

Prof. dr hab. Agnieszka Noszczyk-Nowak

Wrocław, 6.09.2021 r.

Katedra Chorób Wewnętrznych

z Kliniką Koni, Psów i Kotów

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

## OCENA

rozprawy doktorskiej lek. wet. Karoliny Wrześniewskiej pt. „Rola wybranych biomarkerów w diagnostyce uszkodzeń nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności serca u psów.”

Niewydolność serca stała się epidemią XXI i stanowi istotny odsetek przyczyny śmierci ludzi i zwierząt. Sytuacja ta, spowodowała, że kardiologia jest jedną z najszybciej rozwijających się obszarów medycyny weterynaryjnej. Wraz z rozwojem medycyny weterynaryjnej i opieki nad zwierzętami towarzyszącymi rośnie średnia długość życia psów. Coraz większe znaczenie ma więc rozpoznawanie i leczenie chorób związanych z wiekiem u psów i kotów. Jedną z najczęściej występujących chorób serca u psów w starszym lub podeszłym wieku jest zwyrodnienie zastawki mitralnej (MMVD, ang. myxomatous mitral valve disease), prowadzące do lewokomorowej niewydolności serca. Kardiomiopatie to grupa pierwotnych chorób mięśnia sercowego, związanych z jego dysfunkcją, a najczęściej rozpoznawaną kardiomiopatią u psów jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, ang. dilated cardiomyopathy). W kolejnych fazach niewydolności serca, zwłaszcza w fazie C i D, często dochodzi do rozwoju niewydolności nerek. Stan ten znacznie utrudnia leczenie niewydolności serca, ale też wpływa na rokowanie u danego pacjenta oraz jakość i długość życia. Niewydolność serca to choroba o wielu obliczach, problematyczna w diagnostyce i jeszcze trudniejsza w ocenie rokowania, stąd poszukiwanie i ocena przydatności nowych biomarkerów chorób współistniejących lub wnikających ma aspekt nie tylko aplikacyjny, ale i praktyczny, zwłaszcza w aspekcie rozpoznawania niewydolności nerek w jak najwcześniejszych jej stadiach. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów, u których modyfikacja leczenia lub wprowadzenie dedykowanej diety może opóźnić skutki dysfunkcji nerek.

Rozprawa doktorska lek. wet. Karoliny Wrześniewskiej, przedstawiona w postaci wydruku komputerowego, ma typowy układ dla tego typu prac i została zaopatrzona w streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz skrótów. W obszernym, 16-stronicowym wstępie, Doktorantka omawia szczegółowo przyczyny niewydolności serca u

psów, jej aktualną klasyfikację wg American Collage of Veterinary Internal Medicine, powiązanie niewydolności serca z funkcją nerek czyli oś sercowo-nerkową, a także szczegółowo opisuje wybrane biomarkery uszkodzenia nerek. Lekarka weterynarii Karolina Wrześniewska sprawnie porusza się po tematyce aktualnej diagnostyki niewydolności serca u psów, biomarkerów uszkodzenia nerek oraz roli niewydolności nerek jako konsekwencji niewydolności serca, cytując aktualne badania dotyczące tych zagadnień. Wybór biomarkerów uszkodzenia nerek jako potencjalnie przydatnych do rozpoznawania wczesnego stadium ich niewydolności jest prawidłowo uzasadniony. Każde z wybranych białek jest dokładnie scharakteryzowane, a swój wybór Doktorantka oparła o szeroki wachlarz badań z zakresu uszkodzenia nerek, nie tylko u psów, proponując unikatowy panel pozwalający wychwycić uszkodzenie kanalika bliższego, kanalika dalszego oraz zmniejszenie filtracji nerkowej. Biegłość Doktorantki w temacie jest widoczna m.in. poprzez zacytowanie 112 pozycji piśmiennictwa. Podsumowując, wstęp zawiera aktualny przegląd piśmiennictwa, uwzględniający najnowsze dane dotyczące chorób serca, związku chorób serca z niewydolnością nerek i potencjalnej przydatności cystatyny C, NGAL i KIM-1 w ocenie uszkodzenia nerek u psów z niewydolnością serca.

Jednostronicowy rozdział dotyczący celu badań zredagowany został prawidłowo, a cele jasno sprecyzowane.

Rozdział „Materiały i metody” obejmuje 4 stron. Badania zostały wykonane u 75 zwierząt, pacjentów Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie. Psy zostały podzielone na 3 główne grupy: zwierzęta bez choroby serca stanowiące grupę kontrolną, psy z kardiomiopatią rozstrzeniową i psy z chorobą zwyrodnieniową zastawki mitralnej. W tej części dysertacji Autorka zrozumiale opisuje metodykę badań: kwalifikację zwierząt do danej grupy wraz z oceną stopnia zaawansowania niewydolności serca, protokół badania wraz z badaniami dodatkowymi, metodykę badań laboratoryjnych, w tym oznaczenie wytypowanych przez siebie biomarkerów metodą immunoenzymatyczną. W podrozdziale „Metody badań statystycznych” nie podano poziomu istotności jaki przyjęto w analizach. Na podstawie tego rozdziału widać, że Doktorantka dobrze opanowała warsztat i sprawnie się nim posługuje, zarówno jako badacz jak i lekarz.

Rozdział wyniki obejmuje 10 strony, w tym 2 rycin i 8 tabel. Doktorantka dokonuje oceny badanych parametrów w wyznaczonych grupach badanych zwierząt, ilustrując je wykresami i tabelami. Zabrakło opatrzenia tabel i wykresów w stosowne komentarze

dotyczące uzyskanych rezultatów, co zapewne zostanie uzupełnione w ostatecznej publikacji. Warto też skorygować oznaczenie różnic istotnych statystycznie tak, aby jasne było których grup/podgrup różnica ta dotyczy. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt analizy wybranych wskaźników u psów z MMVD z podziałem na grupy zaawansowania choroby. Ta część wyników może stanowić cenną informację nie tylko dla naukowców, zajmujących się tematyką chorób serca, ale w niedalekiej przyszłości także lekarzy praktyków chcących poszerzyć profil diagnostyczny. Zabrakło w tym rozdziale wyników badania echokardiograficznego psów z poszczególnych grup. Wartościowym byłoby dodanie zarówno w rozdziale wyniki, jak i później do dyskusji korelacji parametrów echokardiograficznych (frakcji skracania, objętości wyrzutowej, objętości minutowej) z uzyskanymi wynikami stężeń poszczególnych biomarkerów czy też ich stosunku do kreatyniny. W przyszłości bardzo cenna byłaby też analiza uzyskanych wyników stężeń badanych biomarkerów kilkakrotnie u tego samego psa w aspekcie progresji choroby serca.

W 9-stronicowej dyskusji Doktorantka omawia wyniki swoich badań w świetle prac innych autorów. W omówieniu przejrzyste, przekonujące rozumowanie, trafne obserwacje jak i konsekwentny logiczny ciąg wyводу potwierdzają rzetelność i dojrzałość badacza. Zwraca uwagę wyważona i przemyślana interpretacja wyników badań własnych. Nie jest to zadanie łatwe i tak jak w wielu przypadkach, w których udział mają liczne czynniki, nie sposób uzyskać jednoznaczną odpowiedź na postawioną hipotezę badawczą.

Na podstawie przeprowadzonych badań Autorka wyciągnęła 5 wniosków opartych na uzyskanych wynikach. Te najbardziej innowacyjne, o dużym aspekcie aplikacyjnym w praktyce klinicznej dotyczą psów z MMVD, ponieważ grupa tych zwierząt była najliczniejsza i reprezentowana zarówno przez psy w bezobjawowej (B1, B2) fazie choroby, jak i objawowej (C). Wniosek dotyczący psów z DCM powinien być sformułowany mniej kategorycznie.

Spis piśmiennictwa jest czytelny i sporządzony w sposób jednorodny. Zawiera on 112 pozycji aktualnego piśmiennictwa z lat 1995-2021. Podczas ostatecznego redagowania pracy do druku unikałabym jednak powoływania się na prace popularno-naukowe z czasopism, które nie znajdują się w międzynarodowych rankingach czasopism naukowych.

Analiza ograniczeń metodologicznych i technicznych pracy zawarta stanowiłaby cenne uzupełnienie dysertacji.

W tak obszernej dysertacji Doktorantka nie ustrzegła się drobnych błędów:

- str. 7 lepszym wyrażeniem zamiast „zejść śmiertelnych” byłoby użycie „śmierci”

- str. 8 DCM charakteryzuje się poszerzeniem/rozstrzenią wszystkich jam, a nie „niekiedy również prawej”

- str. 9 statystyki mówią o znacznie wyższej prevalencji DCM wśród dobermanów, należałoby tu sięgnąć po bardziej aktualne dane niż te, z 2001 roku

- str. 12, 16 zamiast „medycyna ludzka” używa się określenia „medycyna człowieka”

- str. 24 powinno być badanie kliniczne z pomiarem ciśnienia i badanie echokardiograficzne zamiast „z mierzeniem ciśnienia” i „echokardiografią”

- str. 26 należy podać zakres głowic w MHz

- str. 26 brak cytowania wytycznych badania echokardiograficznego psów

W podsumowaniu opinii wysoko oceniam przygotowanie teoretyczne Doktorantki, umiejętność postawienia problemu badawczego i jego realizacji. Sposób przeprowadzenia badań, wybór i ilość analizowanych markerów oraz użycie nowoczesnych metod badawczych. Przedstawienie wyników i ich interpretacja dowodzi zarówno dobrej znajomości przedmiotu badań, ale także dużej dojrzałości Doktorantki jak adeptki pracy naukowej. Jak każda praca, również przedstawiona do recenzji dysertacja nie ustrzegła się przed pojedynczymi pomyłkami oraz drobnostkami interpunkcyjnymi, nie wpływającymi na jej wartość naukową. Uwagi zawarte w niniejszej recenzji mają charakter porządkowy i nie wpływają na wartość merytoryczną dysertacji.

Rozprawa doktorska lek. wet. Karoliny Wrześniewskiej pt. „Rola wybranych biomarkerów w diagnostyce uszkodzeń nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności serca u psów” spełnia w mojej ocenie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk weterynaryjnych określone w art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. Nr 64, poz. 595, ze zm.) w zw. z art. 179 ust. 3 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U. z 30.09.2018 r. poz. 1669). Na tej podstawie przedstawiam Radzie Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

  
Prof. dr hab. Agnieszka Noszczyk-Nowak