

Klinika Neurologii w Sandomierzu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego w Kielcach

Sandomierz 18.09.2023 r.

Recenzja pracy doktorskiej lekarz medycyny Marii Konarskiej-Król
zatytułowanej „Chemokiny i ich receptory w blaszkach miażdżycowych z tętnic
szyjnych oraz we krwi chorych zagrożonych udarem niedokrwiennym mózgu”.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lekarz medycyny
Marii Konarskiej-Król pt. „Chemokiny i ich receptory w blaszkach
miażdżycowych z tętnic szyjnych oraz we krwi chorych zagrożonych udarem
niedokrwiennym mózgu” Autorka postawiła potwierdzić hipotezę, że proces
zapalny związany z miażdżycą ma wpływ na stabilność blaszki miażdżycowej
w tętnicach szyjnych, a co za tym idzie na wystąpienie udaru niedokrwiennego
mózgu.

Udar mózgu jest klasyfikowany na drugim miejscu jako przyczyna
zgonów na świecie i na pierwszym miejscu jako przyczyna trwałej
niesprawności. W około 85% przypadków mamy do czynienia z udarem
niedokrwiennym mózgu (UNM), którego patofizjologia jest złożona, a jedną
z częstych przyczyn udaru jest miażdżycza tętnic szyjnych. Miażdżycowe
zwężenie tętnicy szyjnej może doprowadzić do wystąpienia UNM
w mechanizmie zatorowym i hemodynamicznym. W tworzeniu blaszki
miażdżycowej biorą udział komórki krwi, komórki mięśni gładkich oraz
śródbłónka naczyń. W wyniku aktywacji i późniejszej ich dysfunkcji dochodzi
do gromadzenia się zmienionej frakcji LDL cholesterolu i uwolnienia szeregu
chemokin, heterogennych białek zasadowych o małej masie cząsteczkowej
zaliczanych do cytokin. Doktorantkę zainteresowała rola chemokin
prozapalnych w procesie stabilizacji blaszek miażdżycowych w tętnicach
szyjnych i tą tezę postanowiła potwierdzić poprzez badanie poziomu wybranych

chemokin w blaszkach miażdżycowych pobranych podczas zabiegu endarterektomii wykonanego z powodu krytycznego objawowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej, w osoczu krwi obwodowej oraz poprzez ocenę ekspresji receptorów chemokinowych w izolowanych techniką cytometrii przepływowej leukocytach i monocytach.

Wybór tematu pracy przez Doktorantkę uważam za trafny. Postawione cele badania oraz przyjęte metody badawcze świadczą o umiejętności planowania badań naukowych.

Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały: wstęp, cel badania, uczestnicy badania, materiał i metody badań z metodami analiz statystycznych, wyniki, dyskusja, podsumowanie i wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis rycin i tabel i rycin. Na początku rozprawy Autorka zamieściła wykaz stosowanych skrótów.

Rozprawa liczy 100 stron, zawiera 22 ryciny oraz 8 tabel. W pracy znajdują się odniesienia do 160 pozycji piśmiennictwa. Dobór piśmiennictwa uważam za prawidłowy i niebudzący zastrzeżeń.

We wstępie Doktorantka omówiła definicję, ogólną charakterystykę oraz czynniki ryzyka UNM. Następnie Autorka omówiła proces tworzenia się blaszek miażdżycowych ze szczególnym uwzględnieniem tętnic szyjnych, ich rolę w patogenezie udaru oraz metody leczenia profilaktycznego ze szczególnych uwzględnieniem endarterektomii. W dalszej części wstępu Doktorantka dokładnie omówiła rolę chemokin i ich receptorów w patogenezie miażdżycy tętnic szyjnych.

Rozdział drugi zawiera jasno sformułowany cel pracy tj. potwierdzenie hipotezy, że proces zapalny związany z miażdżycą ma wpływ na stabilność blaszki miażdżycowej i wystąpienie udaru mózgu.

W rozdziale trzecim omówiono uczestników badania. W badaniu wzięło udział 92 pacjentów, z czego w grupach badanych było 61 osób poddanych endarterektomii, a w grupie kontrolnej 31. Grupę pacjentów leczonych operacyjnie Doktorantka podzieliła na dwie podgrupy, tj. pacjentów po przebyciu przemijających lub dokonanych incydentów mózgowych bądź zaniewiedzenia jednoocznego, u których zabieg był wykonany w profilaktyce wtórnej oraz pacjentów, u których zabieg był wykonany w profilaktyce pierwotnej. Zabiegi operacyjne zostały przeprowadzone w Oddziale Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Onkologicznej WSS im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, natomiast grupę kontrolną stanowili pacjenci diagnozowani i leczeni z powodu innych chorób neurologicznych w Klinice Neurologii i Udaru Mózgu USK im. WAM w Łodzi.

W rozdziale czwartym Doktorantka bardzo dokładnie omówiła materiały wykorzystane w badaniu: użyte przeciwciała, testy immunoenzymatyczne do oznaczenia chemokin, bufony i roztwory, odczynniki chemiczne, sprzęt laboratoryjny, materiały plastikowe i oprogramowanie komputerowe oraz metody pobierania krwi, izolacji osocza, pozyskiwania blaszek miażdżycowych, homogenizacji tkanek, badania poziomu wybranych chemokin metodą ELISA, izolacji i znakowania komórek krwi obwodowej, a także zastosowane w badaniu metody analizy statystycznej.

Rozdział piąty zawiera opis rezultatów przeprowadzonych badań i został podzielony na podrozdziały:

1. Chemokiny w osoczu
2. Chemokiny w blaszkach miażdżycowych
3. Ekspresja receptorów chemokinowych na komórkach krwi: monocytach i limfocytach.

Wyniki zostały przedstawione w formie rycin, tabel oraz ich krótkich opisów. Wyniki Doktorantka przedstawiła z dużą starannością i dokładnością.

W rozdziale szóstym Doktorantka omówił uzyskane wyniki oraz porównała je z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Dyskusję Doktorantka podzieliła na części odnoszące się do roli poszczególnych chemokin CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 oraz receptorów CCR4 i CCR5 w procesie miażdżycy tętnic szyjnych. Doktorantka wykazała - między innymi - że u pacjentów z miażdżycą tętnic szyjnych (ze zwężeniem powyżej 70%, z udarem niedokrwiennym mózgu lub bez) stwierdzono istotny statystycznie wyższy poziom chemokin CCL4 i CCL5 w osoczu krwi w porównaniu do osób zdrowych; u pacjentów z miażdżycą objawową (stenozą powyżej 70%, z udarem niedokrwiennym mózgu) stwierdzono istotnie niższy poziom chemokin CCL2 i CCL3 w osoczu krwi niż w grupie osób z miażdżycą bezobjawową; wytwarzanie chemokin CCL2, CCL3 i CCL4 w blaszkach niestabilnych było istotnie wyższe niż w blaszkach stabilnych; u pacjentów z blaszkami niestabilnymi obserwowano mniejszą populację monocytów CCR4+CCR5- w porównaniu do chorych z blaszkami stabilnymi; w krwi chorych z miażdżycą objawową i bezobjawową stwierdzono mniejsze populacje limfocytów CCR5+CCR4- i CCR4+CCR5+ a większą populację limfocytów CCR4+CCR5- w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Powyżej opisane wyniki badania Autorka podsumowała w rozdziale siódmym „podsumowanie i wnioski”. Wnioski, w pełni odpowiadają celom pracy.

Doktorantka podeszła krytycznie do uzyskanych wyników, co sformułowała w ostatnim wniosku, w którym stwierdziła, że aby potwierdzić uzyskane przez nią obserwacje konieczne jest przeprowadzenia dalszych badań na większej populacji pacjentów.

Oceniając przedstawioną mi pracę doktorską mam uwagę odnoszącą się do trzeciego wniosku „Wzrost wytwarzania chemokin CCL2, CCL3 i CCL4 w blaszkach miażdżycowych tętnic szyjnych może być markerem ich niestabilności.” Uważam, że mówienie o markerze, który miałby pomóc w ocenie stabilności blaszki miażdżycowej, a który uzyskujemy z materiału pobranego

podczas operacji jest określeniem niezręcznym, co nie może mieć zastosowania w praktyce klinicznej. Mam jeszcze jedną drobną uwagę. Na stronie 9 Autorka umieściła nieprawidłowe polskie tłumaczenie American Heart Association (AHA) jako Amerykańskie Towarzystwo Neurologiczne pomimo, że w wykazie skrótów tłumaczenie jest poprawne. Uwagi te nie wpływają na moją wysoką oceną przedstawionej mi pracy.

Wnioski sformułowane przez Doktorantkę mają istotną wartość naukową i stanowią cenny wkład w wiedzę na temat roli chemokin i ich receptorów w blaszkach miażdżycowych i we krwi obwodowej u chorych zagrożonych udarem niedokrwinnym mózgu. Doktorantka zaprezentowała ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie tematyki poruszanej w rozprawie doktorskiej, wykazała umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej a rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Badania będące podstawą napisania rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Marię Konarską-Król były dobrze zaplanowane, a analizy statystyczne odpowiednio dobrane i wykonane. Autorka krytycznie omówiła wyniki oraz sformułowała wnioski o ważnych implikacjach praktycznych. Rozprawa spełnia warunki określone w artykule 187 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z powyższym przedkładam Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz medycyny Marii Konarskiej-Król do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



4285188
dr hab. n. med. PIOTR SOBOLEWSKI prof. UJK
specjalista neurolog
27-000 Sandomierz, ul. Mickiewicza 12
tel. 15 832 24 87