Centrum Symulacji Medycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
jolanta.neubauer-geryk@gumed.edu.pl
Dębowa 25, 80-204 Gdańsk

dr hab. Jolanta Neubauer-Geryk

Gdańsk, 2023-08-16

Ocena rozprawy na stopień doktorski lekarz Agnieszki Wachsmann-Magi:
pt. „*Ocena funkcji śródbłonka naczyniowego i syntezy leukotrienów u pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych po leczeniu wewnątrznaczyniowym*"

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów na świecie. Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych może dotyczyć 8-24% dorosłej populacji prowadząc do pogorszenia jakości życia i zwiększenia śmiertelności. Wobec wydłużania się czasu przeżycia populacji, problem ten będzie narastał. Do klasycznych czynników ryzyka miażdżycy należą m.in. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia oraz stan zapalny.
Pomimo wieloletnich badań, nowoczesnych leków ograniczających postęp miażdżycy, walka z konsekwencjami tego procesu, takimi jak: choroba wieńcowa, choroba naczyń domózgowych, udar czy przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, stanowi ciągle wyzwanie dla badaczy poszukujących nowych instrumentów diagnostycznych i terapeutycznych. W patogenezie procesu miażdżycowego wiele badań jest poświęconych roli zapalenia. Wskazuje się m.in. powiązanie zmian miażdżycowych z produktami metabolizmu kwasu arachidonowego, m.in. leukotrienami. Większa zapadalność na chorobę wieńcową pośród pacjentów z astmą zwłaszcza aspirynową obrazuje tę zależność .

Rozprawa lekarz Agnieszki Wachsmann-Magi dotyczy zatem ważkiego problemu, oceny funkcji śródbłonka naczyniowego i syntezy leukotrienów u pacjentów z umiarkowanym niedokrwieniem kończyn dolnych i ich odpowiedzi na leczenie wewnątrznaczyniowe.
Przedstawiona do oceny rozprawa została przygotowana w układzie hybrydowym, liczy 69 stron, w tym liczący 46 pozycji spis cytowanych prac. Publikacje, na które powołuje się Doktorantka w blisko 40% zostały opublikowane w okresie ostatnich 5 lat, w periodykach o wysokiej randze naukowej.

Praca zawiera zasadne wprowadzenie, dobrze sprecyzowane cele badawcze, wyczerpująco opisane 3 etapy badań, podsumowanie.
Rozprawa zawiera ponadto 2 publikacje (o łącznym IF 4.964 i MEiN 210 pkt.), streszczenie w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia współautorów prezentowanych prac.
W rzeczowym wstępie do dysertacji, Autorka kompetentnie podsumowała aktualny stan wiedzy dotyczący zagadnień będących tematem rozprawy. Przedstawiła 3 cele pracy, dla każdego z nich wyodrębniając oddzielne etapy. Etap I oparty jest o publikację: "*Leukotrienes in the atherosclerotic cardiovascular diseases- a systematic review*", w której Autorka wykazała, że istnieje wyraźna tendencja do zależności między chorobami układu sercowo-naczyniowego- chorobą wieńcową,

przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych czy chorobą naczyń domózgowych- a zwiększoną produkcją leukotrienów. Z drugiej strony, szczegółowa charakterystyka tej zależności jest niejasna, co skłoniło Doktorantkę do podjęcia tematu związku leukotrienów E4 i B4 z parametrami charakteryzującymi funkcję śródbłonka u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej. Zagadnienie to stanowiło Etap II . Pierwszym celem tego etapu była ocena zależności pomiędzy stężeniem LE4 i LB4 w moczu a parametrami opisującymi śródbłonek. W drugim etapie analizowano powiązanie pomiędzy stężeniem wspomnianych leukotrienów a osiągnięciem złożonego punktu końcowego po roku od PTA (restenozy lub zgonu). Doktorantka bardzo przejrzyście przedstawiła kryteria włączenia i wyłączenia do tego prospektywnego obserwacyjnego badania, schemat badania oraz bardzo szczegółowo charakterystykę badanej populacji. Doktorantka badając tętnice i śródbłonek oparła się na kilku badaniach: w pierwszym przypadku duplex scan oraz ABI /TBI zaś w drugim flow mediated dilatation: SR; skorygowany wskaźnik augmentacji oraz IMT tętnicy szyjnej wspólnej. Poza podstawowymi badaniami wykonała też pomiar stężenia LTE4 i LTB4 w moczu. Badania te wykonywano kilkukrotnie: 24 godziny oraz 2 godziny przed PTA i dobę po nim oraz po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od PTA. Na podstawie rzetelnie przeprowadzonych analiz statystycznych, Doktorantka wykazała, że poziom leukotrienów jest niezależnym predyktorem dla FMD, AI75 i SR. Wykazała istotny związek między LTE4 i LTB4 a pomiarami funkcji tętnic: FMD, IMT, AI75 oraz SR. Ponadto zmiany tych parametrów (pomiędzy 6-tym a 1-szym miesiącem po PTA) były istotnie powiązane tzn : ΔLTE4 vs ΔFMD i ΔSR zaś dla ΔLTB4 vs AI75 oraz SR. Na tej podstawie Doktorantka po raz pierwszy wykazała, że rosnące stężenia LTE4 i LTB4 są związane z upośledzeniem funkcji naczyń i śródbłonka, co może prowadzić do gorszych wyników klinicznych leczenia wewnątrznaczyniowego. W ciekawy sposób wykazała, że procesowi zapalnemu wyrażanemu przez wzrost poziomu LTE4 i LTB4 towarzyszy zaburzona rozszerzalność naczyń- FMD.
Paragraf dotyczący ograniczeń badania jest dowodem na obiektywizm badawczy Doktorantki.

Należy podkreślić, że badanie zaprezentowane w rozprawie jest pierwszym tego typu oceniającym przydatność LTE4 i LTB4 jako zastępczych faktorów dysfunkcji śródbłonka i zaburzeń naczyniowych u pacjentów z PAD o umiarkowanym zaawansowaniu, poddanych leczeniu wewnątrznaczyniowemu.

Integralną częścią etapu III jest artykuł „*Vascular inflammatory markers as predictors of peripheral arterial disease patients' quality-of-life changes after endovascular treatment*". Autorka w dużej populacji, 175 osób poddanych planowanemu zabiegowi plastyki balonowej, przeprowadzała badania wielokrotnie: przed i po PTA, 24 godziny oraz 1, 3, 6 i 12 miesięcy po PTA. Obejmowały one ocenę poziomu LTE4, TXB2 oraz kwasu hydroksyarachidowego (5-HETE) w moczu. Dodatkowo podczas tych wizyt, a także po 8 latach pacjent wypełniał kwestionariusz VascuQol-6.
Istnieją dowody na związek między przewlekłym stanem zapalnym a zmianami w jakości życia. Wiemy również, że stres psychiczny osłabia odporność i nie sprzyja zmniejszaniu stanu zapalnego. Autorka wykazała, iż w grupie pacjentów z przewlekłym umiarkowanym niedokrwieniem kończyn dolnych

poddanych leczeniu endowaskularnemu poziom biomarkerów stanu zapalnego LTE4 i TXB2 jest powiązany z jakością życia podczas całej 12-miesięcznej obserwacji.
Potwierdziła, że zmiana jakości życia u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych są związane z intensywnością zapalenia naczyń opartego na eikozanoidach.

Należy nadmienić, że precyzyjna prezentacja danych zawarta w licznych tabelach i na czytelnych wykresach pokazuje właściwe przygotowanie analityczne Autorki. Przyjęta przez Doktorantkę metodologia pozwoliła rzetelnie opisać badanych pacjentów.

Lekarz Agnieszka Wachsmann-Maga, w każdym etapie dysertacji, w szerokiej i wnikliwej dyskusji interpretuje wyniki swoich analiz z dużą odpowiedzialnością, odnosząc się do właściwych pozycji piśmiennictwa, wskazując również możliwe ograniczenia wniosków.

Zakres analiz oraz przeprowadzona dyskusja pozwoliła Autorce na sformułowanie wniosków, które oprócz realizacji celów, przynoszą podsumowanie pracy. Ponad wszelką wątpliwość dysertacja lekarz Agnieszki Wachsmann-Magi jest istotnym krokiem klinicznym do terapii p/miażdżycowej opartej na lekach antyleukotrienowych.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja hybrydowa jest napisana bardzo starannie, poprawnym naukowym językiem, zarówno polskim, jak i angielskim.

W podsumowaniu recenzji pragnę stwierdzić, że zasadne wprowadzenie, analiza uzyskanych danych i obszerna dyskusja wyników pozwalają uznać, że przedstawiona do oceny praca spełnia w pełni wymogi Ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych.

Składam zatem wniosek do Wysokiej Rady Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lekarz Agnieszkę Wachsmann-Magę do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na wysoki poziom naukowy prezentowanych badań, ich nowatorski charakter, dużą wszechstronność i ciekawe wnioski o implikacji klinicznej, a także fakt, że artykuły będące częścią rozprawy doktorskiej posiadają łącznie wysoką punktację, składam do Wysokiej Rady Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o wyróżnienie dysertacji lekarz Agnieszki Wachsmann-Magi.

dr hab. n. med. Jolanta Neubauer-Geryk