



WARSZAWSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY

Katedra i Zakład Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawa, 31 sierpnia 2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Domagalskiego

pt. „Analiza układu białka Z na tle wybranych parametrów krzepnięcia krwi  
u chorych z dokonany udarem niedokrwiennym mózgu leczonych rekombinowanym  
tkankowym aktywatorem plazminogenu”

Promotor: Dr hab. n. med. Małgorzata Wiszniewska  
Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Choroby naczyń mózgowych, w tym udar mózgu i jego najczęstsza postać czyli udar niedokrwienny są rozpowszechnionym problemem zdrowotnym w Polsce i na świecie. Według szacunków WHO udar mózgu stanowi drugą, co do częstości, przyczynę zgonu w krajach rozwiniętych, a znaczna grupa pacjentów, którzy przeżyją taki epizod pozostanie niesprawna i będzie wymagała opieki zinstytucjonalizowanej. W ciągu ostatnich 20 lat, dzięki prowadzonym badaniom przedklinicznym i klinicznym dokonał się znaczący postęp wiedzy dotyczący patogenezы, etiologii, czynników ryzyka, a co szczególnie istotne, metod leczenia udaru niedokrwiennego mózgu. Nadal jednak jesteśmy nieusatysfakcjonowani efektami stosowanych terapii i prowadzone są badania mające na celu zarówno lepsze zrozumienie patofizjologii tej choroby, jak i poprawę postępowania leczniczego i rokowania. Zainteresowanie tą tematyką lek. Mariusza Domagalskiego jest zatem w pełni uzasadnione i wpisuje się w trend poszukiwań naukowych. W kontekście patofizjologii udaru mózgu układ krzepnięcia stanowi naturalny cel badawczy. Doktorant we wstępie wskazuje, że zainteresowanie białkiem Z, znanym od prawie 4 dekad, nadal jest dość duże, powołując się na 2 prace, w tym meta-analizę 6 badań kliniczno-kontrolnych obejmujących 1011 pacjentów

z udarem niedokrwiennym mózgu i 1128 osób w grupie kontrolnej. Badania zaplanowane i przeprowadzone przez Doktoranta stanowią zatem uzupełnienie tych przeprowadzonych wcześniej i zostały w pełni umotywowane.

Rozprawa będąca podstawą do ubiegania się przez lek. Mariusza Domagalskiego o uzyskanie stopnia dr n. med. i n. o zdr. ma typowy układ i liczy 118 stron. Składa się z następujących części: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, materiał i metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel, spis tabel i rycin i zgoda komisji literatura. Tytuł rozprawy doktorskiej jest adekwatny do jej tematyki. Wstęp został podzielony na dwie główne części wprowadzające czytelnika w zakres prowadzonych przez Doktoranta badań. Pierwsza część została poświęcona fizjologicznej hemostazie, ze szczególnym uwzględnieniem roli białka Z, druga skupia się na udarze mózgu, związanych z nim definicjach, etiologii i epidemiologii, czynnikach ryzyka, klasyfikacjach klinicznych i patofizjologicznych udaru, skal stosowanych do oceny stanu pacjentów oraz metodach leczenia udaru niedokrwiennego mózgu. Informacje zawarte we wstępie zostały prawidłowo wybrane i przedstawione. Zakres ich prezentacji świadczy o dojrzałości Doktoranta i umiejętności w wyborze najważniejszych elementów potrzebnych do przeprowadzenia Czytelnika przez dalsze części rozprawy. Domyślam się motywacji Doktoranta, aby w części dotyczącej leczenia udaru niedokrwiennego mózgu zawrzeć informacje na temat mechanicznej trombektomii, bo pominięcie tego zagadnienia mogłoby zostać uznane za niedopatrzenie, ale z drugiej strony w dalszej części pracy Doktorant nie odwołuje się do tej metody, opisując grupę badaną nie wskazuje na pacjentów, którzy byliby jej poddawani. Można zatem dyskutować czy ujęcie trombektomii w oddzielnym podrozdziale i wskazywanie szczegółowych wskazań do jej stosowania było konieczne. Na końcu wstępu brakuje mi krótkiego powiązania między udarem mózgu a układem białka Z będącego uzasadnieniem podjęcia tematu badawczego i w naturalny, płynny sposób kierującego czytelnika do celu badania.

Cel, a właściwie cele pracy zostały jasno określone. Wśród nich znalazła się analiza poziomów (sugerowałabym używania sformułowania „stężenia”) białka Z oraz ich dynamika w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, poszukiwanie korelacji między stężeniem białka Z a rokowaniem ocenianym w Skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS) i zmodyfikowanej skali Rankina (mRS), a także wartościami wybranych czynników układu krzepnięcia. Mam wątpliwość dotyczącą ostatniego z celów, czyli możliwości określenia przydatności oznaczeń stężeń białka Z u pacjentów leczonych trombolitycznie

i zachowawczo. Jest on, moim zdaniem, zbyt ogólnikowy i przypuszczam, że już na etapie jego formułowania Doktorant mógł się spodziewać braku możliwości wyciągnięcia wiążącego wniosku w tym zakresie.

W rozdziale pt. „Materiał i metody” znajduje się charakterystyka grup badanych, opis materiału badawczego, metod statystycznych oraz informacja o uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania. W mojej opinii ta część pracy wymaga jednak uporządkowania. Po pierwsze charakterystyka grup badawczych została podzielona na grupę badaną 1 i grupę badaną 2. W opisie tej ostatniej znalazła się jednak analiza porównawcza grupy 1 i 2, co wymagałoby ujęcia w oddzielnym podrozdziale. Charakterystyka grup badanych powinna raczej znaleźć się w rozdziale zatytułowanym „Wyniki”, tym bardziej, że w zaproponowanym przez Doktoranta układzie pracy najpierw umieszczone są wyniki dotyczące analizy antropometrycznej i klinicznej dla poszczególnych grup (rozdział Charakterystyka grup badanych, str. 42-52), a dopiero w kolejnym rozdziale pt. „Materiał badawczy” Doktorant wskazał jakie analizy były przeprowadzane. Niefortunne jest także określenie mianem materiału badawczego analizy klinicznej, badania klinicznego, badań laboratoryjnych i dodatkowych. Co więcej określenie *badanie kliniczne* może być mylnie rozumiane, proponowałabym raczej użycie sformułowania *badanie przedmiotowe*. W żadnej części poświęconej metodom statystycznym nie znalazłam informacji dotyczącej podstaw do określenia liczebności grup uwzględnionych w projekcie. Czy została ona wcześniej wyliczona za pomocą metod statystycznych czy została wybrana według jakiegoś innego klucza? Proszę Doktoranta o komentarz.

W części zatytułowanej „Wyniki” Doktorant szczegółowo zaprezentował uzyskane w trakcie badania rezultaty. Należy podkreślić i docenić dużą skrupulatność w ich prezentacji, przygotowanie obszernych tabel i rycin. W mojej opinii brakuje w tej części analiz wieloczynnikowych umożliwiających wiarygodne oszacowanie zależności między stężeniami białka Z, inhibitora proteazy zależnej od białka Z oraz czynnika X a ocenianymi w pracy parametrami klinicznymi.

Dyskusja jest obszerna, odnosi się do najważniejszych, uzyskanych w pracy wyników choć w niektórych miejscach nie ma w nich poparcia. Doktorant wskazuje, że różnice w stężeniach białka Z między grupą chorych leczonych trombolitycznie i nieleczonych wynika z różnicy w czasie jaki upłynął od wystąpienia objawów do badania między obiema grupami pacjentów. Oczywiście można tak wnioskować na podstawie ogólnej informacji dotyczącej ograniczonego okna czasowego kwalifikacji do leczenia trombolitycznego, ale w pracy nie został wskazany konkretny czas, który upłynął między wystąpieniem objawów a badaniem

w analizowanych grupach pacjentów. Ponadto, należy pamiętać, że w kryteriach wykluczenia do leczenia trombolitycznego są także inne czynniki. Czy zadaniem Doktoranta są wśród nich takie, które mogłyby mieć także wpływ na różnice w stężeniach białka Z pomiędzy badanymi grupami? Powinno to zostać skomentowane. Poza tym dyskusja jest napisana dojrzałe i ciekawie zatem należy docenić Doktoranta za umiejętność odnoszenia wyników swoich badań do badań już opublikowanych.

Na zakończenie rozdziału pt. „Dyskusja” warto byłoby wskazać mocne i słabe strony badania, szczególnie jego ograniczenia, co nie zostało uczynione w ramach przedstawionej rozprawy. Rekomenduję uwzględnić ten element w czasie przygotowywania do druku artykułu.

Wnioski są praktycznie podsumowaniem wyników i wymagają przereformowania tak, aby były bardziej zwarte i miały charakter wniosków. Ostatni wniosek, jak można było się spodziewać po sformułowaniu celu badania jest ogólnikowy i odnosi się nie tylko bezpośrednio do uzyskanych wyników, ale także innych, znanych aspektów związanych z oznaczaniem białka Z i stanowi bardziej podsumowanie całej pracy.

Streszczenie zachęca czytelnika do zapoznania się z całością opracowania.

Piśmiennictwo zawiera 47 ponumerowanych, przedstawionych w kolejności pojawiania się w tekście, adekwatnych tematycznie pozycji, jednak przed przygotowaniem publikacji do druku wymaga uporządkowania i gruntownego ujednolicenia formatu ich cytowania. Dla niektórych pozycji książkowych brakuje wskazania wydawcy (poz. 1, 8, 22, 29 i inne), dla artykułów brakuje np. roku publikacji (np. poz. 4, 7, 9). Nie rozumiem dlaczego Doktorant powołuje się na podręcznik „Interna Szczeklika” z 2013 r. skoro jest to podręcznik corocznie uaktualniany i dostępne jest jego wydanie z 2022 r. Zaskakująca jest też względnie mała liczba pozycji piśmiennictwa.

Rozprawa została napisana adekwatnym językiem, z wykorzystaniem poprawnej terminologii. Pojawiają się drobne niedociągnięcia typu błędów literowych, ale nie wymagają one szczegółowego omawiania. Do innej kategorii należą błędy redakcyjne. Spis skrótów jest niepełny. Nie zawiera wszystkich skrótów pojawiających się w pracy. Dodatkowo, w tekście część skrótów anglojęzycznych jest tylko tłumaczona, nie zostaje przytoczone anglojęzyczne ich rozwinięcie, a w spisie skrótów mamy zarówno rozwinięcie nazwy anglojęzycznej, jak i rozwinięcie w języku polskim. Przykłady skrótów brakujących w spisie to: ADP, COX, PDECGF, HMWK, PAR, PGG, PGH.

Wątpliwości budzi także fakt powoływania się lub nie na piśmiennictwo w nagłówkach tabel. Ponadto format odniesień także jest różny (numeracja lub pierwszy autor i rok publikacji).

Należy edytorsko uporządkować ten element pracy. Doktorant przytacza także skale służące ocenie stanu klinicznego pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu odnosząc się do rozdziału na temat tej choroby we wspomnianym już podręczniku „Interna Szczeklika”. Moim zdaniem bardziej właściwe byłoby powoływanie się na oryginalne publikacje opisujące te skale. Wyjątkowa sytuacja dotyczy skali ASTRAL (str. 32), w przypadku której w ogóle nie powołano się na źródło literaturowe. Co więcej Doktorant w nagłówkach tabel odnosi się do konkretnych pozycji literatury podając nazwisko pierwszego autora i rok publikacji, ale potem nie przywołuje tej pozycji piśmiennictwa w części rozprawy zatytułowanej „Literatura”. Dotyczy to np. pracy Lyden i wsp., 1994; Bamford i wsp., 1991; Adams i wsp., 1993. Jest to niewątpliwie jedną z przyczyn małej liczby pozycji w tej części pracy.

Większość powyższych uwag nie dotyczy aspektu naukowego rozprawy i nie wpływa na jej merytoryczną ocenę, a wskazuję je z obowiązku recenzenta. Mam nadzieję, że zostaną one wykorzystane przez Doktoranta w przygotowaniu publikacji naukowej i zwrócą jego uwagę na przeoczone wcześniej elementy.

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Mariusza Domagalskiego oceniam pozytywnie. Doktorant wykazał się umiejętnością zaplanowania, przeprowadzenia i opisanie badania naukowego, a także przedyskutowania uzyskanych wyników w odniesieniu do wyników publikowanych przez innych autorów. Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

**Wobec powyższego rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu dopuszczenie Mariusza Domagalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

