

Kancelarz
Kolegium Nauk Medycznych
Prof. dr hab. Marek Ruchała



Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

**ZAKŁAD PROPEDEUTYKI CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I NADCIŚNIENIA
TĘTNICZEGO PUM**

Kierownik: **prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka**
71 – 252 Szczecin ul. Unii Lubelskiej 1
tel. (091) 425 35 29, fax. (091) 425 35 52

Szczecin 03.08.2024

RECENZJA

rozprawy doktorskiej na stopień naukowy
doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Reginy Pawlak-Chomickiej

pt. „ Ocena fluorescencji NADH mierzonej metodą Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF) u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym przed i po wdrożeniu terapii hipotensyjnej”.

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną przedwczesnych zgonów. Dlatego wciąż aktualne są pytania: Czy można temu zapobiec w praktyce klinicznej i jaka jest rola lekarza w kardiologii prewencyjnej?

Najczęściej w ocenie zagrożenia tymi chorobami wykorzystuje się klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednak w większości przypadków, szczególnie świeżo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego, nie stwierdza się obecności powszechnie uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które pozwalałyby wcześniej wkraczać z działaniami interwencyjnymi. W piśmiennictwie podkreśla się, że taką rolę mogłyby spełniać badania oceniające zmiany w mikrokrążeniu. Jednak w praktyce klinicznej ocena mikrokrążenia naczyniowego i funkcji śródbłonna naczyniowego wykonywana jest rzadko. Niewątpliwie powodem są skomplikowane i żmudne metody diagnostyczne. Do niedawna ocenę morfologii i patofizjologii łożyska naczyniowego prowadzono wyłącznie w badaniach eksperymentalnych lub na modelach zwierzęcych. Dostępność nowych technik badawczych

stworzyła możliwość wykorzystania badania mikrokążenia do diagnostyki i oceny leczenia różnych jednostek chorobowych, także w warunkach klinicznych.

Na szczególną uwagę zasługuje nowatorska i obiecująca metoda mierząca fluorescencję skórną zależną od przepływu krwi (ang. *Flow Mediated Skin Fluorescence*, FMSF). Utlenianie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) do NAD⁺ zachodzi tylko w mitochondriach. Po wzbudzeniu światłem ultrafioletowym cząsteczki NADH emitują fluorescencję o długości fali 460 nm. Zjawisko to zostało wykorzystane do nieinwazyjnej oceny czynności mitochondriów w naskórku przedramienia w spoczynku, w czasie niedokrwienia i reperfuzji.

Technika FMSF pozwala na wykrycie dysfunkcji śródbłonka we wczesnym stadium rozwoju choroby i umożliwia monitorowanie procesu leczenia w sposób prosty, szybki i nieinwazyjny.

Wobec tak aktualnej problematyki, badania lek. Reginy Pawlak-Chomickiej mają duże znaczenie poznawcze i kliniczne o niewątpliwych cechach oryginalności, gdyż dotychczasowa wiedza na ten temat jest fragmentaryczna, a nieliczne, wcześniej opublikowane wyniki, są kontrowersyjne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska oparta jest na cyklu trzech opublikowanych, oryginalnych publikacji o łącznej punktacji 9,900 Impact Factor (380 punktów MNiSW). Na pokreślenie zasługuje fakt, że publikacje pochodzą z dwóch ostatnich lat i we wszystkich lek. Regina Pawlak-Chomiccka jest pierwszym autorem. Badania zostały zrealizowane w ramach grantu badawczego ANG/ZK/1/2017 z NCBR w ramach projektu dofinansowanego ze środków Unii Europejskiej.

Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich i składa się z rozdziałów: Wstęp, Założenia rozprawy, omówienie prac wchodzących w skład cyklu, Piśmiennictwo, Streszczenie (w języku polskim i języku angielskim). Obejmuje łącznie 32 stron maszynopisu oraz 64 pozycji piśmiennictwa. Na końcu manuskryptu zamieszczono kopię artykułów stanowiących cykl publikacji, pisemne oświadczenia współautorów prac tworzących cykl oraz odpis zgody Komisji Bioetycznej. Dużym ułatwieniem dla czytelnika jest umieszczenie na jej początku spisu najczęściej używanych skrótów.

We wstępie, Autorka umiejętnie wprowadza czytelnika w problematykę pracy, opisując szczegółowo zagadnienia dotyczące patogenezy nadciśnienia tętniczego i oceny mikrokążenia, za pomocą metody FMSF, w celu poszukiwania metod wczesnego wykrycia powikłań choroby. Lek. Regina Pawlak-Chomiccka poprzez właściwy dobór piśmiennictwa trafnie uzasadnia celowość podjętych badań.

Autorka wyróżniła szczegółowe cele pracy, które objęły:

1. Ocenę udziału odpowiedzi komórkowej i mitochondrialnej na niedotlenienie u osób z nowo rozpoznanym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
2. Zbadanie implikacji klinicznych atypowego przebiegu sygnału fluorescencji NADH, mierzonego za pomocą metody FMSF, u pacjentów z nowo rozpoznanym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
3. Ocenę wpływu amlodypiny, perindoprilu, nebiwololu i metoprololu na sygnał fluorescencji NADH mierzonego za pomocą metody FMSF u pacjentów z nowo rozpoznanym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Tak sformułowany problem należy uznać za bardzo interesujący z punktu widzenia naukowego i praktycznego.

Pierwszy artykuł z cyklu pt. „Investigating the Ischemic Phase of Skin NADH Fluorescence Dynamic in Recently Diagnosed Primary Hypertension: A Time Series Analysis” opublikowano w *J. Clin. Med.* 2023, IF 3,900 (140 MNiSW). Celem pracy było porównanie fluorescencji NADH skóry podczas przejściowego niedokrwienia między osobami zdrowymi a pacjentami z nowo rozpoznanym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym z zamiarem pogłębienia wiedzy dotyczącej odpowiedzi komórkowej i mitochondrialnej na niedotlenienie, przy użyciu nieinwazyjnej metody FMSF. Do badania zakwalifikowano 65 pacjentów z nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz 16 zdrowych ochotników, stanowiących grupę kontrolną.

W tekście pracy szczegółowo podano przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia z projektu oraz protokół badania.

Wzorowo opisano metodykę pracy. Autorka w sposób precyzyjny przedstawiła protokół badań pozwalający na ich odtworzenie. Zastosowane metody pomiarów odpowiadają aktualnym standardom. Nie budzą zastrzeżeń użyte metody statystycznego opracowania wyników

Rozdział „Wyniki” zawiera pełną i przejrzystą dokumentację przeprowadzonych badań.

W dyskusji Autorka wykazała się nie tylko rozległą wiedzą z zakresu problematyki badawczej, ale również umiejętnością poprawnego kojarzenia faktów, logiką wywodów, właściwą ostrożnością w interpretacji uzyskanych wyników oraz umiejętnością dyskusowania wyników własnych i innych autorów, dobrze wykorzystując aktualne i starannie dobrane piśmiennictwo. Na podstawie przeprowadzonych oznaczeń wysunięto sugestię, że wczesna

faza niedokrwienia w metodzie FMSF jest prawdopodobnie wystarczająco czuła, aby wykryć pierwsze objawy dysfunkcji mitochondriów w nadciśnieniu tętniczym.

Drugi artykuł z cyklu pt. "Arterial blood pressure features of hypertensive patients with typical and atypical 460nm skin fluorescence response to transient ischemia" opublikowano w 2023 roku w *J. Clin. Med.* IF 3,900 (140 MNiSW). Celem tego badania było poszukiwanie klinicznych atypowych przebiegów krzywej FMSF w fazie niedokrwienia u pacjentów z nowo rozpoznany, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Porównano profile fali tętna obwodowego i centralnego mierzone za pomocą aparatu Sphygmocor pomiędzy pacjentami prezentującymi typowy i atypowy charakter przebiegu krzywej FMSF. Na podstawie uzyskanych wyników Autorka sugeruje, że osoby z nieoczekiwanym przebiegiem krzywej FMSF mają zwiększony napęd współczulny i systemowy opór naczyniowy. Nadciśnienie tętnicze może występować w tej grupie dłużej, być bardziej zaawansowane lub osoby te mogą być bardziej wrażliwe na podwyższone ciśnienie krwi. Wizualna ocena krzywej FMSF może mieć istotne implikacje kliniczne.

Trzeci artykuł z cyklu pt. "The Effect of Antihypertensive Drugs on NADH in Newly Diagnosed Primary Hypertension." Opublikowano w 2022 roku w *Cardiol. Res. Pract.* IF 2,100 (100 punktów MNiSW). Celem tego badania było oszacowanie wpływu leków hipotensyjnych na stężenie NADH w skórze, mierzone za pomocą FMSF, u nowo zdiagnozowanych, dotychczas nieleczonych, pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Do badania włączono grupę 76 chorych. U każdego badanego rozpoznanie nadciśnienia tętniczego potwierdzono za pomocą 24-godzinnego pomiaru oraz przeprowadzono badanie FMSF, następnie w sposób losowy przydzielono jeden z czterech leków: amlodypinę 5 mg, perindopril 5 mg, nebiwolol 5 mg lub metoprolol 50 mg w dwóch dawkach podzielonych. Po 6 tygodniach terapii wykonano powtórne badanie FMSF. Wszystkie leki wywarły podobny efekt hipotensyjny, ale różnie modyfikowały przebieg krzywej FMSF. Amlodypina, perindopril, nebiwolol były neutralne podczas, gdy metoprolol zwiększał zawartość NADH w skórze w różnych stanach ukrwienia tkanki.

Ocena recenzenta

Wysokie walory naukowe pracy, która spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, nie pozostawiają recenzentowi zbyt wielu możliwości do krytyki.

Na wysoką ocenę zasługuje oryginalność podjętych badań, wykorzystanie nowatorskich metod badawczych, precyzyjne przedstawienie wyników, ich krytyczne omówienie i

interpretacja. Najistotniejsze są duże walory poznawcze i aspekt praktyczny jaki wnosi praca do wiedzy o patofizjologii nadciśnienia tętniczego pierwotnego i być może oceny efektów leczenia w gabinecie lekarza praktyka w przyszłości.

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)”

Dlatego mam zaszczyt przedłożyć Kapitulę Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Reginy Pawlak-Chomiczkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej „*summa cum laude*”

Uzasadnienie:

Rozprawa doktorska, oparta o cykl 3 oryginalnych publikacji w piśmiennictwie zagranicznym, anglojęzycznym o łącznym IF 9,900, znacznie wykracza ponad obowiązujące kryteria oceny prac doktorskich, zbliżając się w praktyce do kryteriów rozpraw habilitacyjnych, tym samym zasługuje na najwyższe wyróżnienie „*summa cum laude*”.

KIEROWNIK
Zakładu Propedeutyki, Chorób
Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego
rof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka



Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

**ZAKŁAD PROPEDEUTYKI CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I NADCIŚNIENIA
TĘTNICZEGO PUM**

Kierownik: **prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka**
71 – 252 Szczecin ul. Unii Lubelskiej 1
tel. (091) 425 35 29, fax. (091) 425 35 52

Szczecin 03.08.2024

Wniosek o wyróżnienie

rozprawy doktorskiej lek. Reginy Pawlak-Chomickiej pt. „Ocena fluorescencji NADH mierzonej metodą Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF) u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym przed i po wdrożeniu terapii hipotensyjnej”.

Uzasadnienie:

Rozprawa doktorska, oparta o cykl 3 oryginalnych artykułów opublikowanych w piśmiennictwie zagranicznym o wysokim IF, łącznie 9,900, znacznie wykracza poza obowiązujące kryteria oceny prac doktorskich, zbliżając się w praktyce do kryteriów rozpraw habilitacyjnych. We wszystkich publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem, co przemawia za jej kluczową rolą w wykonaniu i opracowaniu projektów badawczych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że publikacje pochodzą z 2 ostatnich lat. Niewątpliwie na bardzo wysoką ocenę i możliwość w publikacji w renomowanym piśmiennictwie wpłynęło zastosowanie w projekcie nowatorskiej i bardzo obiecującej metody badawczej, mierzącej fluorescencję skórną zależną od przepływu krwi. Wysoki poziom merytoryczny cyklu publikacji wynika z trafnego wyboru tematyki badań. Opublikowane prace wykazują cechy nowatorstwa, zaś sam dorobek jest spójny i komplementarny. Warto podkreślić, że uzyskane osiągnięcia naukowe Kandydatki są istotne z praktycznego punktu widzenia.

Biorąc po uwagę powyższe argumenty mam zaszczyt przedłożyć Kapitulę Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Medycznego **wniosek o wyróżnienie „summa cum laude”** rozprawy doktorskiej lek. med. Reginy Pawlak-Chomickiej.

KIERUJNIK
Zakładu Propedeutyki, Chorób
Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego

1

prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka