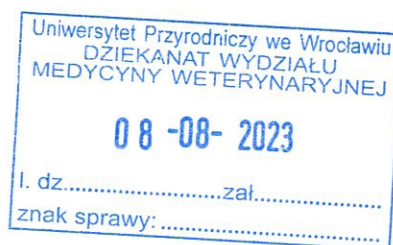


Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka
Kierownik Katedry Histologii i Embriologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu



Bydgoszcz, 25.07.2023

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. wet. Kacpra Czesława Nowaka

**pt. „Ocena parametrów związanych z gospodarką żelazem w nerce, wątrobie i śledzionie świń,
które przeżyły ostry incydent niedokrwienia mięśnia sercowego”**

napisanej pod kierunkiem promotor prof. dr hab. Urszuli Paślawskiej

oraz promotor prof. dr hab. Marzenny Podhorska-Okolów

Niewydolność serca stanowi istotny problem socjoekonomiczny współczesnego świata. Należy do chorób o bardzo złym rokowaniu, zwłaszcza gdy odpowiednio wcześnie nie zostanie zastosowane optymalne leczenie, przez co jest przyczyną niemal 18 milionów zgonów dziennie. Niewydolność serca to złożone schorzenie o zróżnicowanej patogenezie, powodowane przez czynniki fizjologiczne, środowiskowe oraz uwarunkowania genetyczne. Starzejące się społeczeństwo, z wydłużającym się średnim wiekiem życia z jednej strony, a z drugiej strony rozwój nowych technik kardiologii interwencyjnej i elektroterapii, stawiają przed współczesną medycyną problem narastającej liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jedną z przyczyn tego schorzenia jest choroba wieńcowa, w wyniku której obserwuje się ostry stan niedokrwienia, przyczyniający się do rozwoju zawału mięśnia sercowego. Stan ten zaburza podstawową funkcję serca, jaką jest dostarczenie adekwatnej objętości krwi w określonej jednostce czasu do tkanek i narządów, w celu zabezpieczenia ich metabolizmu. Ostłą niewydolność serca charakteryzuje spadek rzutu minutowego, który jest determinowany kurczliwością mięśnia serca, obciążeniem wstępnym i następczym oraz częstością pracy serca. Na skutek spadku rzutu serca organizm uruchamia mechanizmy kompensacyjne, które kosztem zabezpieczenia priorytetowych narządów organizmu wpływają często na niedokrwienie narządów o mniejszym znaczeniu strategicznym. Niewydolność serca powoduje złożone zaburzenia homeostazy żelaza i charakteryzujące się jednoczesnym występowaniem niedoboru i nadmiaru tego pierwiastka, wpływając przez to na inne narządy, wśród których wyróżnić można wątrobę, nerki czy śledzionę. Zaburzenie gospodarki żelazowej wiąże się z cięższym przebiegiem chorób układu krążenia, gorszą jakością życia i zwiększoną śmiertelnością.

Recenzowana rozprawa doktorska lek. wet. Kacpra Czesława Nowaka stanowi obszernie opracowanie naukowe koncentrujące się na ocenie gospodarki żelazowej w odpowiedzi na incydent ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego na modelu świni domowej poprzez obserwację czy ostry i krótki incydent niedokrwienno może spowodować długotrwałe zaburzenia gospodarki żelazowej. Konstrukcja dysertacji oraz jej wartość merytoryczna kreuje obraz rozległej i rzetelnej wiedzy Autora w zakresie podjętej problematyki, a także trafność podjętych badań i ich oryginalny charakter. Przygotowana przez Autora rozprawa doktorska za sprawą swojej tematyki wpisuje się w niszę badawczą, stanowiąc tym samym podstawę dla dalszych rozważań w kierunku diagnostyki i leczenia zaburzeń gospodarki żelaza związanych z niewydolnością mięśnia sercowego o etiologii niedokrwiennej. O pionierskim charakterze przeprowadzanych przez lek. wet. Kacpra Czesława Nowaka badań stanowi również niewielka ilość prac badawczych poruszających tematykę korelacji statusu żelaza z ostrą niedokrwinną niewydolnością serca. Z uwagi na powyższe, Autor dokonał krytycznej analizy literatury przedmiotu poprzez szczegółowe wyjaśnienie i systematyzację pojęć z zakresu podłoża, przebiegu i znaczenia niewydolności serca dla gospodarki wewnątrzustrojowej oraz jej związku z funkcjonowaniem nerek, wątroby i śledziony. Co ciekawe, rozprawa doktorska zawiera również obszerny i wyczerpujący zbiór informacji teoretycznych oraz wyników Autora pracy, dotyczących związku dystrybucji żelaza w stanie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego przedstawionych na zwierzęcym modelu zawału mięśnia sercowego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest prawidłowa pod względem formalnym i obejmuje 107 stron maszynopisu. Została przygotowana starannie, w sposób przejrzysty i zrozumiały. Pracę odznacza wysoki poziom naukowy, poprawność językowa i zwięzłość, a jej treść jest bogata w specjalistyczną terminologię. Rozprawę cechuje nie tylko wysoka kultura słowa, ale również jasność wywodów. Przejrzysty styl podkreśla wyjątkową dbałość o stronę edytorską i redakcyjną pracy. Układ dysertacji jest logiczny i przyjmuje formę typową dla rozprawy doktorskiej. Treść pracy jest ściśle podporządkowana tytułowi i stanowi zgodną całość wraz z celami pracy. Rozprawa doktorska została podzielona na 5 rozdziałów głównych oraz podrozdziały jasno charakteryzujące ich zawartość, które nadają pracy czytelny i przejrzysty charakter. Treść pracy rozpoczyna wykaz skrótów, którego bogata zawartość pozwala na dokładniejsze zrozumienie przedstawianego tekstu oraz wpływa na przejrzystość dysertacji. Zastosowanie skrótów pozwala także uniknąć każdorazowego stosowania specjalistycznej terminologii. Starannie przygotowana zawartość Spisu jest konsekwentnie stosowana w całej treści pracy. Kolejny element rozprawy doktorskiej stanowi polsko i anglojęzyczne streszczenie, zawierające syntetyczny opis założeń niniejszej pracy badawczej.

W treści pracy dostrzec można kilka drobnych błędów literowych i gramatycznych, jednak ich obecność nie umniejsza istotnym osiągnięciom rozprawy doktorskiej oraz nie ma to wpływu na wysoką ocenę pracy. W rozprawie widoczne jest autentyczne zainteresowanie tematem i zaangażowanie Autora, dzięki czemu dysertacja jest ciekawa i wyczerpująca.

Rozdział teoretyczny, czyli „Wstęp” pracy ma charakter obszerny a jego treść ze względu na szeroki zakres wiadomości, została podzielona na szereg podrozdziałów. Zawartość merytoryczna tego rozdziału została oparta o dobrze dobrane piśmiennictwo, uwzględniające najnowszą wiedzę w zakresie poruszanej tematyki badawczej. Treść rozdziału jest zrozumiała i stanowi doskonałe podstawy do lektury dalszych części rozprawy. Wskazuje również na dużą wiedzę i zainteresowanie Doktoranta w zakresie obranej przez Niego tematyki badawczej. Ta część pracy, w oparciu o dane literaturowe, zawiera charakterystykę inwazyjnych i nieinwazyjnych sposobów leczenia niedokrwiennego zawału mięśnia sercowego. Wśród inwazyjnych technik terapeutycznych, Autor skupia się na implantacji stentów w miejscu krytycznego zwężenia w postaci przezskórnej interwencji wieńcowej oraz pomostowaniu aortalno-wieńcowemu. Doktorant opisuje również w tej części nieinwazyjne leczenie farmakologiczne stanu niedokrwienia mięśnia sercowego i innowacyjne terapie komórkami macierzystymi. Przygotowana rozprawa doktorska została także wzbogacona o informacje na temat roli gospodarki żelazowej w organizmie oraz zaburzeń homeostazy żelaza w niewydolności serca, co wpływa na efektywniejsze zrozumienie przedstawianych dalej treści, ich cel, prezentowane wyniki i przyczynę zasadności podjęcia niniejszego problemu badawczego. Doktorant w sposób kompetentny zaplanował główną koncepcję eksperymentu, wybierając popularny w kardiologicznych badaniach translacyjnych gatunek modelowy świni domowej (*Sus scrofa*), którego wysokie podobieństwo reakcji na bodźce fizyczne i farmakologiczne do gatunku ludzkiego pozwala na opracowanie i wprowadzenie innowacyjnych rozwiązań dla zdrowia publicznego, jednocześnie podwyższając wartość merytoryczną i aplikacyjną przeprowadzanych badań.

Kolejny rozdział pt. „Cel pracy” zawiera jasne i klarowne, sformułowane w sposób poprawny i zgodny z tytułem pracy założenia badawcze, które Doktorant chce osiągnąć poprzez ocenę gospodarki żelazowej w odpowiedzi na incydent ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego świni domowej. Ze względu na złożoność głównego celu pracy, Autor pracy posiłkował się dwoma celami pomocniczymi. Doktorant po pierwsze podjął się oceny systemowego statusu żelaza (Fe^{3+} , TIBC, TSAT) oraz wybranych markerów gospodarki żelazowej w nerce, wątrobie i śledzionie (Fe^{3+} , ferrytyna, hepcydyna) w odpowiedzi na odległy incydent ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego w modelu świni domowej. Realizacja

drugiego celu badawczego miała natomiast przynieść odpowiedź na pytanie, czy terapia zawału serca przy wykorzystaniu intramiokardialnego podania dwóch modeli terapii komórkowej wpłynie istotnie na homeostazę żelaza w dalszej perspektywie.

Kolejną część pracy stanowiły wykorzystane materiały i zastosowane metody badawcze. Treść tego rozdziału pozwala stwierdzić, że rozprawa doktorska została odpowiednio zaplanowana, natomiast zastosowane procedury w pełni pozwalają zrealizować założone cele pracy. Eksperyment przeprowadzono na 21 zwierzętach. Wykonane doświadczenia zostały opatrzone zgodą II Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach przy SGGW w Warszawie o numerze WAW2/185/2019 i dla grupy kontrolnej nr 23/2009 wydanej przez I Lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach działającej przy Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej we Wrocławiu. Rozdział „Materiały i Metody” nie pozostawia żadnych przesłanek dotyczących pominięcia czy braku opisu w zakresie przeprowadzonych w ramach realizacji projektu doktorskiego procedur, których przebieg został przedstawiony w sposób jasny i zrozumiały. Właściwy dobór metod badawczych w pełni umożliwił realizację zadań badawczych pracy. Obok praktycznych protokołów zastosowanych metod, rozdział ten zawiera również opis wykorzystanych testów statystycznych, które pozwoliły na analizę i określenie istotności otrzymanych wyników. Prawidłowy dobór testów statystycznych wskazuje na poprawność interpretacji wyników i oceny zjawisk. Przedstawione w rozdziale „Materiały i Metody” eksperymenty oraz wykorzystywany materiał, stanowią doskonały przedmiot badawczy będący podstawą do uzyskania żądanych rezultatów pracy, które Doktorant omówił szczegółowo w rozdziale „Wyniki”. Rozdział ten został przedstawiony na 25 stronach i udokumentowany na 25 rycinach, prezentujących nie tylko wykresy dla analiz statystycznych otrzymywanych wyników oraz wykresy przedstawiające zmianę frakcji skracania oraz frakcji wyrzutowej u poszczególnych osobników badanych, ale również fotografie przedstawiające: badanie echokardiograficzne reprezentowanej świni, badanie angiograficzne podczas wykonywania modelu zawałowego, badanie sekcyjne świni z eksperymentalnie wywołanym zawałem serca, u której obszar zawału był największy, fotografie preparatów odzwierciedlające procent powierzchni sygnału błękitu pruskiego w korze i rdzeniu nerki oraz wyniki barwienia immunohistochemicznego. Wszystkie ryciny zostały przygotowane w sposób przemyślany i znajdują swoje odwołania w treści tekstu dysertacji, co znacznie ułatwia zapoznanie się z efektami przeprowadzonych badań. Wyniki zostały również przedstawione w formie danych tabelarycznych, które ilustrują m.in. wartości sygnału reakcji immunohistochemicznej dla odpowiednich części strukturalnych nerki (FTL,FTH) tj. kanalików proksymalnych, kanalików dystalnych, kłębuszków, torebki

Bowmana, kory i rdzenia, odpowiednio wybranych stref dla wątroby (FTL,FTH) oraz miazgi czerwonej, białej i torebki śledziony (FTL,FTH). Pomimo tego, że wykorzystane w eksperymentach modele świni domowej nie wykazały objawów klinicznych niewydolności serca, to w badaniach echokardiograficznych potwierdzono obecność blizny pozawałowej, która powodowała postępujące pogorszenie czynności lewej komory, wyrażające się istotnym spadkiem frakcji skracania i frakcji wyrzutowej. Co więcej, otrzymane wyniki badań uwidocznily brak istotnych różnic pomiędzy grupą zawałową (terapia placebo), a grupami gdzie wdrożona została terapia komórkami macierzystymi (MI+L1,MI+L2). Wykonane eksperymenty wykazały również, że u zwierząt po przebytych zawałach mięśnia sercowego zaobserwowano wzrost zasobów żelaza w wątrobie, a także korze nerki. Potwierdzono także, że zawałowi niedokrwinnemu serca nie towarzyszyły długotrwałe zaburzenia w systemowym statusie żelaza. W grupach leczonych komórkami macierzystymi stwierdzono natomiast istotnie niższy poziom hepcydyny w tkance wątroby.

Otrzymane wyniki zostały omówione przez Doktoranta wraz z odniesieniem do danych literaturowych w rozdziale poświęconym dyskusji, który został napisany rzeczowo i merytorycznie. Lek. wet. Kacper Czesław Nowak odniósł się do dostępnych w piśmiennictwie publikacji innych autorów, wykazując przy tym dużą kompetencję i rozumienie przytaczanych tekstów. Doktorant w sposób krytyczny dokonywał analizy i porównania wyników własnych z wynikami autorów pozostałych prac. Przygotowując treść rozdziału „Dyskusja”, Autor pracy udowodnił, że potrafi ustosunkować się do własnych wyników badań w kontekście dobrze dobranego piśmiennictwa. Autor zastosował również oryginalny styl konstrukcji „Dyskusji”, dzieląc ją na podrozdziały. Taka forma dyskusji wyników znacznie ułatwiła prześledzenie toku myśli przewodniej rozdziału „Dyskusji” oraz pozwoliła uporządkować wnioski płynące z analizy porównawczej ze względu na szeroki zakres przedstawionych eksperymentów. O sukcesie zamierzonych w ramach niniejszej dysertacji zadań i celów badawczych świadczą wnioski kończące rozprawę doktorską, które mają charakter logiczny i odznaczają się dużą wartością poznawczą. Praca posiada przejrzystą bibliografię, w której pogrupowano zróżnicowane źródła tekstowe. Wykorzystano w tym celu zarówno krajowe, jak i anglojęzyczne pozycje piśmiennictwa naukowego. Można stwierdzić, że przedstawione w pracy pozycje literaturowe, Autor relacjonuje w sposób właściwy i uporządkowany, uwzględniając przede wszystkim potrzebne definicje i klasyfikacje, które wykorzystuje dla dalszych rozważań. Wszystko jest czytelne i przemyślane.

Podsumowując, stwierdzam, że uzyskane w ramach dysertacji wyniki są spójne i niezwykle istotne wobec podjętej problematyki badawczej. Praca stanowi całościowe

i oryginalne rozwiązanie problemu badawczego i jest dowodem rozległej i ugruntowanej wiedzy Autora oraz potwierdzeniem predyspozycji i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Doktorant udowodnił, że potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać postawiony problem naukowy oraz odpowiednio dobrać techniki badawcze, które posłużyły do uzyskania wyników, wnosząc wysoką wartość merytoryczną do nauk przedklinicznych. Rozprawa doktorska lek. wet. Kacpra Czesława Nowaka pt. „Ocena parametrów związanych z gospodarką żelazem w nerce, wątrobie i śledzionie świń, które przeżyły ostry incydent niedokrwienia mięśnia sercowego” w pełni spełnia wymogi określone w art. 187 ustawy dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Weterynarii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. wet. Kacpra Czesława Nowaka do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk weterynaryjnych.

Z uwagi na aktualność problemu badawczego, jakość przeprowadzonych badań oraz wysoki poziom merytoryczny pracy wnioskuję również o wyróżnienie rozprawy.

Kierownik
Katedry Histologii i Embriologii
prof. dr hab. Alina Grzanka
Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka