

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Magdaleny Świsstek pt. „Ocena właściwości plejotropowych empagliflozyny w modelu uszkodzenia śródbłonka naczyniowego utlenionym cholesterolem i u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewydolnością serca”.

Niewydolność serca jest zespołem klinicznym, który charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i umieralnością. W Polsce liczbę chorych z niewydolnością serca szacuje się na około 1 milion osób. W związku z postępującym starzeniem się społeczeństwa liczba osób z niewydolnością serca stale się zwiększa. Zjawisko to paradoksalnie nasiliło się wraz z wdrażaniem do codziennej praktyki coraz nowszych technik leczenia ostrych zespołów wieńcowych. Przebieg skurczowej niewydolności serca może nasilać wiele schorzeń współistniejących. Niestety w przypadku pandemii COVID-19 problemy logistyczne mogą dodatkowo tą śmiertelność zwiększyć, a ponadto zwiększyć odsetek pacjentów u których po przebyciu incydentu wieńcowego zacznie rozwijać się wcześniej objawowa niewydolność serca. Wśród czynników ryzyka rozwoju niewydolności serca znajdują się wiek pacjenta, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, wady zastawkowe serca oraz zespół metaboliczny. Wprowadzone w 2021 roku wytyczne leczenia niewydolności serca zmieniły podejście terapeutyczne. Zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami leczenie było wdrażane w kolejnych „krokach”. Aktualnie zaleca się wprowadzenie szerokiej terapii, obejmującej 4 grupy leków o różnych mechanizmach działania. Jedną z grup leków obligatoryjnych i pierwszego rzutu stały się flozyny, których przedstawicielem jest empagliflozyna. Obecnie znamy cały szereg mechanizmów oddziaływania empagliflozyny na układ sercowo naczyniowy, jednak wciąż pojawiają się nowe aspekty działania tego leku. Z powyższych względów uważam, że prowadzenie badań w tej dziedzinie jest jak najbardziej uzasadnione.

Przedłożona do oceny praca obejmuje łącznie z pozycjami literatury i indeksami 77 stron. Piśmiennictwo, liczące 147 pozycji, głównie anglojęzycznych, zawiera najistotniejsze i najnowsze doniesienia dotyczące prezentowanego zagadnienia. Podając cytowane pozycje zastosowano używaną

podczas przygotowania publikacji zasadę cytowania zgodnie z kolejnością wystąpienia w tekście. Wydaje mi się, że posłużenie się układem alfabetycznym ułatwiłoby wyszukiwanie prac w indeksie, uwzględniając zarówno liczbę cytowanych prac jak i obszerność rozprawy. W tekście pracy znajdują się 3 zestawienia tabelaryczne i 10 klarownych rycin (w tym 9 wykresów, które też są rycinami) znakomicie ułatwiających zrozumienie zarówno podstaw teoretycznych jak i doskonale prezentujących uzyskane wyniki.

Układ rozprawy jest typowy dla prac doktorskich będących monografią. W obszernym wstępie w oparciu o dobrze i celowo dobrane piśmiennictwo, Doktorantka zaprezentowała należyłą wiedzę z obranego tematu, omówiła problem leczenia cukrzycy, przez pryzmat funkcji naczyń, zagadnienie niewydolności serca, mechanizmy działania fozyn. Szczególnie ciekawie prezentuje się rozdział w którym Doktorantka omawia efekty stosowania empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca czy przewlekłą chorobą nerek.

Lektura wstępu sugestywnie prowadzi czytelnika do rozdziału „Cele pracy”, uzasadniając celowość podjęcia badań będących tematem rozprawy. Celem była ocena przeciwzapalnego działania empagliflozyny w dwóch różnych stężeniach 1 μM i 10 μM w modelu *in vitro* poprzez ocenę ekspresji mRNA IL-33 oraz IL-35, IL-1 β , IL-10 w modelu HUVECs indukowanych 25-OHC w stężeniu 10 $\mu\text{g/ml}$ oraz w modelu *in vivo* poprzez ocenę wpływu trzymiesięcznej terapii empagliflozyną w dawce 10 mg/dobę na poziom ekspresji mRNA IL-33, IL-35(IL-12A, EB13), IL-1 β , IL-10 i białka IL-33 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca. Ponadto celem była ocena wpływu empagliflozyny na kinetykę generowania ROS, uszkodzenia jedno- i dwuniciowe DNA oraz oksydacyjne uszkodzenia puryn i pirymidyn w HUVECs indukowanych 25-OHC. Rozdział „Metody” prezentuje prawidłowy dobór materiału badawczego. Doktorantka skrupulatnie opisała zastosowaną procedurę badania. Warta podkreślenia jest bardzo nowoczesna metodyka wykorzystana w badaniu.

Doktorantka opierając się na uzyskanych wynikach stwierdza, że empagliflozyna *in vitro* w obydwu stężeniach zmniejsza ekspresję cytokin IL-1 β , IL-12A, EB13 na poziomie mRNA w HUVECs oraz

zwiększa poziom ekspresji IL-33 i IL-10 na poziomie mRNA w HUVECs. Jednocześnie zmniejsza kinetykę generowania ROS, poziom jedno- i dwuniciowych pęknięć DNA oraz oksydacyjnych uszkodzeń puryn i pirymidyn wywołanych preinkubacją HUVECs z 25-OHC. Efektów tych nie zaobserwowano po 3 miesiącach stosowania leku przez pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca.

W syntetycznej dyskusji Doktorantka trafnie konfrontuje otrzymane wyniki z danymi z literatury. Praca poprawna edytorsko, znajdują się w niej pojedyncze błędy literowe.

Praca ma istotne walory poznawcze, a wnioski wynikające z pracy mają wartość praktyczną i przyczyniają się do wzbogacenia wiedzy na temat mechanizmów działania empagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą. Temat pracy stanowczo zasługuje na dalsze kontynuowanie. Warto ocenić dokładniej dynamikę zachodzących procesów, a także pokusić się o poszukiwanie czynników je modulujących. Brak jednoznacznych wyników w badaniu pilotażowym może sugerować konieczność np. innego doboru grupy badanych osób. Mimo licznych kryteriów włączenia i wyłączenia grupa badana wcale nie jest tak jednorodna jak by się chciało widzieć w przypadku badania molekularnego.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska 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 (tj. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Magdaleny Świsstek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wobec innowacyjności i dużej wartości merytorycznej pragnę wystąpić z wnioskiem o wyróżnienie pracy.

429592E
prof. dr hab. med.
Grzegorz Grzeńk
specjalista kardiologii,
farmakologii klinicznej
i chorób wewnętrznych.