

Katowice, 05.08.2023 r.

Elektronicznie  
podpisany przez  
okowalski

Data: 2023.09.01  
11:45:42 +02'00'

## O C E N A

rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Pauli

pt. „**ZWIĄZEK OSOCZOWYCH STĘŻEŃ PCSK9 I WYBRANYCH CYTOKIN Z  
PARAMETRAMI BIOCHEMICZNYMI, ECHOKARDIOGRAFICZNYMI I KLINICZNYMI U  
PACJENTÓW Z CHOROBAŃ WIEŃCOWĄ ROZPOZNANĄ W MŁODYM WIEKU**”

Każdego roku wzrasta na świecie liczba zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Z tego powodu profilaktyka, właściwa diagnostyka i leczenie choroby wieńcowej, jako jednej z chorób sercowo-naczyniowych, stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Zwłaszcza pacjenci z CAD ujawnioną w młodym wieku mają złe rokowanie, umierają w ciągu 15 lat od pierwszego epizodu choroby. Dlatego lepsze poznanie tej grupy pacjentów odgrywa ważną rolę w prewencji kardiologicznej i unikaniu kolejnych zdarzeń wieńcowych. Patogeneza miażdżycy jest wieloczynnikowa i zróżnicowana, wiąże się ze złożonymi reakcjami zapalnymi i proliferacyjnymi, a znajomość mechanizmów molekularnych leżących u podstaw chorób sercowo-naczyniowych oraz mediatorów zapalnych uczestniczących w wieloetapowej kaskadzie przebiegu miażdżycy może pomóc w zdefiniowaniu nowych aspektów badań biologii naczyń i markerów ryzyka CAD.

Celem rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Pauli była ocena, u pacjentów z chorobą wieńcową rozpoznaną w młodym wieku, związku między stężeniem w osoczu białek PCSK9, IL-6 i VEGF-A a: obrazem klinicznym, obecnością niektórych znanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, wybranymi parametrami biochemicznymi, parametrami morfologii serca, jego funkcji skurczowej i rozkurczowej, a także niektórymi radiologicznymi wskaźnikami postępu

miażdżycy tętnic szyjnych i obwodowych. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 100 strony druku i składa się ze wstępu, przedstawienia celu pracy, opisu materiałów i metod, omówienia wyników i ich dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykazu skrótów, piśmiennictwa oraz załączonych publikacji będących rezultatem prowadzonych przez doktorantkę badań (łącznie IF = 5.012; punktacja MEiN = 269). W rozdziale „Materiał i metody” doktorantka charakteryzuje grupy kontrolną i badaną. Grupą z CAD jest 100 osób z chorobą zdiagnozowaną w wieku do 50 r.ż. u mężczyzn i w wieku do 55 r.ż. u kobiet. Autorka ściśle zdefiniowała kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Szczegółowe opisy zastosowanych metod i procedur są bardzo skrupulatne i systematyczne, umożliwiając czytelnikowi odtworzenie przeprowadzonych badań. Uzyskane wyniki doktorantka analizowała w oparciu o właściwie dobrane metody statystyczne. W dysertacji nie przedstawiono rozdziału „Wyniki” i „Dyskusja” w klasycznej postaci, ale jako wspólny rozdział stanowiący „Omówienie wyników przedstawionych w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej”. W rozdziale tym doktorantka wyczerpująco opisała wyniki badań i poddała je gruntownej dyskusji. Treść trzech wniosków końcowych jest adekwatna do założeń i celu rozprawy oraz znajduje uzasadnienie w uzyskanych wynikach. Streszczenie zarówno w języku polskim, jak i angielskim prezentuje najważniejsze zagadnienia poruszane w rozprawie. Obszerne piśmiennictwo jest aktualne, trafnie dobrane i przytoczone, jednolicie opracowane, obejmuje 132 pozycje.

Zgodnie z przepisami ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” rozprawa doktorska ma prezentować ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy doktorskiej ma być oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a dysertację może stanowić praca pisemna, w tym monografia naukowa lub zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych. Mając powyższe na uwadze, w mojej opinii dotyczącej rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Pauli, przedstawiam trzy wymagane przez ustawodawcę elementy:

- 1) ocenę wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w określonej dyscyplinie;
- 2) ocenę wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora;
- 3) ocenę wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Ad1. Pozytywnie oceniam ogólną wiedzę teoretyczną lekarz Natalii Pauli w dyscyplinie nauk medycznych. Zwięzły wstęp dysertacji właściwie przygotowuje czytelnika do lektury całej pracy, trafnie uzasadnia podjęcie tematu badawczego i świadczy o bardzo dobrej znajomości zagadnienia, od strony kardiologicznej, w tym także znajomości nieklasycznych czynników ryzyka CAD. Pomocne w zrozumieniu poruszanych zagadnień są sporządzone przez doktorantkę ryciny wyjaśniające szlaki sygnalizacji komórkowej aktywowanej przez analizowane czynniki. Doktorantka doskonale zna piśmiennictwo w zakresie tematu pracy i adekwatnie cytuje wyniki wcześniejszych badań. Potwierdzeniem zdobytej wiedzy, jest opublikowana przez doktorantkę praca poglądowa: **Pauli N., Rać M.E.** *PCSK9 – nowe perspektywy farmakoterapii hipolipemizującej u pacjentów z chorobą wieńcową.* Farm Pol. 2020, 76 (6): 312–317, DOI 10.32383/farmpol/125671.

Ad2. Pozytywnie oceniam umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez lekarz Natalię Pauli. Cele zostały jasno i precyzyjnie sformułowane, doświadczenie logicznie zaplanowane. Interpretacja wyników, z adekwatną oceną siły uzyskanych dowodów, jest dojrzała, obiektywna i wyważona. Autorka rozprawy zachowała należyty krytycyzm w interpretacji własnych wyników. Doktorantka nie starała się na siłę udowodnić związku badanych parametrów, co uznaję za umiejętność samodzielnego wyciągania wniosków, gdyż wynik negatywny jest tak samo ważny dla nauki, jak wynik pozytywny. Lekarz Natalia Pauli potrafiła aktywnie współpracować w zespole badawczym, złożonym z kardiologów, internisty, radiologa, biologów

molekularnych oraz wykorzystać środki na finansowanie publikacji z Funduszu Stymulacji Nauki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (grant nr FSN-130-01/18). Na uwagę zasługuje umiejętne zastosowanie metod molekularnych do własnych celów badawczych, czego potwierdzeniem jest opublikowana we współautorstwie praca metodyczna: *Dziedziejko V., Pauli N., Kuligowska A., Safranow K., Goschorska M., Chlubek D., Rać M. Significant limitations associated with the analysis of human plasma soluble CD36 performed by ELISA. Pomeranian J. Life Sci. 2018; 64(3): 5-7; DOI: 10.21164/pomjlifesci.437.*

Ad3. Pozytywnie oceniam oryginalne rozwiązanie przez doktorantkę problemu naukowego, jakim było poszukiwanie wiarygodnych markerów wczesnych zmian miażdżycowych w naczyniach, w tym markerów biochemicznych. Publikacje stanowiące podstawę rozprawy stanowią spójną całość i są konsekwentnym dążeniem doktorantki do zweryfikowania postawionych hipotez naukowych. Praca poświęcona jest bardzo aktualnym zagadnieniom z pogranicza kardiologii i biologii molekularnej. Wyniki prac przynoszą nowe i ważne spostrzeżenia dotyczące braku silnych wzajemnych związków pomiędzy zmiennością osoczowych stężeń białka PCSK9 i cytokin z wybranymi parametrami biochemicznymi, echokardiograficznymi i klinicznymi u pacjentów z chorobą wieńcową rozpoznaną w młodym wieku. Autorka odnosi wyniki własne do odpowiednich danych z piśmiennictwa i – co bardzo istotne – zwraca uwagę na ograniczenia pracy, zachowuje należyty krytycyzm w stosunku do swoich badań. Zatem omówienie wyników i ich dyskusja stanowi bardzo wartościową część pracy, czego potwierdzeniem są opublikowane przez doktorantkę trzy prace oryginalne: **Pauli N., Dziedziejko V., Safranow K., Rać M., Chlubek D., Sulikowski T., Rać M.E. A possible protective effect of the plasma PCSK9 against myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2022, 79 (3): 409-418; DOI: 10.32383/appdr/152438 IF: 0.555** punktacja MEiN = 100; **Pauli N., Kuligowska A., Krzystolik A., Dziedziejko V., Safranow K., Rać M., Chlubek D., Rać M.E. The circulating VEGF is only marginally associated with an increased risk for atherosclerosis. Minerva Cardioangiol.**

2020, 68 (4): 332-338; DOI: 10.23736/S0026-4725.20.04995-6; **IF: 1.347** punktacja MEiN = 20; **Pauli N.**, Puchałowicz K., Kuligowska A., Krzystolik A., Dziedziejko V., Safranow K., Rać M., Chlubek D., Rać M.E. *Associations between IL-6 and echo-parameters in patients with early onset coronary artery disease*. *Diagnostics*. 2019, 9(4): art. 189. DOI: 10.3390/diagnostics9040189; **IF: 3.110** punktacja MEiN = 70.

Powyższe prace stanowiące postawę rozprawy doktorskiej, pokazują jak obszerną pracę wykonała doktorantka, aby doświadczalnie i merytorycznie zweryfikować postawione hipotezy.

#### *Uwagi recenzenta*

Oceniana praca nie budzi moich zastrzeżeń merytorycznych, a przytoczone poniżej uwagi mają głównie charakter korektorski lub redakcyjny, albo są sugestiami dotyczącymi dalszego sposobu publikacji wyników w czasopismach lub propozycjami rozszerzenia badań.

1. Tytuł pracy obiecuje nieco więcej niż w istocie zbadano, jeśli chodzi o wybrane cytokiny. Czym kierowała się doktorantka przy wyborze właśnie tych cytokin?
2. Rozprawa zawiera niewielką liczbę drobnych błędów literowych lub składniowych, w kilku miejscach tekstu są podwójne spacje.
3. W podpisach wszystkich rycin brakuje opisu użytych w nich skrótów nazw poszczególnych związków. Dane te są opisane w tekście, ale ich brak na rycinach poważnie utrudnia czytelnikowi zrozumienie istoty opisywanych szlaków sygnałowych.
4. Moc statystyczną otrzymanych wyników znacznie poprawiłaby większa liczebność grupy badanej. Z pewnością ograniczeniem jest tu kryterium młodego wieku, które sprawiło, że zebranie grupy 100 pacjentów z jednego dużego ośrodka kardiologicznego zajęło dużo lat. Doktorantka wskazuje w pracy, że brak istotnych statystycznie różnic w niektórych analizach mógł być spowodowany zbyt małą liczebnością badanej grupy. Fakt ten może także stanowić pozytywną motywację do kontynuacji badań na większej grupie i w kolejnych latach pracy. Dodatkowo kieruję pytanie do doktorantki, dlaczego pierwsza praca została opublikowana w

roku 2018 a ostatnia 2022, czyli po 5 latach? Z czego wynikał tak długi okres badań czy też publikacji wyników?

5. Zaskakujące są wyniki sugerujące ochronny wpływ osoczowego PCSK9 w przypadku przerostu mięśnia sercowego i dysfunkcji rozkurczowej. Doktorantka podkreśla, że jest ostrożna we wnioskach, ponieważ w badaniu brakuje wyników wskazujących, w jaki sposób PCSK9 może chronić przed przerostem LV. Czy autorka mogłaby się jednak pokusić o propozycje wy tłumaczenia tego zjawiska?
6. Wykaz skrótów powinno się umieścić na początku pracy. Umieszczenie go za streszczeniem, a przed piśmiennictwem może być utrudnieniem w czytaniu pracy dla osób słabo obeznanych z tematem pracy.

Powyższe uwagi w żadnym stopniu nie wpływają na ogólną bardzo wysoką ocenę dysertacji, spełniającej wszystkie standardy stawiane rozprawom doktorskim. W oparciu o powyższą pozytywną opinię wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lekarz Natalii Pauli do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na to, że podstawą do realizacji pracy doktorskiej było opublikowanie prac o łącznym **IF = 5.012** i punktacji **MEiN = 269**, wnioskuję również o wyróżnienie rozprawy, o ile tylko zostaną spełnione pozostałe warunki przyjęte przez Wysoką Radę.

# okowalski

dr hab. n. med. Oskar Kowa' ki pro. ŚUM  
Elektronicznie podpisany  
przez okowalski  
Data: 2023.09.01  
11:46:10 +02'00'

**Profesor SUM badawczo-dydaktyczny**  
Zakładu Żywienia Człowieka  
Katedry Dietetyki  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
dr hab. n. med. Oskar Kowalski, prof. SUM