

Klinika Alergologii Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, 18 listopad 2016 r

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz medycyny
Michała Poznańskiego pt.: „Nikotynizm a ekspresja i immunoekspresja pentraksyny 3
u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc”**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowi istotny problem społeczno-ekonomiczny. Choroba pomimo leczenia prowadzi do powolnej progresji, częstych zaostrzeń, rozwijają się powikłania pozapłucne, w szczególności sercowo-naczyniowe, zaburzenia krążenia krwi w naczyniach obwodowych. Do rozwoju choroby przyczyniają się prozapalne działania dymu tytoniowego pyłów organicznych i nieorganicznych. Wymienione czynniki wywołują i podtrzymują przewlekłe zapalenie w oskrzelach oraz mięszu płuc. Przewlekły proces zapalny prowadzi do destrukcji mięszu płuc i utrwaleni obturacji w obrębie drobnych dróg oddechowych. Czynnikiem odpowiedzialnym za powstanie i podtrzymywanie procesu zapalnego w drogach chorych na POChP są komórki nabłonka oskrzelowego, makrofagi, limfocyty CD8 + i neutrofile. W procesie tym mogą również uczestniczyć pentraksyny, zaliczane do białek ostrej fazy. Pentraksyny biorą udział w odpowiedzi zapalnej organizmu. Szczególne potencjalne znaczenie w powiązaniu palenia tytoniu z etiopatogenezą POChP może mieć Pentraksyna 3.

W swojej pracy doktorskiej lekarz Michał Poznański podjął się trudnego zadania udziału i roli pentraksyny 3 w rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz jej związku z paleniem tytoniu. Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska wypełnia tę lukę i dlatego uważam ją za wartościowe źródło informacji. W tym kontekście temat podjęty przez Autora rozprawy jest wyjątkowo aktualny i istotny klinicznie.

Klinika Alergologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Formalna ocena rozprawy

Przedłożona do recenzji rozprawa ma formę 90 stronicowego, manuskryptu składającego się z typowych rozdziałów. Praca ma charakter doświadczalny i łączy pracę eksperymentalną z kliniczną. Dysertacja doktorska zawiera 28 starannie wykonanych rycin i 7 tabel, w których w zwięzłej postaci Doktorant przedstawia uzyskane wyniki.

Zamieszczony na początku rozprawy wykaz skrótów oraz przejrzysty i cechujący się konsekwencją spis treści stanowią dla czytelnika znaczne ułatwienie i dowodzą, że układ rozprawy został starannie przemyślany. Rozprawa została napisana poprawnym i zrozumiałym językiem medycznym z zachowaniem odpowiednich proporcji między objętością poszczególnych rozdziałów. Rozprawę zamyka streszczenie, wykaz użytego piśmiennictwa oraz spis tabel i rycin zamieszczonych w pracy.

Wstęp został napisany na 12 stronach, ma charakter obszernego wprowadzenia w trudne zagadnienie będące przedmiotem badań Doktoranta. W wstępie zawarte jest przekonujące uzasadnienie dla podjętych badań z uwzględnieniem potencjalnych korzyści, które mogą, bezpośrednio lub pośrednio, z tych badań wynikać. Doktorant ze swobodą omawia tak różne zagadnienia jak epidemiologię POChP, rolę przewlekłego zapalenia w rozwoju tej choroby oraz powiązania pentraksyn z przewlekłym nikotynizmem i POChP. Dowodzi to doskonałej znajomości nie tylko teorii ale także praktycznych aspektów klinicznych i biochemicznych w POChP.

Główny **cel** pracy został sformułowany poprawnie, zwięźle i nie pozostawia wątpliwości. Cel główny poparty jest dwoma hipotezami oraz czterema pytaniami badawczymi. Uzasadnienie dla przedstawionych celów pracy zostało wyczerpująco i przekonująco nakreślone we Wstępie.

Rozdział **Materiał i metody** zawiera kilka podrozdziałów, w których Doktorant omówił metodę wyboru 34 osób włączonych do badania, szczegółowe kryteria włączeni i wyłączenia, skrupulatną metodologię ze starannym opisem poszczególnych etapów badania materiału biologicznego uzyskanego od chorych. Rozdział zawiera także informacje o metodach prezentacji wyników, metodach szczegółowej, wielostopniowej analizy statystycznej. Przedstawione metody badawcze zostały prawidłowo dobrane, co pozwala na wiarygodną ocenę wyników zaprezentowanych w kolejnym rozdziale. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Klinika Alergologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wyniki zostały opisane oraz przedstawione na 22 stronach, licznych całostronicowych rycinach i tabelach. Sposób prezentacji wyników analizy statystycznej jest wyjątkowo przejrzysty i konsekwentny. Przyczynia się do tego m.in. podział rozdziału na kilka podrozdziałów w tym analiz w podgrupach badawczych, w których przedstawiono wyniki odpowiadające poszczególnym celom badania. Na podkreślenie zasługuje konsekwentne dążenie do udzielenia wyczerpujących odpowiedzi na nurtujące Doktoranta pytania. stanowiących przedmiot badań.

Dyskusję należy uznać za treściwą, wyjątkowo wnikliwą i wyczerpującą choć napisana jest na niespełna 6 stronach maszynopisu. Doktorant przeprowadza interpretację uzyskanych wyników, wskazuje na podobieństwa i różnice między wynikami własnymi oraz wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. W sposób rzetelny analizuje możliwe przyczyny rozbieżności, uwzględniając przy tym różnice w metodyce badań i cechach badanych populacji.

Wnioski z przeprowadzonego badania Doktorant przedstawił w sześciu odrębnych punktach, które wynikają z otrzymanych wyników i są w mojej ocenie poprawnie sformułowane.

Piśmiennictwo zawiera dobrane właściwie 88 pozycji literatury, z których znacząca większość stanowią angielskojęzyczne prace oryginalne. Doktorant uwzględnił wyniki większości opublikowanych dotychczas badań z tego zakresu, które Jego zdaniem mogły mieć znaczenie dla rzetelnego przygotowania rozprawy doktorskiej. Umiejętnie wykorzystał informacje zawarte w poszczególnych publikacjach dla przedstawienia obecnego stanu wiedzy, uzasadnienia wyboru metod badawczych oraz interpretacji i omówienia uzyskanych wyników.

Uwagi merytoryczne do pracy

We **wstępie** na str. 10 podano, że leczenie przeciwzapalne w POChP obejmuje glikokortykosteroidy w tym podawane systemowo. Nie jest to leczenie obligatoryjne u wszystkich chorych na POChP. Dodatkowo w wynikach w tabeli 1 podano, że FEV1 w grupie chorych na POChP wynosił średnio 44% wn. Z tego można wnioskować, że chorzy tej grupy powinni otrzymywać na stałe wziewne glikokortykosteroidy (łącznie było 11 chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją dróg oddechowych). Czy tak było w rzeczywistości? Jednakże w dalszej części pracy pominięto analizę wpływu leczenia

Klinika Alergologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

sterydami na uzyskane wyniki. W przyszłości warto by pokusić się o tego rodzaju rozważania praktyczne.

Również we **wstępie** na str. 16 podano dowody na udział pentraksyny 3 w różnorodnych stanach chorobowych cechujących się rozwojem stanu zapalnego. Pominęto jednak rolę pentraksyny w diagnostyce ostrego zapalenia trzustki. Prace oryginalne na ten temat były publikowane w polskim piśmiennictwie (Meryk i wsp. Przegląd Lekarski 2014: 71; 309-313) i warto byłoby zacytować ją w rozprawie doktorskiej.

W rozdziale „**materiał i metody**” w tabeli 1 uwidoczniono wynik BMI dwóch badanych grup, były to osoby z nadwagą. Zachodzi pytanie, na które warto też zwrócić uwagę w analizach, czy istnieje jakikolwiek związek BMI z stężeniem pentraksyna 3 lub ekspresją genu dla tego białka? Na str. 16 należało zacytować odnośnik do wytycznych PTChP odnośnie badań spirometrycznych, które były wydane w 2006 roku w tym samym periodyku medycznym. Dodatkowo brak odnośników do literatury **w rozdziałach** 4.3.3 oraz 4.3.4 niniejszej pracy.

Rozdział **Dyskusja** jest bardzo mocną stroną przedstawionej pracy. W dużej mierze wyniki pracy Doktoranta polegają na polemice z pracą Van Pottelberge opublikowaną w The European Respiratory Journal w 2012 roku. Nie do końca Recenzent może się zgodzić ze sformułowaniami, że w pracy tej zostały popełnione istotne błędy metodologiczne, tym bardziej, że Doktorant „jest świadom mankamentów” swojej pracy. Dodatkowo zdziwienie budzi fakt w dyskusji (str. 71), że Doktorant opisuje w wyżej wymienionej pracy podział osób badanych na dwie podgrupy „Osoby z pojedynczymi guzkami płuca” oraz „Osoby kwalifikowane do przeszczepienia płuc”, wydaje się, że jest to błąd korektorski lub brak odnośnika do innej publikacji.

We **wnioskach**, punkt 7 wydaje się na etapie obecnych badań trudny do udowodnienia i jak Doktorant słusznie stwierdza należy kontynuować dalsze prace w tym zakresie, do czego serdecznie dopinguję.

Klinika Alergologii Gdański Uniwersytet Medyczny

Nieliczne uwagi stylistyczne dostrzeżone w pracy

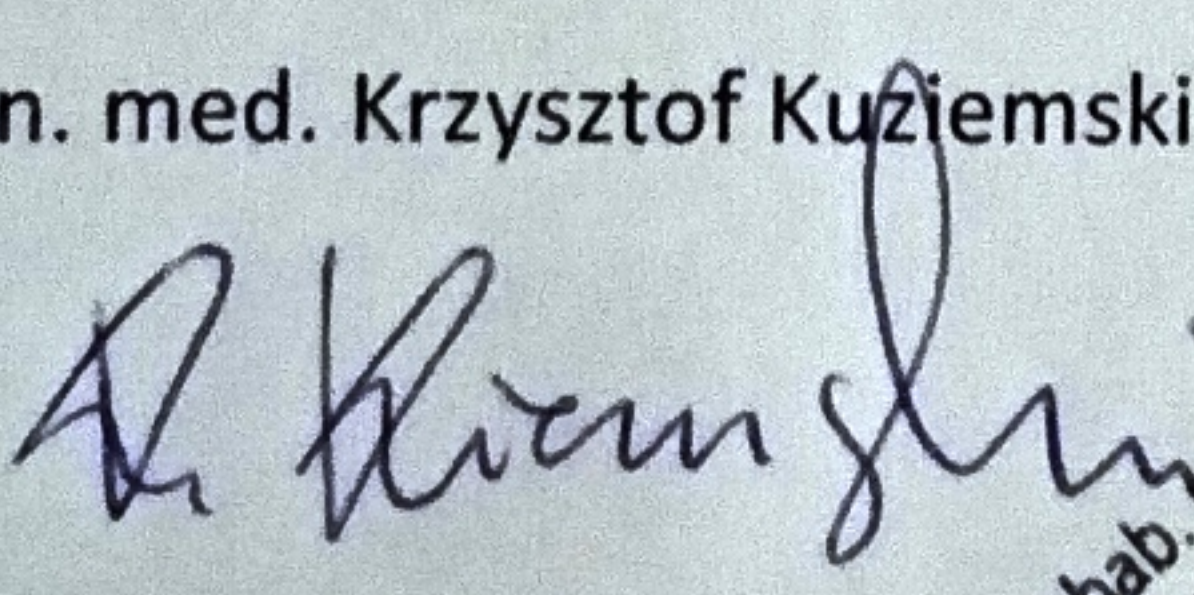
W pracy należy unikać umieszczania stwierdzeń potocznych takich jak: „.....FEV1 spadnie poniżej 60%...”, „.....może stanowić podwalinę do dalszego eksplorowania....”, „Niestwierdzenie korelacji nie dziwi”.

Wniosek końcowy

Podsumowując, uważam, iż przedłożona mi do recenzji praca doktorska jest nowatorska i samodzielna. Spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych oraz stanowi oryginalny dorobek naukowy Autora. Przedstawione w recenzji uwagi nie wpływają istotnie na wysoką ogólną ocenę rozprawy. Dlatego mam przyjemność wystąpić do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek med. Michała Poznańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną ocenianej rozprawy jak również wykazaną przez Doktoranta wyjątkową staranność w prezentacji wyników składam do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o wyróżnienie rozprawy.

dr hab. n. med. Krzysztof Kuźniemski


dr hab. n. med. Krzysztof Kuźniemski
specjalista chorób wewnętrznych
Nr ZUS 1620828

Gdańsk, 18 listopad 2016