

Poznań, dnia 1 marca 2018

Dr hab. n. med. Bartłomiej Perek, prof. UM
Klinika Kardiochirurgii i Transplantologii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej magister farmacji Anny Siekierzyckiej pt. "Mechanizm dysfunkcji śródbłonka w patogenezie miażdżycy naczyń"

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani mgr farm. Anny Siekierzyckiej zatytułowana "**Mechanizm dysfunkcji śródbłonka w patogenezie miażdżycy naczyń**" dotyczy bardzo ważnego zagadnienie stanowiącego wyzwanie współczesnej medycyny. Ze względu na rozpowszechnienie miażdżycy, olbrzymie koszty nie tylko leczenia, ale także koszty społeczne wynikające z absencji w pracy, utraty więzi z osobami z najbliższego otoczenia zawodowego czy wreszcie związane z konieczności wypłaty świadczeń, dotychczas opublikowano tysiące prac w najlepszych czasopismach naukowych o najwyższym wskaźniku oddziaływania i z największą liczbą cytowań. Choć tak wiele napisano na temat miażdżycy naczyń, to do dzisiaj nie udało się w jednoznaczny sposób w pełni wyjaśnić patogeny miażdżycy, jak również udziału poszczególnych rodzajów komórek czy chemicznych przekazników międzykomórkowych. Każdy głos w dyskusji na temat jej patogeny należy cenić i traktować bardzo poważnie. Praca Doktorantki wpisuje się doskonale w cykl badań wzbogacających naszą wiedzę na temat udziału śródbłonka naczyniowego, przez niektórych uważanego za bardzo skomplikowany narząd ważący u człowieka nawet do 1,5 kg.

Praca mgr farmacji Anny Siekierzyckiej została zredagowana w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej. Liczy łącznie 95 stron maszynopisu, na które składają się spis treści, wykaz zastosowanych w pracy skrótów, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 129 pozycji aktualnego piśmiennictwa. Tekst pracy został wzbogacony o 10 tabel i 38 starannie wykonanych rycin, które bez wątplenia zwiększyły przejrzystość prezentowanych wyników.

Praca doktorska jest napisana przystępnie, choć dotyczy skomplikowanej materii, starannie i dbale pod względem językowym i edytorskim.

Jako recenzentowi, przysługuje mi także prawo do, a nawet obowiązek krytycznej weryfikacji rozprawy oraz zwrócenia uwagi na pojawiające się błędy edytorskie, merytoryczne i językowe. Wnikliwie analizując rozprawę jako całość z przyjemnością muszę przyznać, że doktorantka nie przysporzyła mi wiele pracy. Znalezione nieliczne błędy i niedociągnięcia w żadnej mierze nie umniejszają znaczącej wartości naukowej rozprawy doktorskiej.

We wstępie Doktorantka w sposób wyczerpujący opisała fizjologię śródbłonka a także dotychczasową wiedzę na temat jego patofizjologii w rozwoju blaszek miażdżycowych. Mam pewne wątpliwości do zamiennego stosowania pojęć krzepliwe/zakrzepowe. Obecnie wydaje się, że najwłaściwsze jest określanie czynników jako pro- lub przeciwzakrzepowych, gdyż mają one odpowiednio działanie promujące lub przeciwdziałające powstawaniu zakrzepów. W sposób naturalny będąc lekarzem-klinicystą ze szczególnym zaciekawieniem przeczytałem fragment dotyczący patofizjologii miażdżycy, rodzajów blaszek miażdżycowych i chorób sercowo-naczyniowych. W niefortunny sposób Doktorantka napisała we wstępie i powtórzyła również w dyskusji, że miażdżycy stanowi podłoże cukrzycy. Jest prawdą, że u osób z cukrzycą, szczególnie gdy trwa ona wiele miesięcy lub lat i dodatkowo jest źle kontrolowana, obserwuje się zmiany określane angiopatią. Jednak zmiany o charakterze zwyrodnienia miażdżycowego nie leżą u podłoża cukrzycy, a raczej są jej efektem. W mojej ocenie lepsze byłoby określenie, że miażdżycy tętnic leży u podstaw powikłań cukrzycy tj. mikro- i makroangiopatii, a nie samej choroby. Doktorantka przytaczając definicję oraz czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wymieniała wady wrodzone serca. Oczywiście w pełni się zgadzam, że należy zaliczyć je do tej grupy chorób, ale byłbym bardziej ostrożnym w odnoszeniu do nich podanych w kolejnych wersach czynników ryzyka.

Cel główny, jak i cele szczegółowe zostały sformułowane w sposób jasny i logiczny. Odpowiedzi na postawione cele znajdujemy w czytelnych wnioskach, które w pełni poparte zostały wynikami przeprowadzonych badań.

W rozdziale dotyczącym materiału i metod w kryteriach wyłączenia zawarto bardzo ogólnikowo choroby, które dyskwalifikowały z pobrania materiału. W tej części zabrakło bliższego zdefiniowania, na podstawie jakich badań Doktorantka oceniała istnienie niewyrównanej cukrzycy, niewyrównanego nadciśnienie tętniczego, czy niewydolności nerek. Ta uwaga wynika ze skażenia mojego myślenia naukowego przez uprawiany każdego dnia zawód lekarza. W podrozdziale dotyczącym analizy statystycznej zabrakło informacji, jaką wartość p Doktorantka uznała za istotną statystycznie. Poza tym drobnymi uwagami, rozbudowana metodologia świadczy o bardzo dużej dojrzałości naukowej Doktorantki i jest

potwierdzeniem ogromu pracy, jaką Doktorantka przygotowując dysertację musiała wykonać. Wszystkie zastosowane narzędzia badawcze były w pełni uzasadnione i pozwoliły na uzyskanie cennych wyników oraz wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Co więcej, niektóre z zastosowanych narzędzi badawczych są unikatowe w skali światowej, w tym możliwość ilościowego oznaczenia wydzielania rodników w miejscu ich powstawania.

W części poświęconej wynikom, Doktoranta na początku omawiania każdego oznaczenia czy pomiaru dokonuje podsumowania metody, jaką te wyniki uzyskiwano. Ten zabieg, choć może budzić pewne kontrowersje co do układu rozprawy naukowej, to z pewnością wpłynął na zwiększenie przejrzystości pracy i lepsze zrozumienie prezentowanych wyników. Liczne ryciny i grafiki przedstawiające wyniki najważniejszych badań stanowią bardzo cenne uzupełnienie tekstu. Immunohistochemiczna ocena aktywności białek jest prezentowana zarówno jakościowo na zdjęciach uzyskanych z mikroskopu świetlnego, jak i ilościowo w jednostkach arbitralnych i w formie odpowiednich rycin. To połączenie znacznie podniosło walor naukowy i wiarygodność analizy immunohistochemicznej, która może być skażona subiektywizmem badacza. Poza tym, czytelny sposób prezentacji pozostałych licznych wyników zasługuje na słowa uznania. Na początku czytania pracy zwróciłem uwagę na stosunkową małą liczbę chorych ($n=15$), od których pobierano tętnice do dalszych badań, jednak po dokładniejszym zapoznaniu się z rozbudowaną metodologią oraz bogatą paletą wyników taką liczbę należy uznać za wystarczającą.

Jestem pod dużym wrażeniem dyskusji, którą Doktorantka podjęła, by wyjaśnić czytelnikowi uzyskane wyniki. Z jednej strony zrobiła to w sposób bardzo czytelny, co przy takiej liczbie uzyskanych informacji nie było wcale banalne, a z drugiej wykazała się bardzo rozległą wiedzą na temat roli śródbłonna naczyniowego, przemian tlenu azotu w patogenezie miażdżycy naczyń. Należy podkreślić, że w sposób doskonały potrafiła powiązać fakty a także wyjaśnić potencjalne przyczyny różnic w uzyskanych wynikach w porównaniu do autorów opublikowanych wcześniej prac. Jestem usatysfakcjonowany, że w przedostatnim akapicie dyskusji Doktorantka odniosła się do praktycznego aspektu przeprowadzonej przez Nią serii badań. Można mieć nadzieję, że jej praca może przyczynić się do uniknięcia pułapek przy wprowadzaniu nowych strategii leczenia wczesnych etapów miażdżycy, np. z zastosowaniem leków wpływających na ekspresję i aktywność syntazy tlenu azotu. "Ze względu na zjawisko rozprężenia eNOS, wykorzystanie zwiększenia ekspresji tego enzymu, jako potencjalnej metody leczenia, niekoniecznie przyniesie zamierzony i pozytywny efekt. (...) W niektórych przypadkach wzrost stężenia i aktywności eNOS może nawet nasilić uszkodzenie naczyń krwionośnych."

Piśmiennictwo obejmuje najważniejsze i najbardziej aktualne pozycje z literatury fachowej. Wkradły się jednak drobne błędy edytorskie, takie jak brak podania numerów tomów czasopism cytowanych w punkcie 4, 5, 18, 127.

Reasumując uważam, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani mgr farm. Anny Siekierzyckiej spełnia wymogi określone w art. 13. ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Rozprawa doktorska, przygotowana pod opieką promotora albo pod opieką promotora i promotora pomocniczego, o którym mowa w art. 20 ust. 7, powinna stanowić oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (...) oraz wykazać ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej (...) oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej (...)).

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani magister farmacji Anny Siekierzyckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze nowatorski charakter pracy, bardzo bogaty warsztat naukowy z wykorzystaniem unikatowych narzędzi badawczych, staranne wykonanie badań i dbałe napisanie rozprawy doktorskiej a przede wszystkim wysokie walory poznawcze dysertacji z potencjałem wykorzystania jej wyników w praktyce klinicznej **gorąco rekomenduję o wyróżnienie pracy** przez Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Bartłomiej Perek

