



UNIwersytet Jagielloński

COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI
KATEDRA FIZJOLOGII

31-531 Kraków, ul. Grzegorzewska 16
tel.: (0-12) 421 10 06, fax (0-12) 421 15 78



RPW/5476/2023
Data: 2023-07-12
UMB

Kraków, dnia 10 lipca 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Gołaszewskiej pt.:

„Ocena profilu lipidowego z uwzględnieniem stężenia wybranych białek wiążących kwasy tłuszczowe w osoczu pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych krioablacji”

Praca serca jest niezbędna dla przepływu krwi w układzie krążenia. Generowanie siły umożliwiającej odpływ krwi na obwód zależy od pracy komórek serca. Dlatego też zatrzymanie pracy hemodynamicznej komórek, w procesie migotania komórek, prowadzi do zatrzymania krążenia, co jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga wdrożenia zabiegów resuscytacyjnych i intensywnej terapii. Inaczej przedstawia się sprawa migotania przedsionków serca. Zatrzymanie pracy przedsionków nie manifestuje się w tak dramatyczny sposób i pozornie wydawać się może zjawiskiem niegroźnym, arytmia nie zagrażającą życiu. Spowodowane jest to pomocniczą rolą przedsionków w cyklu sercowym, których funkcją hemodynamiczną jest dopełnianie komór krwi pod koniec fazy rozkurczowej (diastolicznej). Jednakże arytmia ta prowadzi do odległych poważnych konsekwencji w postaci zaburzeń hemodynamicznych mięśnia sercowego, powodujących zmniejszenie pojemności minutowej serca, zwiększenie ciśnienia w żyłach płucnych, wzrost kurczliwości kardiomiocytów komorowych i częstości skurczów serca oraz zwiększenie krzepliwości krwi, które to czynniki sprzyjają rozwojowi zmian niedokrwienych w sercu. Ponadto dochodzi do zaburzeń pracy kanałów jonowych i równowagi wapniowej, mogącymi skutkować rozwojem niewydolności mięśnia sercowego. Wszystko to wskazuje na potrzebę zgłębienia

mechanizmów patogenezы migotania przedsionków w celu wdrożenia skutecznej terapii. Przyczyną tej patologii jest zazwyczaj nieprawidłowe rozprzestrzenianie się zjawisk elektrycznych w postaci krążących, poprzez patologiczne pętle, potencjałów czynnościowych. W związku z tym w terapii, oprócz metod farmakologicznych, stosowane są zabiegi niszczenia patologicznych szlaków przewodzenia czyli ablacja. Jednym ze sposobów jest użycie bardzo niskich temperatur, zwane krioablacją.

Od tysiącleci życie człowieka związane było z deficytem pokarmu, którego wytwarzanie było trudne i jego ilość zwykle była niewystarczająca. W związku z tym, mechanizmy fizjologiczne ewolucyjnie rozwinęły się w kierunku magazynowania zapasów w postaci tkanki tłuszczowej, w ilościach największych jak to jest możliwe. W tych warunkach, posiadanie przez organizm zapasów w postaci tłuszczu było zjawiskiem korzystnym, dającym możliwość przeżycia okresów braku dostępności pokarmu. Miało to szczególne znaczenie w przypadku serca, dla którego lipidy są głównym źródłem energii i w związku z tym komórki mięśnia sercowego nastawione były na wychwytywanie i gromadzenie kwasów tłuszczowych. Było to zjawiskiem korzystnym, umożliwiającym przetrwanie organizmu w niesprzyjających warunkach środowiska zewnętrznego. Zmiany cywilizacyjne diametralnie zmieniły przedstawioną sytuację. W krajach rozwiniętych pokarm dostępny jest w dowolnych ilościach, o każdej porze roku, a mimo to nasze mechanizmy fizjologiczne pozostały niezmiennie, nakierunkowane na ciągłe zdobywanie pokarmu i magazynowanie tkanki tłuszczowej w jak największej ilości, np. w postaci nasierdziowej tkanki tłuszczowej. Jednakże nadmiar lipidów wcale nie okazał się dobroczynny. Prowadził on bowiem do zmian metabolicznych kardiomiocytów (lipotoksyczność), prowadzących nawet do arytmii. W związku z tym kardiomiocyty bronią się przed nadmiarem lipidów w swoim wnętrzu poprzez obecność specyficznych białek cytoplazmatycznych wiążących kwasy tłuszczowe. W te wszystkie zjawiska wpisuje się praca doktorska lek. Karoliny Gołaszewskiej.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Karoliny Gołaszewskiej pt. „Ocena profilu lipidowego z uwzględnieniem stężenia wybranych białek wiążących kwasy tłuszczowe w osoczu pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych krioablacji” ma postać monografii o klasycznym układzie: wstęp, cel pracy, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo (zwane tu bibliografią). Całość rozprawy obejmuje w sumie 73 strony, w tym 10 rycin, 8 tabel i 80 pozycji piśmiennictwa. Cała praca jest logiczna i spójna, w sposób klarowny przedstawiająca omawiane zagadnienia.

Za cel pracy doktorskiej, Doktorantka postawiła sobie określenie stężeń białek wiążących lipidy u pacjentów z nawracającym i opornym na farmakoterapię migotaniem przedsionków, porównanie z grupą zdrowych pacjentów oraz ocenę skuteczności zabiegu krioablacji w zależności od wyjściowego poziomu badanych białek, sposobu przeprowadzenia zabiegu (czas trwania, ilość powtórzeń), a także wpływ innych czynników obciążających, jak cukrzyca, nadciśnienie, przewlekła choroba wieńcowa.

Swoje rozważania Doktorantka poprzedza spisem używanych w pracy skrótów. Należy podkreślić sumiennosc Doktorantki w tym zakresie, ponieważ wyjaśnia prawie wszystkie używane przez siebie skróty, nawet te które często pozostają nie wyjaśniane przez innych autorów.

We wstępie Doktorantka dokładnie opisuje patofizjologię i znaczenie kliniczne migotania przedsionków oraz metabolizm kardiomiocytów, ze szczególnym uwzględnieniem roli kwasów tłuszczowych i białek wiążących je.

Założenia i cele pracy przedstawione są w sposób jasny i logiczny.

W rozdziale „Materiały i metody” Autorka w sposób dokładny opisuje podział pacjentów na grupy, zastosowaną procedury badawcze i terapeutyczne, a także metody oznaczeń biochemicznych. Pojawiają się tu jednak pytanie. Doktorantka, na str. 32, stwierdza: „W analizie przesiewowej wykluczono chorych z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi > 2 **g/dl**).” (!) Przyjęcie wartości granicznej kreatyninemii 2 g/dl, czyli 2000 mg/dl, wcale nie wyklucza chorych z niewydolnością nerek, która może się rozwinąć przy stężeniach 1000 razy mniejszych, a przy stężeniu 500 razy niższym (4 mg/dl) niewydolność nerek jest już bardzo zaawansowana (trzeci stopień niewydolności). Z pewnością wszyscy żywi pacjenci będą mieli stężenie kreatyniny we krwi niższe niż 2 g/dl, a stężenie kreatyniny w zwłokach powyżej 2 g/dl niewątpliwie wzbudziłoby zainteresowanie specjalistów z zakresu medycyny sądowej.

Pewien niedosyt budzi brak oznaczenia statusu oksydacyjnego na podstawie poziomu produktów peroksydacji lipidów. Serce, ze względu na ryzyko epizodów ischemii i reperfuzji, jest szczególnie narażone na powstawanie nadtlenków lipidów w procesie peroksydacji. Nadtlenki lipidów są metabolizowane, tak jak prawidłowe nieutlenione lipidy, w procesie β -oksydacji, z tą różnicą, że produktami metabolizmu nadtlenków lipidów są głównie malonylodialdehyd (MDA) i 4-hydroksynonenal (4-HNE). Stężenia tych produktów są łatwe do oznaczenia metodami spektrofotometrycznymi i pośrednio świadczą o oksydacyjnym uszkodzeniu tkanek. Szczególnie interesujące byłoby to w przypadku badań prowadzonych przez Doktorantkę na lipidach i ich roli w patogenezie migotania przedsionków. Ponadto,

Doktorantka zaplanowała oznaczenia białka C-reaktywnego (CRP), będącego markerem stanu zapalnego. Stan zapalny jest dodatkowym źródłem reaktywnych form tlenu, mogących modyfikować lipidy i poznanie współzależności pomiędzy parametrami zapalnymi i produktami peroksydacji lipidów byłoby w tym przypadku bardzo interesujące.

W rozdziale „Wyniki” Doktorantka precyzyjnie opisuje zmiany badanych parametrów przed i po leczeniu krioablacją.

Dyskusja jest rzeczowa, odwołuje się do wyników badań innych autorów i podejmuje ich krytyczną analizę.

We wnioskach, Doktorantka stwierdza, że u pacjentów z migotaniem przedsionków stwierdza się wyższe stężenia białek wiążących lipidy; przypadki nawrotów migotania charakteryzują się mniejszą amplitudą zmian stężeń sercowej formy tych białek; skuteczność krioablacji związana jest ze stężeniem kwasu oleinowego, a parametry kliniczne i proceduralne nie wpływają na nawrotowość migotania przedsionków.

Praca posiada streszczenie w języku polskim i angielskim, a także piśmiennictwo (bibliografię), zawierające 80 pozycji.

Praca ta zawiera pewną liczbę drobnych błędów redakcyjnych:

Str. 4: powtórzona strona tytułowa (pierwotna na str. 2) znajduje się za spisem treści (str. 3), a powinna go poprzedzać; jedna kompletna strona tytułowa powinna być zlokalizowana przed spisem treści

Str. 9: jest: „układu bodąco-przewodzącego”; powinno być: „układu bodźcotwórczo-przewodzącego”

Str. 11, 39 – 41 (Ryc. 1, 8 – 10): niespójność stylistyczna – ryciny z treścią anglojęzyczną podpisane w języku polskim (napisy wchodzące w skład ryciny powinny być przetłumaczone na język polski)

Str. 13: podpis dla Ryc.2 – jest: „RSPV – prawa dolna żyła płucna”; powinno być: „RSPV – prawa górna żyła płucna”, a w dodatku nie jest opisana (zaznaczona) na Ryc.2; ten sam błąd powtarza się na Ryc. 3 – 7 (str. 14 – 18), ale RSPV jest już opisana na rycinach 3 – 6

Str. 15 – 17: RIPV (prawa dolna żyła płucna) nie jest opisana na Ryc. 4 – 7

Str. 15: LSPV (lewa górna żyła płucna) nie jest opisana na Ryc. 4

Str. 19: brak zaznaczenia (opisania) na Ryc. 7 RIPV (prawej dolnej żyły płucnej), RSPV (prawej górnej żyły płucnej) oraz LIPV (lewej dolnej żyły płucnej); ponadto LIPV nie jest opisana na Ryc. 5 i 6 (str. 16 i 17)

Str. 20: Tabela 1 – jest: „przez tkanka”; powinno być: „przez tkankę” (3 rząd od góry); jest: „w naczynia”; powinno być: „w naczyniach” (4 rząd od dołu)

Str. 23: jest: „z staje się”; powinno być: „staje się”; ponadto Autorka nie wyjaśnia skrótów „NF- κ B” (jądrowy czynnik kappa B) i „NOD” (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like receptor); zamiast „transformujący czynnik wzrostu-b” lepsze byłoby „transformujący czynnik wzrostu – beta (TGF- β).

Str. 20, 26, 28 (tabele 1 – 3): ostatnia kolumna tabel jest zatytułowana „Referencje”, jest to kalka językowa z języka angielskiego, gdyż w języku polskim słowo „referencje” oznacza „świadczenie polecające kogoś jako pracownika, rekomendacja na dane stanowisko pracy”; Doktorantka powinna użyć słowa „piśmiennictwo” lub „bibliografia”

Str. 28: w tabeli 3 niekonsekwencja językowa – tabela wypełniona jest w języku polskim, a pojawiają się słowa „before” i „after” zamiast „przed” i „po”

Str. 31: jest: „wewnątrzkardiomiocytów”; powinno być: „wewnątrz kardiomiocytów”

Str. 35: (w nazwie podrozdziału) jest: „ocena po zabiegowa”; powinno być: „ocena pozabiegowa”

Str. 42: w tabeli 5 kolejna niekonsekwencja językowa – tabela wypełniona jest w języku polskim, a pojawia się stwierdzenie „24H post...” zamiast „24 h po...”; podobnie na str.48 w tabeli 8 pojawia się słowo „Recurrence” zamiast „nawrót”

Str. 51: jest: „limfocytamów T”; powinno być: „limfocytów T”

Str. 52: brak wyjaśnienia skrótu „NT-pro-BNP” czyli „N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego”

Str. 53: jest: „krioablaci”; powinno być: „krioablacji”

Str. 54: jest: „z potwierdzoną arytmia”; powinno być: „z potwierdzoną arytmią”

Str.55: jest: „wzrost TnI (DTnI)”; lepsze byłoby: „wzrost TnI (Δ TnI)”, tak jak na str. 58

Str.56: brak wyjaśnienia skrótu „EPS” (electrophysiology studies)

Podsumowując, należy stwierdzić, że oceniana praca doktorska podejmuje istotny problem kliniczny, jakim jest patofizjologia migotania przedsionków w kontekście metabolizmu kwasów tłuszczowych i biochemiczne aspekty związane ze skutecznością krioabblacji. Dodatkowym walorem pracy jest wykonanie badań u pacjentów. Zwiększa to wartość poznawczą pracy, ponieważ odpadają wątpliwości translacyjne, związane z przenoszeniem wniosków z eksperymentów na modelu zwierzęcym na funkcjonowanie organizmu człowieka. Pod względem merytorycznym pracę cechuje trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność. Rozprawa jest poprawna pod względem formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym, jedyną drobną niedogodnością są błędy literowe i redakcyjne. Pod względem metodologicznym należy wysoko ocenić szeroki wybór literatury i umiejętność korzystania ze źródeł. Rozprawę charakteryzuje poprawność formułowania problemów i hipotez oraz trafność doboru metod i narzędzi badawczych oraz umiejętność ich zastosowania. Praca doktorska ma prawidłowy układ i strukturę podziału treści. Uwagi przedstawione w recenzji mają charakter uzupełnienia i drobnej korekty, nie wpływając na pozytywną ocenę całości.

W końcowej ocenie, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny **praca doktorska lek. Karoliny Gołaszewskiej pt.: „Ocena profilu lipidowego z uwzględnieniem stężenia wybranych białek wiążących kwasy tłuszczowe w osoczu pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych krioabblacji”** spełnia wszystkie wymogi stawiane przez procedury przewodu doktorskiego i zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Karoliny Gołaszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katedra Fizjologii UJ CM
Zakład Fizjologii Doświadczalnej
S. Kwiecień
prof. dr hab. n. med. Sławomir Kwiecień