3, CCL4 i CCL5 w osoczu, (ii) poziomów chemokin CCL2, CCL3, CCL4 i CCL5 w supernatantach z homogenatów z pozyskanych blaszek miażdżycowych oraz (iii) ekspresji receptorów CCR4 i CCR5 na monocytach oraz limfocytach krwi obwodowej. Wyniki opisane są w sposób satysfakcjonujący tekstem, który uzupełniają tabele oraz ryciny. W przypadku kolejnej publikacji dla większej przejrzystości sugerowałbym posłużenie się tabelą zbiorczą zawierającą zarówno średnie z odchyleniami standardowymi (zapisane w tekście rozprawy) jak i mediany z kwartylami oraz zakresami (przedstawione na wykresach). Można zauważyć omyłkowe umieszczenie Ryciny 2 również jako Ryciny 4 oraz niezgodność zawartego w tekście opisu zależności między ekspresją receptorów CCR4 i CCR5 a Ryciną 18, zapewne wskutek pomyłki redakcyjnej.

W części dotyczącej dyskusji Kandydatka na 15 stronach w sposób wyczerpujący i krytyczny odnosi się do uzyskanych wyników. Zestawia je z historycznym i aktualnym piśmiennictwem oraz umiejętnie interpretuje. Jako główne ograniczenie metody słusznie identyfikuje stosunkowo małą liczebność porównywanych grup. Ma to znaczenie zwłaszcza w odniesieniu analizy ekspresji receptorów CCR4 i CCR5 na monocytach krwi obwodowej, gdzie zaobserwowane zostały interesujące różnice pomiędzy pacjentami ze stabilną i niestabilną blaszką miażdżycową.

Wnioski w liczbie pięciu sformułowane są w sposób poprawny i precyzyjny, odpowiadając na postawione na wstępie cele. Poprzedza je przejrzyste podsumowanie wyników.

Podsumowując, całość pracy Kandydatki oceniam pozytywnie. Temat jest interesujący poznawczo, zastosowana metodyka poprawna, prezentacja wyników przejrzysta, dyskusja wyczerpująca, a wyciągnięte wnioski uzasadnione i dające podstawy do dalszych prac badawczych w tym obszarze. Zidentyfikowane w niniejszej recenzji niedoskonałości nie umniejszają w sposób istotny wartości pracy.

Konkluzja recenzji

Stwierdzam, że rozprawa lekarz Marii Konarskiej-Król pt.: „Chemokiny i ich receptory w blaszkach miażdżycowych z tętnic szyjnych oraz we krwi chorych zagrożonych udarem niedokrwiennym mózgu” spełnia warunki określone w art. 13 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 późniejszymi zmianami). Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Część wyników została opublikowana w recenzowanym czasopiśmie neurologicznym (Konarska-Król M i wsp. Aktualności Neurologiczne 2022, 22: 123–129.).

Wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Marii Konarskiej-Król do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Michał Karliński