

Prof. dr hab. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 15.08.2022

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Macieja Bładowskiego pt.
„Biotransformacja tlenu azotu i ocena funkcji płytek krwi
u pacjentów w ostrej fazie niekardiogenego udaru
niedokrwiennego mózgu”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Adrian Doroszko

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu nr RN-BM-D/131/07/2022 z dnia 06.07.2022 i przekazana rozprawa doktorska.

1. Ocena merytoryczna

Na podstawie art.187.1 ust. 3 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm rozprawa Macieja BLADOWSKIEGO pt. „Biotransformacja tlenu azotu i ocena funkcji płytek krwi u pacjentów w ostrej fazie niekardiogenego udaru niedokrwiennego mózgu” ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów (pracy pogładowej oraz pracy oryginalnej, które zostały opublikowane w latach 2020-2022 o łącznym współczynniku oddziaływania **IF=12.856** w momencie składania dysertacji i **MEiN = 200.00**.

W pracach tych lek. Maciej BLADOWSKI jest pierwszym autorem. Potwierdza to wiodącą rolę Doktoranta w realizację badania.

Są to publikacje:

- 1. Bładowski M**, Gawrys J, Gajecki D, Szahidewicz-Krupska E, Sawicz-Bładowska A, Doroszko A. Role of the Platelets and Nitric Oxide Biotransformation in Ischemic Stroke: A Translative Review from Bench to Bedside. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*,. 2020;2020:2979260. doi: 10.1155/2020/2979260

IF₂₀₂₁ = IF: 6.543 pkt MEiN: 100.00

2. **Bladowski M**, Szahidewicz-Krupska E, Wiśniewski J, Fortuna P, Chojdak-Łukasiewicz J, Budrewicz S, Fleszar M, Doroszko A. Changes in the Plasma and Platelet Nitric Oxide Biotransformation Metabolites during Ischemic Stroke-A Dynamic Human LC/MS Metabolomic Study. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):955. doi: 10.3390/antiox11050955.

IF₂₀₂₁ = 6.313 pkt MEiN: 100.00

Sumaryczny IF₂₀₂₁ = 12.856

Suma pkt MEiN = 200.000

Rozprawa doktorska lek. Macieja BLADOWSKIEGO składa się z listy prac wchodzących w skład zbioru, ich omówienia, załączonych publikacji, oświadczeń współautorów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zgody komisji bioetycznej. Całość rozprawy napisana jest w przejrzysty i zrozumiały sposób, a jednocześnie poruszający niezbędne zagadnienia związane z tematem pracy.

a) Trafność podjętej problematyki i jej oryginalność

W Polsce rocznie na udar mózgu zapada ok. 80 tys. pacjentów. Jest on trzecią przyczyną zgonów i pierwszą przyczyną niesprawności u osób po 40. roku życia. Dlatego, wybór tematu pracy Doktoranta uważam za aktualny i uzasadniony.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było ocena wpływ metabolitów biotransformacji tlenu azotu obecnych w osoczu i w trombocytach, na agregację płytek krwi u pacjentów w ostrej fazie niekardiogenego udaru niedokrwienego mózgu.

W pierwszej pracy poglądowej pt „**Role of the Platelets and Nitric Oxide Biotransformation in Ischemic Stroke: A Translative Review from Bench to Bedside.**” dokonano podsumowania aktualnej wiedzy na temat roli tlenu azotu w utrzymaniu homeostazy wewnątrznaczyniowej u pacjentów z objawowym niedokrwieniem w łożysku naczyń mózgowych. Praca ta systematyzuje dostępną wiedzę na temat roli biotransformacji tlenu azotu w płytkach krwi i osoczu oraz jej wpływu na wystąpienie i przebieg udaru niedokrwienego mózgu, a także buduje uzasadnienie dla badań, których wyniki zaprezentowano w pracy oryginalnej stanowiącej drugi manuskrypt niniejszej dysertacji.

Druga praca z cyklu to praca oryginalna pt. „**Changes in the Plasma and Platelet Nitric Oxide Biotransformation Metabolites during Ischemic Stroke-A Dynamic Human LC/MS Metabolomic Study**”, która stanowi pierwsze oryginalne doniesienie kliniczne opisujące dynamikę zmian ekspresji osi biotransformacji tlenu azotu w płytkach krwi pacjentów w ostrej fazie niekardiogenego udaru niedokrwiennego mózgu, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono znamienne wyższe i utrzymujące się przez cały okres obserwacji podwyższone stężenie inhibitorów syntetazy tlenu azotu (NOS) w płytkach krwi pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. W 1. i 3. dniu obserwacji stwierdzono w grupie badanej wyższe stężenie L-Argininy w płytkach krwi i stężenie L-Argininy w osoczu, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że chorzy z niekardiogenym udarem niedokrwiennym mózgu charakteryzują się wyższym stężeniem wewnątrzpłytkowych inhibitorów syntetazy tlenu azotu w porównaniu z osobami zdrowymi, co może być przyczyną występowania u nich upośledzonego wytwarzania płytkopochodnego tlenu azotu i tym samym sprzyjać zwiększonej agregacji trombocytów w trakcie ostrej fazy niedokrwienia.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa doktorska posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat zaburzenia wewnątrzpłytkowej biotransformacji tlenu azotu u pacjentów z niekardiogenym udarem niedokrwiennym mózgu. Uzyskane wyniki w przyszłości mogą być przydatne do wyselekcjonowania grupy pacjentów mogących odnieść zysk z leczenia przeciwpłytkowego w prewencji pierwotnej udaru niedokrwiennego mózgu, a zatem personalizacji terapii, oraz być przesłanką do kontynuacji badań nad lekami zwiększającymi biodostępność tlenu azotu w płytkach krwi celem zmniejszenia ryzyka niedokrwiennych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktoranta w czasie publicznej obrony o:

- Czy Doktorant dostrzega jakieś ograniczenia uzyskanych wyników?
- przedyskutowanie dalszych kroków dotyczących weryfikacji i walidacji uzyskanych wyników - drogę od uzyskania wyników na gruncie medycyny translacyjnej do ich przeniesienia na grunt kliniczny.

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Doktorant posługuje się poprawnym słownictwem charakterystycznym dla prac naukowych, medyczny język angielski i polski jest prawidłowy. Praca doktorska napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym.

Lepiej byłoby używać zamiast osoby z udarem: pacjenci lub chorzy, co przewija się przez całą dysertację.

1. Ocena metodologiczna

a) dobór literatury, umiejętności, wykorzystanie źródeł

Piśmiennictwo jest aktualne, ściśle związane z tematem pracy doktorskiej i umiejętnie zacytowane. Doktorant posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

b) poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Cele i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo, a wnioski każdej z prac odpowiadają ściśle postawionym celom pracy i znajdują podparcie w przedstawionych wynikach.

c) trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Opis metodyki prac zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorant zastosował odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność i powtarzalność uzyskanych wyników oraz wykorzystała odpowiednie metody statystyczne.

d) poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Układ pracy i struktura podziału treści pracy odpowiada standardom prac doktorskich. Rozprawa doktorska może mieć formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych, z ich opisem w języku polskim i angielskim (art. 187.1, ust. 3 i 4), i taką formę dysertacji wybrał Doktorant.

2. Wniosek końcowy

Przystępując do oceny całości stwierdzam, praca doktorska lek. Macieja BLADOWSKIEGO stanowi bardzo wartościowy i nowatorski dorobek, wnosząc nowe informacje na temat zaburzenia wewnątrzplątkowej biotransformacji tlenu azotu u pacjentów z niekardiogenym udarem niedokrwiennym mózgu. Uzyskane wyniki w przyszłości mogą być przydatne do

wyselekcjonowania grupy pacjentów mogących odnieść zysk z leczenia przeciwplatekowego w prewencji pierwotnej udaru niedokrwiennego mózgu, a zatem personalizacji terapii.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Macieja BLADOWSKIEGO spełnia warunki określone w art. 187.ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższymi i nauce 9tj. Dz.U.2018 poz.1668) w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie dysertacji pt. „Biotransformacja tlenu azotu i ocena funkcji płytek krwi u pacjentów w ostrej fazie niekardiogenego udaru niedokrwiennego mózgu” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych. Ze względu na wysokie walory nowatorskie rozprawy doktorskiej wnioskuję o jej wyróżnienie.

prof.dr.hab. Agata Stanek

