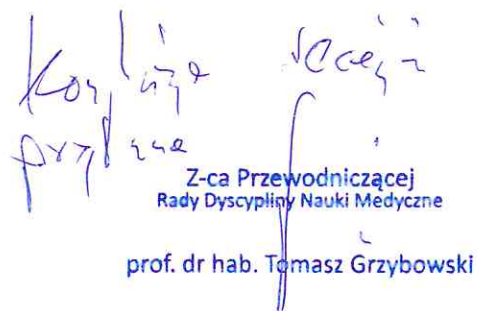


Prof. dr hab. n. med. Irena Krupka-Matuszczyk  
Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach

Katowice, 20. 08. 2025r

### Recenzja

  
Z-ca Przewodniczącej  
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne  
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
lek. Aleksandry Chyrek-Tomaszewskiej pt: Kliniczne i genetyczno-molekularne  
korelaty aspektów neuropsychologicznych i temperamentalnych w populacji  
pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Przedstawiona mi do oceny praca została wykonana pod kierunkiem naukowym  
Pana dr hab. n. med. Macieja Bielińskiego Profesora UMK na Wydziale Lekarskim  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika  
Rydygiera w Bydgoszczy.

Recenzowana rozprawa ma układ typowy dla pracy doktorskiej złożonej z trzech  
publikacji i posiada wszystkie wymagane elementy strukturalne. Została napisana  
bardzo starannie pod względem edytorskim, bez błędów i dobrą polszczyzną.  
Publikacje uzyskały następującą liczbę pkt MNiSW = 300, a IF= 6,7. Prace  
przeczytałam z zaciekawieniem, przyjemnością i uznaniem.

Liczy 102 strony i obejmuje 10 rozdziałów wraz ze streszczeniem w j. polskim  
i angielskim, piśmiennictwem oraz załącznikami: zgoda Komisji Bioetycznej  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika  
Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 13.06.2017r i 25.06.2019, oświadczenia  
o współautorstwie wraz w kartami RODO w publikacjach będących przedmiotem  
oceny kierowanych do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UMK w Toruniu, wykaz  
skrótów, spis tabel (6) i załączniki zawierające tekst anglojęzyczny 3 publikacji.  
Piśmiennictwo obejmuje 69 pozycji, w tym 4 publikacje polskie, w tym jedna  
Promotora profesora M. Bielińskiego. Bibliografia przedmiotu jest dobrze dobrana

i zacytowana w tekście pracy. Większość cytowanych prac została opublikowana w okresie ostatnich lat, co podkreśla aktualność ocenianego badania.

Mała liczba polskiego piśmiennictwa świadczy o zainteresowaniu Badaczki tym problemem i chęcią wpisania się w nurt tego rodzaju badań aspektów neuropsychologicznych i cech temperamentalnych.

Podjęty przez Doktorantkę temat jest bardzo ważny i aktualny ze względu na zmieniające się społeczne, medyczne, psychologiczne, ekonomiczne warunki diagnozowania i leczenia chorych, również, z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

### 3 publikacje

1. Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M., Szelański A, Budzyński J, Bieliński MK. Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure. *Medical Research Journal*. 2023; 8(3), 203-207. doi: 10.5603/MRJ.a2023.0032 (MNiSW: 100 pkt)
2. Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Piskunowicz M, Borkowska A, Budzyński J, Bieliński MK. Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures. *Psychol Res Behav Manag*. 2024;17:2533-2543. doi: 10.2147/PRBM.S463587.(MNiSW: 100 pkt; IF: 2,8)
3. Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Borkowska A, Bieliński MK. Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients. *Front. Endocrinol*. 2024 Nov 15;15:1417292. doi: 10.3389/fendo.2024.1417292. (MNiSW: 100 pkt; IF: 3,9)

Rozdział drugi i trzeci świetnie przedstawia genezę koncepcji i funkcjonowanie temperamentów afektywnych oraz definicje, modele i uwarunkowania badanej choroby i chcę zaznaczyć, że mają charakter dydaktyczny.

Cele pracy zawiera rozdział czwarty i głównym celem badawczym była analiza klinicznych i genetyczno-molekularnych korelatów neuropsychologicznych i temperamentalnych w populacji pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Ponadto Doktorantka wysunęła hipotezy badawcze w liczbie 4 dla lepszej analizy badania:

1. W populacji chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych stężenie BDNF w surowicy jest obniżone. Stężenie to jest szczególnie niskie przy współwystępowaniu niewydolności serca.
2. Chorzy z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych są bardziej predysponowani do zaburzeń depresyjno-lękowych oraz konkretnych typów temperamentu afektywnego
3. Czynniki psychiczne modyfikują przebieg kliniczny przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych.
4. Funkcjonowanie poznawcze chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych różni się w zależności od stężenia BDNF w surowicy, polimorfizmu genu BDNF Val66Met oraz płci.

i 6 celów szczegółowych:

1. Oznaczenie stężenia BDNF w surowicy oraz polimorfizmu genu BDNF Val66Met.
2. Ocena temperamentu afektywnego.
3. Ocena nasilenia objawów depresyjnych i lękowych.
4. Ocena funkcjonowania poznawczego.
5. Wykonanie badań dodatkowych: pomiar WKR oraz ocena nasilenia bólu.
6. Analizy i korelacje uzyskanych danych z wynikami parametrów klinicznych.

W piątym rozdziale Badaczka dokładnie opisała metodologię przeprowadzonego badania. Ocenę kliniczną obejmował wywiad chorobowy dotyczący wcześniejszego leczenia naczyniowego z uwzględnieniem liczby przebytych zabiegów, czasu od

pierwszej interwencji i ewentualnie przebytych amputacji oraz choroby współistniejące, takie jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i niewydolność serca.

1. Poziom odczuwanego bólu mierzono z użyciem skali The Numerical Rating Scale (NRS) raportującej subiektywne uczucie bólu wyrażone przez chorego poprzez podanie liczby od 0 do 10, przy założeniu, że 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból.
2. Pomiary wskaźnika kostkowo-ramiennego (WKR) przeprowadzono z użyciem dopplerowskiego detektora przepływu krwi Hadeco Minidop ES100VX i sfigmomanometru.
3. Pomiary wskaźnika kostkowo-ramiennego (WKR) przeprowadzono z użyciem dopplerowskiego detektora przepływu krwi Hadeco Minidop ES100VX i sfigmomanometru
4. Oznaczenie stężenia BDNF w surowicy wykonano zgodnie z instrukcją producenta (Biovendor) w Katedrze Geriatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika. BDNF oznaczono dwukrotnie celem kontroli zastosowaniem metody ELISA
5. Badanie genetyczne przeprowadzono w Zakładzie Genetyki Molekularnej i Sądowej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika. Genomowy DNA wyizolowano z krwi przy użyciu zestawu GeneMatrixBio-Trace DNA Purification Kit zgodnie z protokołami producenta (Eurx, Gdańsk, Polska). Ilość DNA oceniano spektrofotometrycznie (DeNovix Inc., Wilmington, USA). Genotypy BDNF-AS SNP rs6265 ustalono przy wykorzystaniu testu genotypowania TaqMan SNP (identyfikator testu: C\_11592758\_10) z systemem ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Carlsbad, Kalifornia) zgodnie z zaleceniami producenta.
6. Badanie psychologiczne dotyczyło temperamentu afektywnego, objawów lęku i depresji oraz funkcjonowania poznawczego. Do badanej grupy dobrano grupę kontrolną, z badań walidacyjnych skali TEMPS-A w populacji polskiej, w zakresie wymiarów temperamentów, składającą się z 160 osób, nieleczonych z powodu chorób przewlekłych oraz nieróżniących się istotnie pod względem proporcjonalnego rozkładu płci.

7. Ocena temperamentu afektywnego została przeprowadzona z użyciem polskiej wersji autokwestionariusza The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A).
8. Ewaluację objawów lęku i depresji wykonano w oparciu o polską wersję skali The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
9. Elementy oceny neuropsychologicznej opierały się o baterię testów komputerowych „Neurotest” składającej się z testu czasu prostej reakcji (SRT), testu GoNoGo (GnG), testu pamięci werbalnej (VMT), testu odroczonej pamięci werbalnej (VMDT) oraz wzrokowego testu pamięci roboczej (VWMT).

Każda część metodologiczna została dokładnie opisana i wyjaśniona.

Podstawą publikacji były wyniki badania przeprowadzonego u 159 pacjentów (52 kobiet i 107 mężczyzn) z chorobą tętnic obwodowych w wieku 59-73 lat. Badani to pacjenci Kliniki Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2, im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy hospitalizowani celem przeprowadzenia planowych interwencji naczyniowych z powodu objawowego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Na większość interwencji składały się zabiegi wewnątrznacyniowe wykonane u 124 pacjentów, natomiast 35 chorych przeszło operację klasyczną. Kryteria wykluczenia z badania stanowiły: niestabilny stan kliniczny (w tym ostre niedokrwienie kończyny), istotne schorzenia neurologiczne bądź zaburzenia psychiczne oraz brak zgody chorego. Każdy chory został poddany ocenie klinicznej obejmującej badanie przedmiotowe i podmiotowe, miał pobraną krew do badań laboratoryjnych, wypełniał kwestionariusze badań oraz rozwiązywał testy neuropsychologiczne.

#### Publikacja nr 1

Dotyczy oceny stężenia BDNF w surowicy, wariantów polimorfizmu Val66Met genu BDNF oraz czynników klinicznych w populacji chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych i wykazano, że stężenie BDNF w surowicy było istotnie niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wśród badanych obciążonych dodatkowo niewydolnością serca obserwowano szczególnie niskie stężenie BDNF w surowicy. Częściej wśród chorych stwierdzano cukrzycę i chorobę

niedokrwienią serca. Wykonana w pracy analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła, że niewydolność serca jest niezależnym czynnikiem związanym z niskim poziomem BDNF.

W opisywanym badaniu nie potwierdzono zależności pomiędzy stężeniem BDNF w surowicy a liczby przebytych interwencji naczyniowych oraz amputacji w obrębie kończyn dolnych. Nie wykazano również istotnych korelacji z polimorfizmem genu BDNF Val66Met, który jest postrzegany jako czynnik predysponujący do chorób sercowo-naczyniowych o nieustalonym do końca znaczeniu.

## Publikacja nr 2

W drugiej publikacji przeanalizowano zależności pomiędzy nasileniem lęku i depresji, temperamentem afektywnym i czynnikami klinicznymi w badanej grupie.

Zaobserwowano, że w grupie chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych cechy temperamentu depresyjnego i lękowego są bardziej nasilone, a hipertymicznego i drażliwego mniej wyrażone w porównaniu z grupą kontrolną. Kolejno w badanej grupie zmierzono wyższy poziom objawów depresji i lęku w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Następnie w obrębie badanej grupy porównano chorych leczonych operacyjnie i wewnątrznaczyniowo. Istotną różnicę pomiędzy obiema podgrupami stwierdzono jedynie w kwestii nasilenia objawów depresyjnych, które były istotnie bardziej nasilone u osób zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego. U chorych z bardziej zaawansowaną chorobą obserwowano większą tendencję do objawów depresyjnych. Zaburzenia depresyjne mają wpływ na przebieg przewlekłego niedokrwienia kończyn i powodują gorszy efekt rewaskularyzacji chirurgicznej bądź zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, progresji zwężeń w obrębie drugiej kończyny czy też słabsze wyniki testów sprawnościowych.

Przeprowadzono również analizy powiązania objawów depresji i lęku z parametrami klinicznymi. Wystąpiła dodatnia korelacja między objawami lęku i depresji a intensywnością bólu. Także przebyta amputacja oraz niższy WKR (wskaźnika kostkowo-ramiennego) operowanej kończyny wiązały się z wyższym nasileniem tych parametrów. Samo natężenie depresji było natomiast powiązane z uprzednio przebytymi zabiegami rewaskularyzacji w obrębie kończyn dolnych. Dane te wskazują, że zaburzenia nastroju pogarszają przebieg kliniczny przewlekłego

niedokrwienia kończyn dolnych. Z kolei nie udało się potwierdzić istotnych korelacji pomiędzy natężeniem temperamentów afektywnych a wynikami HADS.

### Publikacja nr 3

W publikacji analizowano korelacje stężenia BDNF w surowicy oraz polimorfizmu genu BDNF Val66Met z wynikami testów kognitywnych wśród chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych z uwzględnieniem różnic między płciami.

W początkowej fazie analiz zaobserwowano istotne różnice w wynikach komputerowej baterii testów neuropsychologicznych „Neurotest”, które były zależne od płci. Kobiety będące nosicielkami allelu Met osiągały lepsze wyniki w próbach od 2 do 5 testu pamięci werbalnej, jednocześnie rzadziej wykazywały prawidłową reakcję Go w teście GoNoGo w porównaniu z mężczyznami z podgrupy AS-1, a z kolei kobiety homozygotyczne pod względem allelu Va częściej niż homozygotyczni mężczyźni wykazywały nieprawidłową reakcję NoGo w teście GoNoGo. Zaobserwowano też znaczenie polimorfizmu Val66Met dla korelacji stężenia BDNF

w surowicy z wynikami „Neurotestu”. Natomiast wśród wszystkich mężczyzn występowała dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem BDNF a ilością prawidłowych reakcji Go w teście GoNoGo.

Wśród homozygot Val wraz ze wzrostem stężenia BDNF w surowicy u kobiet zaobserwowano gorsze wyniki w próbach 2 i 3 testu pamięci werbalnej i jednocześnie krótszy czas poprawnej reakcji w teście pamięci werbalnej, a u mężczyzn dodatkowo lepsze wyniki w próbach 4 i 5 testu pamięci werbalnej, teście odroczonej pamięci werbalnej oraz krótszy czas niepoprawnej odpowiedzi w teście odroczonej pamięci werbalnej. Odzwierciedleniem dowiedzionych zależności są słabsze wyniki testów poznawczych badających pamięć deklaratywną czy funkcje wykonawcze u osób z obecnością allelu Met. Opublikowano również metaanalizę, w której homozygoty Val/Val lepiej radziły sobie w testach pamięci, a nosiciele allelu Met osiągnęli lepsze rezultaty w zadaniach sprawdzających funkcje wykonawcze. Oceniane badanie wykazało ochronną rolę allelu Met wobec pogorszenia funkcji poznawczych, ale nie u wszystkich badanych. Doktorantka wskazuje, że wpływ polimorfizmu BDNF Val66Met na funkcje poznawcze może wykazywać wzorce specyficzne dla płci. Negatywna rola allelu Met może być mniej wyrażona u kobiet lub allel Met może nawet mieć potencjał protekcyjny. Te

powiązania mogą wynikać z zależnego od płci wpływu polimorfizmu Val66Met na takie regiony mózgu jak kora przedczołowa lub hipokamp. Jednak otrzymane wyniki nie potwierdziły istotnej różnicy w poziomie BDNF między płciami.

#### Ocena łączna 3 prac i analizy wyników

W przeprowadzonym cyklu publikacji dokonano analizy stężenia BDNF w surowicy, polimorfizmu Val66Met genu BDNF, temperamentu afektywnego, nasilenia lęku i depresji, funkcjonowania poznawczego oraz innych parametrów klinicznych w populacji chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

W pierwszej z przeprowadzonych analiz wykazano, że poziom BDNF w surowicy jest niższy u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Stężenie jest szczególnie niskie przy współwystępowaniu niewydolności serca. Te wyniki sugerują, że większe obciążenie układu sercowo-naczyniowego wiąże się z mniejszym stężeniem BDNF w surowicy.

W drugiej analizie stwierdzono zwiększone nasilenie objawów depresyjnych i lękowych u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Szczególnie wysokie natężenie objawów depresyjnych obserwowano u chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego.

W kolejnym etapie w badanej grupie zmierzono wyższy poziom objawów depresji i lęku i zaobserwowano, że w grupie chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych cechy temperamentu depresyjnego i lękowego są bardziej nasilone, a hipertymicznego i drażliwego mniej wyrażone w porównaniu z grupą kontrolną. Słuszne jest stwierdzenie, że w piśmiennictwie jak dotąd brakowało danych dotyczących rozkładu temperamentów w grupie chorych dotkniętych przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

W kolejnym etapie w badanej grupie zmierzono wyższy poziom objawów depresji i lęku w porównaniu z grupą kontrolną. Następnie w obrębie badanej grupy porównano chorych leczonych operacyjnie i wewnątrznaczyniowo. Istotną różnicę pomiędzy obiema podgrupami stwierdzono jedynie w kwestii nasilenia objawów depresyjnych, które były istotnie bardziej nasilone u osób zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego.

Wykorzystane analizy i prezentacje graficzne są przejrzyste, właściwe i w pełni adekwatne do trudnego przedmiotu badań.

Otrzymane wyniki Badaczka przedstawiła w 6 tabelach w treści prac. Dla wykazania słuszności celu głównego i celów szczegółowych Doktorantka skonfrontowała wyniki z dostępnym polskim i anglojęzycznym piśmiennictwem w obszernej i dającej dowody znakomitej znajomości problemu dyskusji w każdej publikacji. Wyjaśniła zastosowane zmienne niezależne i zależne w interpretacji uzyskanych danych z podziałem w dyskusji na poszczególne prace.

W ocenianych pracach cenne jest ujęcie wyników we wnioskach, które są zwięźczeniem badań i analiz oraz stały się odpowiedzią na postawione cel główny i badawcze cele szczegółowe.

Przystępując do oceny pracy pragnę na wstępie podkreślić, że stanowi znakomite źródło informacji dla chirurgów i psychologów. Wstęp z przeglądem literatury ma charakter dydaktyczny dla osób szkolących się w psychologii i chirurgii.

Oceniając cele pracy, dobór materiału i zastosowane metody należy je uznać za właściwe, pozwalają analizować ważny problem badawczy. Jego zrealizowanie należało do przedsięwzięć pracochłonnych, wymagających ogromnej cierpliwości i wytrwałości, dobrego przygotowania, znajomości badanej problematyki powiązania wzajemnie na siebie oddziałujących całej grupy badawczej. Pragnę podkreślić świetną i staranną analizę statystyczną oraz szatę graficzną wyników. Istotnym dla pracy i czytającej są wszystkie 3 prace, dotyczące jednego schorzenia i wpływ obu płci na poziom badanych zmiennych: procesów poznawczych, depresji, lęku, aspektów neuropsychologicznych, genetyczno-molekularnych i temperamentalnych.

Dla mnie psychiatry nowością w pracy doktorskiej był postawiony problem badawczy określony w założeniach i metodologii badania, znakomity zespół badawczy na czele z Doktorantką, jak również ostrożnie, ale precyzyjnie analizowane wyniki oraz postawione wnioski z przeprowadzonych badań.

Mogę pogratulować Doktorantce wyboru aktualnego, ale trudnego tematu pracy doktorskiej, a Pan Profesorowi i Promotorowi pomocniczemu obiecującej Badaczki.

Przeprowadzona dyskusja udowadnia celowość tego rodzaju badań, potwierdziła przydatność wykorzystanej metodologii w pracy, co powoduje, że praca doktorska stanowi wartościową pozycję naukową dla medyków i psychologów.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Aleksandry Chyrek-Tomaszewskiej pt: "Kliniczne i genetyczno-molekularne korelaty aspektów neuropsychologicznych i temperamentalnych w populacji pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych" spełnia warunki określone Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, to jest stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Doktorantki w dyscyplinie oraz że Doktorantka posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Warto pracę doktorską zgłosić do dorocznej nagrody StatSoft XXVII edycji konkursu na najlepsze prace doktorskie i magisterskie do 31 października 2025r.

Stawiam wniosek o dopuszczenie Pani lek Aleksandry Chyrek-Tomaszewskiej do dalszych faz przewodu doktorskiego.

  
Prof. Irena Krupka-Matuszczyk

Katowice, 20. 08.2025

Prof. dr hab. n. med.  
Irena Krupka-Matuszczyk  
specjalista psychiatra  
specjalista seksuolog