

Dr hab. n. med. i n. o. zdr. Witold Streb

Zabrze 24.06.2023

Katedra Kardiologii, Wad Wrodzonych Serca i Elektroterapii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani lek. Karoliny Gołaszewskiej pt. „Ocena profilu lipidowego z uwzględnieniem stężenia wybranych białek wiążących kwasy tłuszczowe w osoczu pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych krioablacji” napisanej pod kierunkiem promotora Prof. dra hab. Adama Chabowskiego oraz promotora pomocniczego dr n. med. Ewy Harasim-Symbor w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku

Podstawą sporządzenia recenzji jest pismo z dnia 30.05.2023 sygnowane przez Panią prof. dr hab. Irinę Kowalską, Dziekan Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska Pani lek. Karoliny Gołaszewskiej pt. „Ocena profilu lipidowego z uwzględnieniem stężenia wybranych białek wiążących kwasy tłuszczowe w osoczu pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych krioablacji” napisanej pod kierunkiem promotora Prof. dra hab. Adama Chabowskiego oraz promotora pomocniczego dr n. med. Ewy Harasim-Symbor.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom, składa się z 73 stron, zawiera osiem rozdziałów oraz 11 podrozdziałów zakończonych częścią wnioskową. Ponadto zawiera streszczenie, spisy oraz bibliografię. W pracy wykorzystano bogate piśmiennictwo obejmujące 80 pozycji. Warto podkreślić, iż w większości są to publikacje angielskojęzyczne odzwierciedlające aktualny stan wiedzy z tego zakresu. Atutem pracy jest również umiejętne zastosowanie 8 tabel oraz 10 rycin. Szczególnie wysoko oceniam syntetyczność i transparentność tabel będących przeglądem danych literaturowych. Całość została napisana starannie, co sprawia, iż rozprawę czyta się bardzo łatwo.

Bardzo dobrze oceniam wybrany przed doktorantką przedmiot badania, jakim jest ocena związku stężeń określonych frakcji lipidowych oraz białek wiążących kwasy tłuszczowe w kontekście nawrotów migotania przedsionków po zabiegu krioablacji. Migotanie przedsionków pozostaje najczęściej rozpoznawaną arytmia i chociaż nastąpił wyraźny postęp w jej leczeniu, związany z upowszechnieniem zabiegów ablacji, w tym krioablacji ujść żył płucnych, to w dalszym ciągu możliwości leczenia farmakologicznego pozostają bardzo ograniczone, a odsetek nawrotów arytmii po krioablacji jest niezmiennie wysoki. Jest to skutkiem luki poznawczej w zakresie patofizjologii, a w szczególności mechanizmów molekularnych związanych z migotaniem przedsionków. W tym kontekście badane są różnorakie molekularne czynniki progresji migotania przedsionków, w tym szereg procesów wewnątrzkomórkowych zależnych od jonów Ca^{2+} , zmian mikroRNA i sygnalizacji zapalnej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Karoliny Gołaszewskiej dotyczy molekularnych patomechanizmów związanych z metabolizmem kardiomiocytów przedsionków i tym samym dobrze wpisuje się w nurt badań nad patofizjologią migotania przedsionków. Dotychczas zagadnienia związane ze stężeniami długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCFA) oraz białek wiążących kwasy tłuszczowe (FABP) u chorych z migotaniem przedsionków były sporadycznie tematem publikowanych prac, a ocena zmiany ich stężeń na skutek krioablacji oraz związane z tym implikacje rokownicze uważam za temat nowatorski. Autorka rozprawy sformułowała aż pięć ambitnych celów, którymi są:

- Ocena poziomu białek wiążących kwasy tłuszczowe H-FABP i A-FABP oraz długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w osoczu u pacjentów z nawracającym, niepoddającym się leczeniu farmakologicznemu migotaniem przedsionków sklasyfikowanych w zmodyfikowanej skali nasilenia objawów według European Heart Rythm Association (EHRA) na $\geq 2B$ mierzonego przed i 24 godziny po wykonanej krioablacji.
- Porównanie stężeń osoczowych H-FABP, A-FABP oraz wybranych LCFA u pacjentów z napadowym AF z grupą kontrolną zdrowych ochotników.
- Ocena skuteczności zabiegu krioablacji w 3-miesięcznej i 6-miesięcznej obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu oraz zmian stężenia badanych białek wiążących kwasy tłuszczowe i wybranych kwasów tłuszczowych u pacjentów z migotaniem przedsionków.
- Ocena skuteczności zabiegu krioablacji w 3-miesięcznej i 6-miesięcznej obserwacji w zależności od całkowitego czasu krioablacji oraz ilości krioablacji.

- Ocena zależności pomiędzy nawrotem arytmii w ciągu 3 i 6 miesięcy od zabiegu a wiekiem, płcią, obciążającymi chorobami towarzyszącymi (przewlekły zespół wieńcowy, cukrzyca, nadciśnienie), BMI, aktywnością fizyczną, suplementacją DHA oraz lipidogramem.

W celu odpowiedzi na postawione pytania doktorantka przeprowadziła badanie pierwotne obejmujące grupę badaną (33 chorych z migotaniem przedsionków poddanych krioablacji) oraz grupę kontrolną (20 zdrowych ochotników). W pobranym w obu grupach materiale oceniano podstawowe parametry profilu lipidowego tj. cholesterol całkowity, cholesterol frakcji LDL i HDL, trójglicerydy, ale także określono stężenia 15 długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz H-FABP i A-FABP. Badanie zostało prawidłowo zaprojektowane, zadbano również o uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej na jego przeprowadzanie.

We wstępie dysertacji doktorantka zwięźle przedstawiła epidemiologię oraz klasyfikację migotania przedsionków, przechodząc do podstaw patofizjologicznych tego schorzenia. Kolejne rozdziały poświęcono bardziej szczegółowemu omówieniu znaczenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz białek wiążących kwasy tłuszczowe w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, a w szczególności w rozwoju migotania przedsionków. Przeprowadzone rozważania w pełni uzasadniają podjęte przez doktorantkę badania pierwotne oraz świadczą o znajomości zagadnień związanych z patofizjologią migotania przedsionków. Doktorantka odwołuje się przy tym do pracy własnego autorstwa opublikowanej w recenzowanym czasopiśmie posiadającym impact factor, co potwierdza szeroką wiedzę autorki dysertacji w tym zakresie.

W części metodycznej przedstawiono schemat badania oraz kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Szczegółowo opisano sposób procedowania pobranego materiału do badań oraz sposób wykonywania krioablacji. Opis metodyki nie budzi żadnych zastrzeżeń.

W części pracy poświęconej przedstawieniu uzyskanych w badaniu wyników odniesiono się do porównania grupy badanej z kontrolną oraz przedstawiono różnice w grupie badanej w zależności od skuteczności krioablacji. Sposób prezentacji wyników charakteryzuje się pewną przypadkowością, co sprawia, iż część wyników jest przedstawiana dwukrotnie. Korzystne byłoby wyróżnienie podrozdziałów w zależności od analiz odwołujących się do kolejnych przyjętych w dysertacji celów. Ponadto w przypadku rycin autorka nie zastosowała legendy (rycina 8, 9 i 10). Można się jedynie domyślać, że litery dotyczą poziomów istotności dla

poszczególnych porównań. Również na rycinach polskie nazwy grup zastąpiły odpowiedniki angielskie, podobnie jak podtytuły rycin. Nazwy nadane podgrupom w grupie badanej nie są zgodne na rycinach i w tabelach. W Tabeli 4 porównana jest „grupa kontrolna” z grupą „AF-patients”, podczas gdy w metodyce określona jest ona jako „grupa badana”.

Chociaż liczebności grupy badanej i kontrolnej były niewielkie, Autorce udało się dowieść, że stężenia H-FABP i A-FABP w surowicy krwi były wyższe w grupie badanej niż w kontrolnej. Ponadto Autorka wykazała, iż po zabiegu krioablacji dochodziło do istotnego wzrostu H-FABP w osoczu oraz braku istotnych zmian w stężeniach poszczególnych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Stwierdzono również, iż wyższe stężenia kwasu oleinowego przed zabiegiem krioablacji wiązały się z niższym odsetkiem nawrotów migotania przedsionków. Autorka zwraca uwagę, że niższe wartości H-FABP 24 godziny po krioablacji oraz mniejsza różnica stężeń H-FABP przed i po krioablacji wiązały się z większym prawdopodobieństwem nawrotu migotania przedsionków, aczkolwiek dla porównania tego nie osiągnięto znamienności statystycznej.

Autorka odrębnie przeprowadziła dyskusję dla wyników porównujących grupę badaną przed krioablacją z grupą kontrolną. Uzyskane wyniki skonfrontowała z rezultatami innych badań i właściwie zinterpretowała. Zwieńczeniem pracy są wyciągnięte wnioski. Całokształt przedstawionej do oceny pracy oceniam wysoko. Niemniej, korzystając z przywileju recenzenta, w tym miejscu wymienię kilka uwag, które jednak nie umniejszają walorów pracy. Mianowicie:

- W rozdziale metodyka autorka wskazuje, iż przeprowadziła analizę regresji w celu identyfikacji niezależnych czynników związanych z nawrotem migotania przedsionków po krioablacji. Tymczasem w pracy nie zaprezentowano wyników regresji. Byłaby to cenna analiza, z której jak domniemam zrezygnowano, z uwagi na małą liczebność grupy i brak różnic w porównaniu stężeń poszczególnych substancji w grupie z nawrotem i bez nawrotu migotania przedsionków (Tabela 7).

- Również w opisie metod statystycznych Autorka wskazuje, iż wykonała analizę korelacji Pearsona, tymczasem w wynikach analizy korelacji nie przedstawiono. Natomiast w streszczeniu (str. 61) używa sformułowania korelacja w niewłaściwy sposób w odniesieniu do wykazanej różnicy w stężeniach kwasu oleinowego.

- Wniosek nr 2 sformułowano w oparciu o wyniki, które nie miały charakteru znamienności statystycznej.

- Ostatni z wniosków odnosi się do sformułowanych oddzielnie dwóch celów badania tj. celu nr 4 oraz nr 5. Tak syntetyczny wniosek w rzeczywistości wynika z faktu, iż oba cele wykraczają poza temat pracy, a wymienione w niej czynniki powinny raczej być zmiennymi w analizie wieloczynnikowej obejmującej również nienasycone kwasy tłuszczowe i białka wiążące kwasy tłuszczowe.

- Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów językowych np. w celu 5 występuje błąd gramatyczny.

Podsumowując, cele pracy zostały osiągnięte, a przedstawione uwagi nie mają wpływu na pozytywną ocenę zawartości merytorycznej. Omówienie wyników i dyskusja świadczą o dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjętego tematu. Autorka właściwie zinterpretowała uzyskane wyniki i poddała je krytycznej ocenie.

KONKLUZJA

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. Karoliny Gołaszewskiej pt. „Ocena profilu lipidowego z uwzględnieniem stężenia wybranych białek wiążących kwasy tłuszczowe w osoczu pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych krioablacji” napisanej pod kierunkiem promotora Prof. dra hab. Adama Chabowskiego oraz promotora pomocniczego dr n. med. Ewy Harasim-Symbor w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku stanowi oryginalne przedstawienie i rozwiązanie problemu badawczego. Autorka wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną w obszarze patofizjologii migotania przedsionków, jak również możliwością samodzielnego prowadzenia prac naukowych. **Recenzowana dysertacja spełnia zatem wymogi art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) oraz art 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). Wnoszę o dopuszczenie Pani lek. Karoliny Gołaszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

ADIUNKT BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Oddziału Klinicznego Kardiologii
Katedry Kardiologii,
Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Witold Streb
dr hab. n. med. Witold Streb