



***Recenzja pracy doktorskiej opracowanej przez lekarz Martę Dobrzyńską „Zmiany parametrów metabolicznych w osoczu krwi pacjentów z kleszczowym zapaleniem mózgu oraz z koinfekcjami bakteryjnymi”***

Promotor rozprawy I: prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Skrzydlewska

Promotor rozprawy II: prof. dr hab. n. med. Anna Moniuszko-Malinowska

Recenzent: prof. dr. hab. n. med. Miłosz Parczewski, Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

***Wstęp***

Kontekst aktywacji czynników zapalnych w zapaleniach mózgu prowadzący w konsekwencji do zmian w równowadze oksydacyjno-antyoksydacyjnej czy zaburzenia metabolizmu białkowo-lipidowego pozostają do tej pory niezbadane, głównie ze względu na złożoność zachodzących procesów a także stosunkowo trudny dobór materiału badawczego. Dodatkowo, samo zagadnienie badań *de facto* podstawowych nad rzadko badanym zagadnieniem kleszczowych zapaleń mózgu jest warte odnotowania, gdyż w sposób poszerza znacząco wiedzę na temat precyzyjnych zmian zapalnych na poziomie głębokich mechanizmów tkankowych. Z tego powodu już sam obszar zagadnień, które porusza praca doktorska Pani lek. Marty Dobrzyńskiej sprawia, że wyniki pracy mają potencjał do przełożenia się na poszerzenie wiedzy medycznej i mają charakter innowacyjny. Dodatkowo, na podkreślenie zasługuje fakt, że praca została opracowana na podstawie wyników grantu NCN „Wykorzystanie badań multiomicznych do oceny konsekwencji metabolicznych chorób przenoszonych przez kleszcze” w ramach strumienia finansowego SONATA BIS, którego beneficjentem jest prof. Anna Moniuszko-Malinowska i stanowi odzwierciedlenie poszerzenia potencjału naukowego zespołu kierowanego przez panią profesor, co odzwierciedla nadrzędny cel projektów SONATA BIS.

Podstawę pracy stanowią szerokie i precyzyjne badania parametrów pro- i antyoksydacyjnych, metabolizmu fosfolipidów (włączając profilowanie fosfolipidowych kwasów tłuszczowych, badania produktów peroksydacji lipidów i enzymów związanych z ich

metabolizmem, poziomów endokannabinoidów i eikozanoidów), a także analizy na poziomie ekspresji białkowej i oksydacji białek – analizy są przeprowadzone szeroko i pokrywają różne aspekty metabolizmów i równowagi ox/redox. Dodatkowo, lek Marta Dobrzyńska jest pierwszym autorem dwóch prac z listy filadelfijskiej zbieżnych tematycznie z zagadnieniami poruszonymi w pracy doktorskiej (1: *Dobrzyńska M, Moniuszko-Malinowska A, Skrzydlewska E. Metabolic response to CNS infection with flaviviruses. J Neuroinflammation. 2023 Sep 29;20(1):218. doi: 10.1186/s12974-023-02898-4. PMID: 37775774; PMCID: PMC10542253. 2: Dobrzyńska M, Moniuszko-Malinowska A, Jarocka-Karpowicz I, Czupryna P, Groth M, Skrzydlewska E. Metabolic Response to Tick-Borne Encephalitis Virus Infection and Bacterial Co-Infections. Pathogens. 2022 Mar 23;11(4):384. doi: 10.3390/pathogens11040384. PMID: 35456059; PMCID: PMC9030592.)*

### *Ocena metodologiczna i merytoryczna pracy*

Praca doktorska liczy 95 stron o typowym układzie zawierającym wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, odpowiednie streszczenia, piśmiennictwo oraz kopię zgody komisji bioetycznej. Jako całość praca charakteryzuje się precyzyjnym językiem, przedstawiając zwięźle fakty i analizy, często na imponującym poziomie szczegółowości.

Wstęp do pracy jest bardzo rozbudowany, autorka z widoczną łatwością porusza się po zagadnieniach klinicznych związanych z neuroinfekcjami wirusowymi, opisując dogłębnie mechanizmy zapalenia oraz podając szczegółowe wyjaśnienia dla procesów patologicznych związanych z zapaleniami mózgu. Dokonany jest przejrzysty i szeroki przegląd wachlarza czynników wirusowych zakażających ośrodkowy układ nerwowy, nie tylko w zakresie patogenów przenoszonych przez kleszcze włączając zmienności patogenetyczne zależne od etiologii. Wstęp opisuje również dogłębnie zmiany metaboliczne w OUN w odpowiedzi na infekcje wirusowe, ze szczegółowym przeglądem piśmiennictwa co daje wzorową podstawę do badań przeprowadzonych w ramach ocenianej pracy doktorskiej. Ponadto niezwykle szeroko opisano nie tylko patogenezę zakażeń flawiwirusowych włączając zarówno zakażenia występujące i niewystępujące w Polsce, ale również dla każdego gatunku podano szczegółowe dotychczasowe dane na temat równowagi oksydacyjno-redukcyjnej i zapalnej. Wstęp jest zwieńczony zdaniem podsumowującym wagę zagadnienia związku pomiędzy rodzajem patogenów a równowagą metaboliczną i zapalną, z czym recenzent w pełni się zgadza. Jediną drobną uwagę stylistyczną jest stosowanie określeń „regulacja w górę” i

LEKARZ KIERUJĄCY ODDZIAŁEM  
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Chorób Tropikalnych  
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych  
Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski

„regulacja w dół” co jest niepotrzebną kalą językową z angielskiego (powinno być wzrost lub spadek aktywności/stężeń).

Cele pracy są przedstawione w odpowiednim kontekście aktywacji odpowiedzi immunologicznej i stresu oksydacyjnego z jasnym celem nadrzędnym („porównanie zmian metabolicznych w osoczu i granulocytach/limfocytach pacjentów zakażonych wirusem KZM i koinfekcjami bakteryjnymi *B. burgdorferi* i *A. phagocyphilum*). Cele szczegółowe są precyzyjne i pokrywają głębokie mechanizmy zmian biochemicznych oraz molekularnych.

Materiały i metody są opisane szczegółowo, z dokładnym opisem grupy badanej i podziałem na podgrupy. Metody badawcze są zaawansowane i dobrane odpowiednio dla zaplanowanych analiz obejmując technologie spektrofotometryczne, oznaczenia immunoenzymatyczne, chromatografię cieczową (HPLC) i gazową; dobór analiz statystycznych jest prawidłowy.

Jedyną właściwie uwagą metodologiczną było podzielenie grupy osób zakażonych KZM na monoinfekcję KZM i koinfekcje KZM/ *B. burgdorferi* i *A. phagocyphilum*. W drugiej grupie znalazło się tylko 6 osób. Z jednej strony recenzent rozumie intencję badawczą dotyczącą takiego podziału (ponieważ kilka infekcji może wiązać się z inną charakterystyką zmian zapalnych i ox/redox), ale grupa koinfekcji jest po prostu niewielka co utrudnia wiarygodne obliczenia statystyczne a ilość przeprowadzonych analiz jest tak wysoka i wartościowa nawet bez grupy z koinfekcjami. Jest to jednak uwaga ogólna i techniczna w żaden sposób nie umniejszająca wartości pracy.

Wyniki pracy przedstawiono porównując różnice analizowanych wskaźników pomiędzy grupą kontrolną osób zdrowych, osób z monoinfekcją KZM i koinfekcjami KZM/ *B. burgdorferi* i *A. phagocyphilum*; dla osób chorych w obu grupach oznaczenia przeprowadzono w dwóch punktach czasowych w dniu przyjęcia („przed terapią”) i po zakończeniu leczenia.

Kluczowe wyniki wskazują stymulację wytwarzania RFT i zmniejszenie dynamiki działania mechanizmów antyoksydacyjnych oraz dają wgląd w stres oksydacyjny podczas zakażeń KZM i koinfekcji bakteryjnych oraz na częste utrzymywanie się parametrów zapalnych nawet u osób po zakończonym leczeniu („ozdrowieńców”) co wskazuje na konieczność monitoringu chorych i długotrwałe utrzymywanie się zapalenia i zaburzonej równowagi ox/redox (RFT) u osób po przebytych KZM. Wykazano również zwiększenie aktywności wielu czynników włączając białka metabolizujące fosfolipidy i PUFA i receptory związane z aktywacją

LEKARZ KIERUJĄCY ODDZIAŁEM  
Oddział Opieki nad Zakażeniami Chorób Tropikalnymi  
i Nabytymi Niedoborów Immunologicznych

Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczowski

granulocytów. Wyniki jasno wskazują, że nawet ustąpienie objawów choroby nie doprowadza do pełnej normalizacji metabolicznej w zakresie stresu oksydacyjnego i mogą w przyszłości przełożyć się na zalecenia dotyczące wspomagającego leczenia przeciwutleniającego.

Dyskusja pracy dogłębnie analizowała obserwowane wyniki zestawiając je z bieżącym piśmiennictwem, i została przeprowadzona prawidłowo jednocześnie świadcząc o dogłębnej znajomości zagadnienia przez doktorantkę.

Wnioski pracy zostały przedstawione prawidłowo i są w pełnej spójności z celami pracy – w ostatnim wniosku zauważono brak powrotu zmian metabolicznych do pełnej fizjologii. Podsumowania są informatywne. Pracę uzupełnia szczegółowy słownik skrótów oraz szczegółowe i aktualne piśmiennictwo.

#### *Podsumowanie*

Przedstawiona praca doktorska jest opracowaniem o wysokiej wartości naukowej, z ważnym aspektem translacji badań podstawowych na praktykę kliniczną. Część wyników została opublikowana w czasopismach o znaczącej renomie międzynarodowej.

Wartość badawcza może przełożyć się na praktykę kliniczną i potencjalne opracowanie nowych markerów diagnostycznych związanych z przewlekłym zapaleniem po przebytych neuroinfekcjach. Przedstawioną do oceny pracę oceniam jako **wysoko wartościową**. W związku z powyższym zwracam się z uprzejmą prośbą do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie *lekarz Marty Dobrzyńskiej* w związku z opracowaniem pracy doktorskiej pod tytułem „*Zmiany parametrów metabolicznych w osoczu krwi pacjentów z kleszczowym zapaleniem mózgu oraz z koinfekcjami bakteryjnymi*” do dalszych etapów przewodu doktorskiego zgodnie z art. 187 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 (Dz.U. z 2023 poz. 742) oraz wnioskuję o nadanie jej najwyższego przewidzianego regulaminem Uczelni wyróżnienia, na które ta praca z pewnością zasługuje.

*Recenzent deklaruje brak konfliktu interesów w związku z ocenianą pracą dokorską.*

Z poważaniem

**Prof. dr hab. n. med.**

**Miłosz Parczewski**

LEKARZ KIERUJĄCY ODDZIAŁEM  
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Chorób Tropikalnych  
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych

*Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski*