



Białystok 20.09.2018

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Oliwii Segiet p.t.:

**„Rola wybranych interleukin w niewydolności skurczowej serca.”**

Choroby układu krążenia należą do najczęstszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Pomimo szeroko zakrojonej promocji zdrowego stylu życia, rozpowszechnienia farmakologicznych metod prewencji, nadal mamy do czynienia z dużą zapadalnością. Wśród chorób układu krążenia największą dynamiką zapadalności charakteryzuje się niewydolność serca. Dzięki upowszechnieniu oraz postępowi diagnostyki i leczenia interwencyjnego, poprawie opieki i leczenia farmakologicznego, pacjenci z chorobą wieńcową żyją coraz dłużej. Niestety, u wielu z nich, dochodzi do rozwoju niewydolności serca. Wzrasta również zapadalność na niezwiązaną z chorobą wieńcową niewydolność serca. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu niewydolności serca, choroba ta charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i chorobowością, będąc w wielu krajach najczęstszą kardiologiczną przyczyną hospitalizacji. Równocześnie patofizjologiczne mechanizmy tej choroby nie zostały w pełni wyjaśnione i oczekujemy na kolejny przełom w terapii, wynikający z lepszego poznania zachodzących zjawisk, szczególnie regulujących odpowiedzią zapalną. Z tego względu uważam obrany temat za niezwykle istotny, świadczący o doskonałym rozeznaniu promotora i doktoranta.

Przedstawiona dysertacja ma typowy układ rozprawy doktorskiej. Obejmuje 67 stron maszynopisu, zawiera 3 tabele, 32 ryciny oraz 96 pozycji piśmiennictwa. Praca obejmuje następujące rozdziały: wykazy skrótów, wykaz tabel i rycin, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenia w językach polskim i angielskim.

Wstęp zawiera syntetyczne przedstawienie opisu problemu klinicznego, jakim jest niewydolność serca (HF) oraz opisu znaczenia stanu zapalnego w patogenezie HF. Dalej

autorka przedstawia informacje dotyczące cytokin wybranych do analizy w dysertacji. Opisuje ich znaczenie fizjologiczne i udział w procesach patologicznych. Wstęp sprawia, iż przedstawiony w kolejnym rozdziale cel pracy jest naturalną konsekwencją obecnego stanu wiedzy.

Celem pracy było określenie roli nowych interleukin (IL-33, IL-34, IL-37 i IL-38) w patogenezie skurczowej niewydolności serca oraz ocena, czy etiologia oraz przebieg choroby wpływają na stężenie tych cytokin.

W kolejnym rozdziale Autorka przedstawiła metodykę badań, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia z badanych grup – pacjentów z niewydolnością serca oraz zdrowych osób z grupy kontrolnej. Podstawą pracy doktorskiej były pomiary stężenia cytokin wykonywane metodą ELISA. Rozdział kończy opis metod analizy statystycznej.

Kolejny rozdział – Wyniki zawiera szczegółowy opis wykonanych analiz, obejmujący zarówno precyzyjne przedstawienie grupy pacjentów z niewydolnością serca, jak też wyniki pomiarów stężeń cytokin. Wszystkie wykresy zostały przygotowane starannie i przejrzysto. Zawierają dużą ilość istotnych informacji. Głównymi wynikami pracy są stwierdzenia, iż pacjenci z niewydolnością serca charakteryzują się niższymi stężeniami IL-33, IL-34 oraz IL-37, a także odnotowanie wyższego stężenia IL-34 u pacjentów z etiologią niedokrwienną HF niż w grupie chorych z nie-niedokrwienną HF.

W rozdziale Dyskusja Doktorantka analizuje uzyskane wyniki na tle danych z piśmiennictwa i przedstawia ich interpretację. Umiejętność poprowadzenia dyskusji potwierdza bardzo dobre przygotowanie i zrozumienie badanych zagadnień. Warto zwrócić uwagę na podrozdział ograniczeń pracy, który potwierdza umiejętność krytycznego spojrzenia Autorki na swoje wyniki i pracę badawczą.

Zawarte w dysertacji opracowanie rzuca nowe światło na związek stanu zapalnego z niewydolnością serca i jestem przekonany, iż w niedługim czasie będę mógł po raz kolejny zapoznać się z tymi wynikami, ale już opublikowanymi w renomowanym czasopiśmie kardiologicznym.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań lek. Oliwia Segiet wysunęła następujące wnioski:

- Stężenia IL-33, IL-34, IL-37 oraz IL-38 były obniżone u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu do osób zdrowych, co może świadczyć o istotnej roli powyższych cytokin w rozwoju i przebiegu niewydolności serca.
- Stężenia interleukin wykazują zróżnicowanie w zależności od ciężkości przebiegu choroby oraz etiologii schorzenia, w szczególności w odniesieniu do choroby niedokrwiennej serca oraz przewlekłej niewydolności nerek.
- Podwyższone stężenia IL-34 u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oraz przewlekłą chorobą nerek prawdopodobnie przemawiają za udziałem tej cytokiny w patogenezie i rozwoju powyższych schorzeń towarzyszących.

Wnioski sformułowane przez Doktorantkę, dość odważne, w dużej mierze są konsekwencją analizy wyników badania. Jednakże z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę, iż badania typu kliniczno – kontrolnego nie pozwalają na wnioskowanie przyczynowo – skutkowe. W związku z tym nie można z całą pewnością stwierdzić, że cytokiny biorą udział w patogenezie, ponieważ mogą być efektem HF, a nie zjawiskiem wpływającym na jej rozwój. Druga nieścisłość we wnioskach to uwzględnienie IL-38 wśród cytokin o mniejszym stężeniu u pacjentów z HF, podczas gdy różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W związku z tym nie powinno się na tej podstawie wyciągać takiego wniosku.

Dysertację kończą: starannie przygotowana i uporządkowana bibliografia oraz dwa streszczenia – w języku polskim i angielskim, w których doktorantka w zwięzły sposób przedstawiła wykonaną pracę oraz uzyskane wyniki, jak też opisała wyciągnięte wnioski. Z przyjemnością chciałbym podkreślić, iż praca charakteryzuje się bardzo wysokim poziomem edytorskim i starannością przygotowania.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na pewne elementy, które można byłoby poprawić:

- W części Materiał i metody należałoby precyzyjnie określić kryteria włączenia i wyłączenia. Szczególnie istotnym elementem jest określenie jaka frakcja wyrzutowa lewej komory kwalifikowała do udziału w badaniu. Chciałbym również zwrócić uwagę, iż w najnowszych zaleceniach ESC odnośnie diagnostyki i leczenia niewydolności serca, opublikowanych w 2016 roku, HF dzielona jest na niewydolność serca z upośledzoną frakcją wyrzutową - HF-

rEF, niewydolność serca z graniczną (miernie upośledzoną) frakcją wyrzutową - HF-mrEF oraz niewydolność z zachowaną frakcją wyrzutową. Uwzględnienie takiej nomenklatury ułatwiłoby porównywanie wyników z innymi polskimi i światowymi publikacjami.

- Wśród kryteriów wyłączenia należałoby również sprecyzować kryteria czasowe np.: czy wywiad nowotworu niezależnie od czasu wykrycia był kryterium wyłączenia, czy wyłączono tylko nowotwory z ostatnich 5 lat; jak długo po ostrej infekcji pacjenci byli wykluczani z badania?
- Pomocne byłoby przedstawienie grupy kontrolnej i porównanie jej chociażby pod kątem płci, wieku oraz BMI z grupą badaną.
- Warto byłoby podjąć temat różnic z innymi publikacjami, jako potencjalnie wynikających z różnic związanych ze sposobem doboru grupy kontrolnej. Jeżeli pacjentów z niewydolnością serca porównujemy z osobami całkowicie zdrowymi, to na wyniki mogą wpływać również choroby często współistniejące z HF, takie jak nadciśnienie, dyslipidemia, czy choroba wieńcowa. Oczywiście dobór grupy całkowicie zdrowej jest uzasadniony, jednak należy pamiętać o ograniczeniach, które powoduje taki wybór w badaniach typu *case – control*.
- Należy sprecyzować w jakim materiale były wykonywane poszczególne oznaczenia. W rozdziale Metody opisano jedynie, iż były pobierane zarówno osocze EDTA, jak też surowica. Inny materiał biologiczny, w którym oznaczano cytokiny, także może być źródłem różnic z wcześniejszymi publikacjami, z uwagi na wydzielanie cytokin z aktywowanych płytek krwi podczas uzyskiwania surowicy.
- Metody oceny biochemicznej cytokin powinny być bardziej szczegółowo scharakteryzowane. Należy podać czułość metody, zakres stężeń, w których oznaczenia mogą dawać wiarygodne wyniki w analizowanym materiale biologicznym, a także zmienność wyników pomiędzy pomiarami.
- Bardziej rozbudowana i szczegółowa analiza statystyczna, przede wszystkim analiza regresji oceniająca czynniki wpływające na stężenie poszczególnych cytokin, pomogłaby zrozumieć ich miejsce w patofizjologii niewydolności serca.

- Nieco razi używane w wielu miejscach sformułowanie „pacjenci .... **posiadali** ..... stężenie interleukiny ....”

Wzmiankowane drobne niedociągnięcia nie umniejszają wartości merytorycznej pracy doktorskiej lek. Oliwii Segiet, a jedynie powinny być omówione podczas publicznej obrony oraz ewentualnie poprawione przed publikacją.

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Oliwii Segiet p.t.: „Rola wybranych interleukin w niewydolności skurczowej serca.” jest moim zdaniem oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego, świadczy o wysokim poziomie wiedzy teoretycznej Doktorantki w zakresie nauk medycznych oraz udowadnia jej umiejętności w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, przez co spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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 późniejszymi zmianami). Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Oliwii Segiet do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Karol Adam Kamiński