

Katowice / 26.10.2023 r.

## Ocena

**rozprawy doktorskiej lekarza Mateusza Staciwy z Kliniki Chorób  
Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Chorób  
Wewnętrznych i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

**zatytułowanej: „Ocena dynamiki zmian stężeń interleukiny IL-35 w  
porównaniu do interleukiny IL-10 i interleukiny IL-6 u pacjentów z  
ostрым zespołem wieńcowym”**

Klinika  
Chorób Wewnętrznych  
i Farmakologii Klinicznej  
Katedry Farmakologii

40-752 Katowice,  
ul. Medyków 18  
[www.sum.edu.pl](http://www.sum.edu.pl)

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI  
prof. Bogusław Okopień  
[bokopien@sum.edu.pl](mailto:bokopien@sum.edu.pl)

SEKRETARIAT KATEDRY  
tel.: +48 32 252 39 02  
fax: +48 32 288 85 32  
[farmklin@sum.edu.pl](mailto:farmklin@sum.edu.pl)

SEKRETARIAT KLINIKI  
tel.: +48 32 789 43 40  
fax: +48 32 789 43 43  
[cwf@uick.katowice.pl](mailto:cwf@uick.katowice.pl)



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Rozprawa składa się z 83 stron i posiada typowy układ. Zawiera wstęp, wyodrębnione założenia i cel pracy, opis grupy badanej oraz metodyki badawczej. Prezentację wyników w dysertacji wzbogacono tabelami, wykresami i rycinami ułatwiającymi zapoznanie się z uzyskanymi danymi. Następnie Doktorant przeprowadza umiejętną dyskusję i formułuje wnioski odpowiadające celom pracy. Rozprawa posiada także wysoko oceniany przez recenzenta fragment prezentujący ograniczenia pracy.

Kandydat w treści dysertacji powołuje się na 138 pozycji celnie dobranego aktualnego piśmiennictwa. Dla lepszej orientacji czytelnika zamieszczono indeks skrótów, wykaz rycin i tabel oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Dysertację dostarczono do recenzowania zarówno w formie wydrukowanej, jak i na nośniku elektronicznym.

Dociekania naukowe lekarza Mateusza Staciwy koncentrują się na ustaleniu jak zmienia się stężenie wybranych interleukin u chorych z ostrym zespołem wieńcowym w przebiegu STEMI, NSTEMI i UA. Grupę badawczą stanowiło 40 chorych przyjętych do szpitala w trybie nagłym. Po koronarografii wykonano angioplastykę.

Doktorant na 24 stronach wstępu wyczerpująco przedstawia epidemiologię miażdżycy, zawału serca i ostrego zespołu wieńcowego.

Omawia ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji w skali GRACE. Dokładnie opisuje różne mechanizmy miażdżycowego uszkodzenia naczyń wieńcowych, tj. pęknięcie blaszki, nadżerki śródbłonka czy zakrzep przyścienny.

Logiczną konsekwencją wywodu jest dostrzeżenie roli limfocytów T regulatorowych w progresji miażdżycy, a później dokonanie charakterystyki wybranych w badaniach interleukin, tj. 6tej, 10tej i 35tej. Kandydat rozważa również receptorowe mechanizmy ich działania.

Interesujące jest wyprowadzenie ze wstępu założeń pracy uwzględniających zarówno przewlekły stan zapalny, jak i pęknięcie blaszki miażdżycowej oraz uszkodzenie reperfuzyjne. Następnie Autor werbalizuje cele szczegółowe oraz hipotezy dysertacji.

Podano numer i datę pozytywnej decyzji Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Badacz ustalił kryteria włączenia i wyłączenia z badania klinicznego. Opisano zasady postępowania z chorymi włączonymi do badania. Krew do oznaczeń pobierano w momencie wystąpienia OZW przed rewaskularyzacją oraz po 3 miesiącach od incydentu.

Pan Mateusz Staciwa wyczerpująco komentuje wykorzystane procedury badawcze. Opis zastosowanych metod jest dokładny i staranny. Podano charakterystykę oraz sekwencje nukleotydowe starterów zastosowanych w reakcji real-time PCR.

W analizie statystycznej sprawdzono rodzaj rozkładu danych, a następnie wykonano odpowiednie dla uzyskanego rozkładu testy. Podano także nazwę programu komputerowego, z którego wykorzystaniem analizy zostały przeprowadzone.

Rozdział wyniki liczy jedenaście stron, a rozpoczyna go wnikliwa analiza populacyjna grupy badanej. Pojawiają się w niej schorzenia współistniejące, jak i stosowane u chorych leki.

Kandydat ze względów obliczeniowych utworzył dwie podgrupy, tj. NSTEMI + UA (n=21) i STEMI (n=19). Skrupulatnie podano wyniki lipidogramu, stężeń białek ostrej fazy i hormonu przedsiorkowego oraz parametry echokardiograficzne. Na uznanie zasługują obliczenia dynamiki zmian stężeń interleukin oraz ekspresji mRNA niezbędnego do ich biosyntezy.

Przeprowadzona przez lekarza Mateusza Staciwę dyskusja jest obszerna i precyzyjna. Autor sprawnie odnosi uzyskane dane do dobrze dobranego najnowszego piśmiennictwa. Krytycznie ocenia wyniki i wnioski z dużych, randomizowanych prób klinicznych. Pozostające po redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych ryzyko rezydualne wiąże się z aktywacją prozapalną organizmu w przebiegu miażdżycy. Omawia wyniki randomizowanych badań z

antagonistą receptora IL-1 $\beta$ , tj. anakinrą, a także z zastosowaniem kolchicyny. Trafnie komentuje wzrost częstości zapaleń płuc u chorych przyjmujących kolchicynę.

Kolejnym poruszonym zagadnieniem jest możliwość określenia grupy chorych, u której ryzyko resztkowe związane ze stanem prozapalnym odgrywa istotną rolę.

Następnie w uporządkowany sposób przedstawia wyniki prac dotyczących wybranych przez siebie interleukin. Na uwagę zasługuje ocena populacji badanych pod względem zaawansowania procesów zapalnych oraz przyjętych kryteriów włączenia i wyłączenia z prób klinicznych.

Ciekawym fragmentem dyskusji jest ujęcie interleukiny-35 jako cytokiny przeciwzapalnej, efektorowej i blokującej jednocześnie. Odpowiada to przyjętej w piśmiennictwie koncepcji modelu roboczego, w którym interleukina-35 i jej receptory stanowią model molekularny związany z homeostazą.

Dalej Autor porządkuje kolejne czynniki prognostyczne u chorych z ostrymi zdarzeniami wieńcowymi. Wyróżnia tu głównie rodzaj incydentu oraz krótkoterminową lub długoterminową perspektywę prognozy. Bierze również pod uwagę wielochorobowość, palenie papierosów i stosowane leki. Wyniki swoich analiz celnie odnosi do danych literaturowych.

Kandydat przeprowadza też trudną dyskusję dynamiki zmian stężeń badanych interleukin. Wykorzystuje wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach.

Nie unika skomplikowanych rozważań dotyczących ekspresji mRNA dla interleukin w izolowanych jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej chorego. Doktorant przytacza istotne fakty, a to że fragmenty IL-35 są wydzielane nie tylko przez izolowane komórki, a także przez komórki śródbłonna, a ponadto że podjednostka Ebi-3 interleukiny-35 stanowi składową IL-27 działającą prozapalnie i depresyjnie na mięsień sercowy.

Chronologicznie na końcu dyskusji pojawia się strona rozważań nad ograniczeniami badania. Autor wymienia liczebność grupy badanej, brak grupy odniesienia, jednolitość punktów czasowych i ich ilość, brak oznaczeń IL-10, a także kwestię lokalizacji zmian w naczyniach wieńcowych. Recenzent podkreśla, że krytyczne spojrzenie na swoje dokonania podnosi znakomicie wartość pracy.

Praca stanowi istotną kontynuację badań Promotora, Pani Profesor Marleny Broncel nad tłem zapalnym chorób układu sercowo-naczyniowego. Bezpośrednio o wykorzystaniu dorobku macierzystego ośrodka świadczy cytacja publikacji z Arch Med. Sci. 2017, 13, 778 której pierwszym autorem jest Pani Doktor będąca Promotorem pomocniczym rozprawy.

Autor dokonuje detalicznego podsumowania wyników w jasno wyrażonych dziesięciu punktach i tabeli 11 (str. 65-66). Zwieńczeniem pracy są wnioski odpowiadające założonym celom badań.

W pedantycznie opracowanej dysertacji trudno znaleźć niedociągnięcia. Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na kilka drobiazgów w niczym nie umniejszających wartości rozprawy. I tak wstęp w stosunku do pozostałych części pracy jest zbyt obszerny, a w znakomitej skądinąd dyskusji refleksje na temat wyników własnych są zbyt skąpe. Ponadto recenzent częściej stosuje termin antagonist, a nie inhibitor receptora (str. 54, pierwszy wiersz). Wreszcie we wnioskach unikałbym zwrotów „co może” oraz „może to” przenosząc te wątpliwości na koniec dyskusji dla planowania dalszych badań. Prosiłbym aby te uwagi rozważyć przy opracowaniu manuskryptów do druku.

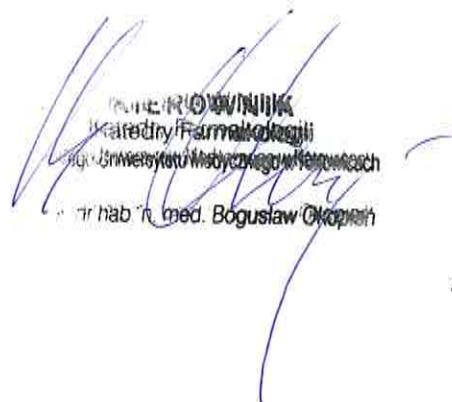
Reasumując konstatuję, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została dobrze i starannie wykonana. Wnosi ona nowe i ważne dla nauk medycznych informacje na temat działania oraz znaczenia prognostycznego interleukin z komórek jednojądrzastych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Doktorant w pełni opanował wiele nowoczesnych metodyk badawczych oraz wzorowo opracował, przedstawił i zinterpretował wyniki wykonanych badań.

*Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789).*

**Zatem mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Pana Mateusza Staciwy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Jednocześnie stawiam i gorąco popieram wniosek o wyróżnienie ocenionej dysertacji po spełnieniu wymogów formalnych obowiązujących w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi**



Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień  
Katedra Farmakologii  
Uniwersytet Medyczny w Katowicach