

Akceptuję
Piotr

KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII NACZYŃ I ANGIOLOGII
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



**CHAIR AND DEPARTMENT OF VASCULAR SURGERY AND
ANGIOLOGY**
MEDICAL UNIVERSITY, LUBLIN, POLAND



ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, tel: +48 81 53 221 40

Kierownik/Head: Dr hab. n. med. Piotr Terlecki

e-mail: kchnlublin@op.pl

www.chirurgianaczyn.org

Dr hab. n. med. Piotr Terlecki
Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin

Lublin, 14.05.2023 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Mileny Michalskiej

„Wpływ wewnątrznaczyniowego leczenia tętniaków aorty na zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe i ich korelacja z wybranymi parametrami stanu zapalnego i układu krzepnięcia”.

Zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (NETs) oraz proces ich tworzenia, znany jako netoza (NETosis), są istotnym elementem w patogenezie rozwoju tętniaka aorty.

Naturalny postęp choroby powoduje wzrost średnicy aorty czego konsekwencją może być śmiertelne w skutkach jego pęknięcie. Wprowadzone wewnątrznaczyniowe techniki leczenia zrewolucjonizowały i istotnie poprawiły wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z tętniakami aorty. NETs są strukturami złożonymi z rozciągniętego DNA neutrofilów, które są uwolnione na zewnątrz komórek w odpowiedzi na stymulację zapalną taką jak bakterie, kompleksy immunologiczne lub produkty stresu oksydacyjnego. Dotychczasowe badania sugerują, że NETs odgrywają istotną rolę w rozwoju tętniaków aorty co zostało potwierdzone w badaniach laboratoryjnych, które wykazały zwiększoną aktywację neutrofilów i obecność NETs w ścianach tętniaków.

Warto zauważyć, że mechanizmy zaangażowane w rozwój tętniaków aorty są złożone i wieloczynnikowe, a NETs są tylko jednym z elementów patogenezy choroby. Prowadzone aktualnie badania mają na celu lepsze zrozumienie ich roli w patogenezie tętniaka aorty oraz opracowanie strategii terapeutycznych, które mogą wpływać na ten proces.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja dotyczy więc niezwykle istotnego z punktu widzenia klinicznego i jednocześnie słabo poznanego zagadnienia. Biorąc pod uwagę, iż pochodzi ona z ośrodka o wiodącym w kraju i na świecie doświadczeniu klinicznym z omawianym temacie przygotowanie poniższej recenzji sprawiło mi prawdziwą przyjemność i satysfakcję.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej i liczy 119 stron. Zawiera 33 ryciny, 21 tabel, 2 rysunki i 110 pozycji piśmiennictwa. Praca zawiera wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim wstęp, cel pracy, opis materiału i metody badawczej, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, spis rycin i tabel i rysunków, oraz zgodę Komisji Bioetycznej.

We wstępie Doktorantka obszernie opisała anatomię, fizjologię aorty. W szczególowy sposób odniosła się do aktualnych poglądów dotyczących etiologii tętniaków aorty. Szczególną uwagę Autorka poświęciła roli neutrofilii jakie mogą pełnić w rozwoju choroby poprzez procesy degradacji ściany aorty, stres oksydacyjny i procesy zapalne. Zgodnie z nowo odkrytą zdolnością neutrofilii do uwolnienia zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (*NETs*) podkreśliła zasadność podjętych przez nią badań. Aktywacja neutrofilii i uwolnienie *NETs* zostały szczegółowo opisane na modelach zwierzęcych dotyczących rozwoju tętniaka aorty ujawniając szczególną ich rolę w patogenezie i progresji tętniaka aorty. Dotychczas opublikowano tylko jedną pracę naukową, która badała związek między *NETs* a tętniakiem aorty u ludzi, co wydatnie uzasadnia trafność wyboru tematu badań Doktorantki.

Cel pracy, ujęty w trzech punktach, zredagowany jest w sposób jasny i konsekwentnie realizowany w toku prowadzonych badań poprzez:

1. Ocenę stężeń markerów *NETs* przed oraz po operacji wewnątrznaczyniowej tętniaków aorty piersiowo-brzuszej.
2. Ocenę ssDNA jako markera *NETs*.
3. Ocenę ryzyka zgonu i hospitalizacji pacjentów z tętniakiem piersiowo-brzusznym poddanych operacji wewnątrznaczyniowej a aktywnością formowania *NETs* i wybranymi badaniami laboratoryjnymi.

Badania przeprowadzono na grupie 20 pacjentów, u których została przeprowadzona wewnątrznaczyniowa operacja tętniaka aorty piersiowo-brzuszej przy użyciu stent-graftu typu

t-branch. Na badanie Autorka uzyskała zgodę Komisji Etyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (numer opinii KB/168/2020). Kryteria włączenia pacjentów do badania, szczegóły metodologiczne pobierania próbek krwi do oznaczeń laboratoryjnych oraz dane demograficzne pacjentów oraz charakterystykę tętniaków wraz z danymi związanymi z operacją przedstawiono w tabelach 1-7.

Zastosowane metody analizy statystycznej są adekwatne do założeń i celów pracy.

Wyniki badań opisano na 44 stronach pracy ilustrując je 13 tabelami i 33 rycinami, które istotnie ułatwiają analizę czytającemu.

W rozdziale dyskusja Doktorantka w umiejętny sposób odnosi się do wyników swoich badań, prawidłowo porównuje i konfrontuje je z danymi ze starannie dobranymi pozycjami piśmiennictwa. Ilość oraz przekrój cytowanego piśmiennictwa potwierdzają bardzo dobrą znajomość opracowanego tematu.

Autorka podkreśliła fakt, iż żadne dotychczasowe badania nie zostały przeprowadzone w celu zbadania roli procesu netozy w tętniaku aorty piersiowo-brzusznej, a zwłaszcza po operacji wewnątrznacyniowej co podkreśla nowatorstwo przeprowadzonych przez nią badań.

Wnioski są sformułowane logicznie, w pełni wynikają z wyników przeprowadzonych badań i dają odpowiedź na postawione przez Doktorantkę pytania.

Przedstawioną mi do oceny dysertację oceniam bardzo wysoko zwłaszcza, że omawiany problem oraz prezentowane wyniki leczenia chorych z tętniakami piersiowo-brzusznymi pochodzą z ośrodka o wymiarze eksperckim.

Podsumowując chciałbym podkreślić, że wybór tematu należy uznać za niezwykle ważny z punktu widzenia potrzeb klinicznych. Doktorantka wykazała się wysokim warsztatem naukowym, pełną umiejętnością prezentacji badań naukowych, a oceniana rozprawa stanowi Jej samodzielny, oryginalny i wartościowy dorobek autorski. Wielokierunkowość i dokładność badań, wnikliwa i krytyczna ocena wyników świadczy o głębokiej wiedzy Doktorantki. Biorąc pod uwagę wagę tematu, jakość opracowania danych i przejrzystość całej pracy wnoszę o jej wyróżnienie.

W mojej opinii, nadesłana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668)".

Mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani lek. med. Mileny Michalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

~~KIEROWNIK~~
Katedry i Kliniki Chirurgii Naczyni i Angiologii

Dr hab. n. med. Piotr Terlecki