

Katedra i Klinika Kardiologii,
Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych ,
II Wydział Lekarski,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarz - Pani Aleksandry Rojek

Tytuł pracy:

„Ocena zależności pomiędzy stężeniem galektyny-3 oraz peptydu n- acetylo-ser-asp-lys-pro(ac-SDKP) a upośledzoną tolerancją wysiłku u chorych na niewydolność serca z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory”.

Spółeczeństwa krajów cywilizowanych starzeją się. Jednym z medycznych tego skutków jest zespół objawów klinicznych, będący efektem różnych chorób serca , nazwany niewydolnością serca(NS). Z powodów poznawczych , diagnostycznych, naukowych, epidemiologicznych i klinicznych, współcześnie NS jest dzielona na niewydolność lewej komory z obniżoną frakcją wyrzutową (skurczowa niewydolność serca; *ang. Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF*) i z zachowaną frakcją wyrzutową (rozkurczowa niewydolność serca ; *ang. Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF*) (lewa komora ; *ang. LV – Left Ventricle*). Choć zwykle jest to ciąg zdarzeń patofizjologicznych opisujący jeden zespół objawów klinicznych w różnych okresach jego rozwoju i różnym czasie trwania . Z drugiej zaś strony HFpEF jest wielobjawowym zespołem klinicznym o charakterystycznej epidemiologii, zwykle odmiennej niż w postaci z obniżoną frakcją wyrzutową . Częściej dotyczy osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą , migotaniem

przedsionków. Są to zwykle ludzie starsi, częściej kobiety i osoby otyłe. Częstość występowania w populacji HFpEF wynosi od 1 do 6%, znacznie wzrasta z wiekiem, sięgając nawet powyżej 10% osób po 80 tym roku życia. Jednocześnie ta postać stanowi ok. 50% wszystkich chorych z niewydolnością serca i procent ten stale wzrasta. Objawem głównym tego stanu jest duszność, co w efekcie powoduje nietolerancję coraz mniejszych wysiłków. Podstawowym, praktycznym narzędziem rozpoznania HFpEF jest echokardiografia. Jednak wiedza na temat niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową jest istotnie niepełna. Nie znamy dobrze patofizjologii rozkurczu lewej komory serca. Nie w pełni rozumiemy problemy tej dysfunkcji, zaburzeń relaksacji, upośledzenia podatności czy procesów restrykcyjnych mięśnia lewej komory. Nie znamy dobrze roli czynników naczyniowych w patogenezie zaburzeń napełniania LV, nie do końca rozumiemy zaburzenia podatności miokardium zależne od macierzy pozakomórkowej czy procesów włóknienia mięśnia serca. W tych procesach słabo poznana jest rola białek, np. białek podporowych sarkomeru czy tych mediujących procesy fibrotyczne indukowane aldosteronem. Takim białkiem jest np. galektyna-3, której rola w patogenezie rozkurczowej niewydolności serca rośnie. Takim peptydem jest też Ac-SDKP, który być może pełni funkcję ochronną. W końcu, nie umiemy dobrze leczyć objawów rozkurczowej niewydolności serca. Robimy to podobnie, jak w postaci z obniżoną frakcją wyrzutową. Nie ma dużych, randomizowanych badań klinicznych na ten temat. A rokowanie jest równie złe jak w postaci z niską EF. 5-letnie przeżycie u osób hospitalizowanych z tego powodu wynosi jedynie 35-45%.

Lekarz Aleksandra Rojek postanowiła zająć tymi trudnymi problemami szeroko. Podjęty przez Nią ambitny problem badawczy jest bardzo aktualny i w pełni merytorycznie uzasadniony. W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele prac badających powiązania pomiędzy upośledzoną wydolnością wysiłkową,

dysfunkcją rozkurczową lewej komory a stężeniami galektyny- 3 i peptydu n-acetylo-ser-asp- lys-pro u chorych z rozkurczową niewydolnością serca .
Wybrany przez Autorkę tak złożony i słabo zbadany , istotny klinicznie , temat ,potwierdza wartość poznawczą pracy i świadczy o szerokich zainteresowaniach a jednocześnie o umiejętności planowania badań naukowych.

Muszę przyznać ,że przedstawiony mi do recenzji doktorat, w pierwszej chwili wzbudził mój niepokój merytoryczny – czy nie nazbyt wielu wątków Autorka podjęła w swojej pracy i jak sobie z tą skomplikowana materią poradzi. Jednak zapoznanie się z efektami przeprowadzonych przez Doktorantkę badań budzi mój szacunek, co potwierdzam w niniejszej recenzji.

Układ pracy jest dość typowy .Praca liczy 126 stron. Cechuje się starannością edytorską. Składa się ona z 10 części. Są to :wstęp, cele pracy, materiał, metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie oraz streszczenie w języku angielskim. Praca zawiera 16 tabel i 20 rycin. Dodatkową częścią pracy jest obszerny spis skrótów używanych w doktoracie. Tych skrótów jest 101 . Brak jest, czasem zamieszczanego w rozprawach doktorskich rozdziału: spis tabel i rycin.

Wstęp do pracy jest bardzo obszerny , liczy 30 stron i opisuje w 3 głównych podrozdziałach : niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową LK, problemy włóknienia mięśnia sercowego i diagnostykę tych zaburzeń. Autorka wprowadza czytelnika głęboko w tematykę podjętego problemu badawczego.

W podrozdziale – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, omówione są zagadnienia poczynając od definicji i epidemiologii , poprzez patofizjologię zaburzeń napełniania lewej komory, w tym dokładną analizę dysfunkcji rozkurczowej : zaburzeń relaksacji,

upośledzenia podatności rozkurczowej LK z opisem roli macierzy pozakomórkowej i białek sarkomeru, czynników naczyniowych, zawarta jest tam także informacja o zaburzeniach funkcji skurczowej LK i jej niewydolności chronotropowej.

W podrozdziale o włóknieniu mięśnia serca, będącym kluczowym elementem patofizjologicznym HFpEF, Autorka omawia rolę: układu renina-angiotensyna - aldosteron, galektyn - w tym szczególną rolę galektyny -3 oraz rolę trapeptydu ac-SDKP, w procesach włóknienia (nasilenia i hamowania) w rozwoju i przebiegu niewydolności serca.

W podrozdziale: diagnostyka włóknienia mięśnia serca, szczegółowo omówiona jest rola echokardiografii w rozpoznawaniu niewydolności serca, ze szczególnym uwzględnieniem oceny HFpEF i nowoczesnych technik obrazowania serca (echokardiografia, rezonans magnetyczny) i badań wysiłkowych, oraz ocena biochemicznych markerów włóknienia miokardium.

Wstęp jest za długi, chciałoby się aby był krótszy. Jednak Autorka zadała sobie trud badawczy obejmujący liczne zagadnienia diagnostyczne w tym obszarze. Omówienie tego w większym skrócie, byłoby trudne jeśli nie niemożliwe. Brak pewnych informacji mógłby stać się zarzutem o powierzchowne potraktowanie zagadnienia. Ta część ma jednocześnie walor pracy pogładowej przedstawiającej patofizjologię i trudności diagnostyczne w rozkurczowej niewydolności serca.

Autorka postawiła sobie w pracy 3 cele:

1. Ocena stężeń galektyny-3 w surowicy i tetrapeptydu N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline w moczu,
2. Ocena zależności pomiędzy tymi stężeniami i tolerancją wysiłku oraz zaburzeniami funkcji lewej komory (skurczowej i rozkurczowej),
3. Ocena wartości diagnostycznej w/wym białek,



u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca.

Cele są sformułowane właściwie i zrozumiale. Celem nadrzędnym pozostaje ocena wartości dwóch wybranych białek w diagnostyce niewydolności serca i określenie zależności pomiędzy ich poziomami w surowicy i moczu a objawami klinicznymi rozkurczowej niewydolności serca i parametrami dysfunkcji rozkurczowej lewej komory ocenianymi echokardiograficznie.

W rozdziale - **Materiał**, Doktorantka opisuje grupę badanych osób. W badaniach uczestniczyło 142 pacjentów(113 kobiet i 29 mężczyzn) w wieku $60,0 \pm 8,2$ lat z HFpEF leczonych w Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kryteria rozpoznania niewydolności serca były zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych a dodatkowym kryterium włączenia do badania było stwierdzenie upośledzonej tolerancji wysiłku - obniżone $VO_2\max < 80\%$. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych ochotników , 35 kobiet i 10 mężczyzn , w wieku $57,9 \pm 7,7$ lat. Zastosowano 9 kryteriów wykluczających z badań tych chorych, u których inne choroby mogłyby mieć wpływ na wyniki badań.

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu zatwierdziła projekt (KB-64/2013).

Doktorantka w rozdziale **metodyka** opisuje sposób wykonania badań. Wszystkie badania zostały wykonane w ośrodku macierzystym , w Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. U każdego zakwalifikowanego do badań pacjenta wykonano pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe w tym oznaczenia antropometryczne , zestaw badań laboratoryjnych , w tym badania będące przedmiotem badań Doktorantki. Galektynę – 3 oznaczano w surowicy metodą ELISA z użyciem zestawów cechujących się bardzo wysoką swoistością , których czułość analityczna

wynosiła 0,12ng/ml. Ac-SDKP oznaczano w moczu metodą immunoenzymatyczną. Czułość tej metody wynosiła 0,5 nmol/l. Ważne z badawczego punktu widzenia oznaczenia peptydu natriuretycznego typu B wykonano metodą immunofluorescencji a peptydy prokolagenowe typu I i typu III oznaczano metoda radioimmunologiczną. Badania echokardiograficzne wykonano aparatem wysokiej klasy pozwalającym na obok typowych parametrów oceniających funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory, zbadanie metodami dopлера tkankowego i obrazowania metodą śledzenia markerów akustycznych nowoczesnych parametrów wskazujących na dysfunkcję skurczową i / lub rozkurczową lewej komory w okresie przedklinicznym , oceną funkcji lewego przedsionka oraz ocenę ciśnienia napełniania lewej komory. Wykorzystano też trudną do wykonania i interpretacji metodę oceny właściwości akustycznych miokardium tzw. skalibrowanej energii ech rozproszonych. Zasadnicze obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem nowoczesnego oprogramowania zewnętrznej stacji komputerowej. Test spiroergometryczny przeprowadzono wg zmodyfikowanego protokołu Bruc'a z obliczeniem typowych parametrów. Oceniono także niewydolność chronotropową serca. Metodyka jest opisana szczegółowo i precyzyjnie.

Do zastosowanej **statystyki** nie mam uwag. Autorka szeroko i właściwie dobrała metody . Dla zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym , opracowane dane zostały przedstawione jako wartości średnie a dla pozostałych zmiennych ciągłych jako mediana i rozstęp ćwiartkowy, zaś w odniesieniu do zmiennych skategoryzowanych – jako wartości procentowe. Zastosowano nieparametryczny test Kołmogorowa – Smirnowa dla oceny normalności danej cechy. Zmienne asymetryczne poddano przekształceniu Boxa – Coxa. Różnice pomiędzy grupami badano przy pomocy jednoczynnikowej analizy wariancji i testu zgodności chi-kwadrat dla zmiennych dichotomicznych. Dla porównań

wielokrotnych (po fakcie) użyto testu najmniejszych istotnych różnic a jednorodność wariacji sprawdzano testem Leven'a. Zależność pomiędzy różnymi czynnikami poddano analizie przy pomocy współczynnika korelacji Pearsona oraz regresji krokowej wielokrotnej postępującej. Diagnostyczna przydatność testu była badana za pomocą oceny jakości klasyfikatora (krzywe ROC). Za poziom istotności przeprowadzonych testów przyjęto wartość p poniżej 0,05. Do analiz statystycznych użyto standardowego oprogramowania statystycznego Statistica for Windows 10.

Rozdział **wyniki** liczy 30 stron. Przedstawione są po kolei uzyskane dane : charakterystyka populacji badanej, echokardiografia spoczynkowa - morfologia i funkcja serca, test spiroergometryczny , echokardiografia wysiłkowa. Później Autorka przedstawia wyniki badań biochemicznych: galektyny - 3 , Ac – SDKP, BNP i peptydów prokolagenowych. Następnie głównie w rozbudowanych tabelach pokazano wyniki analiz jedno – i wieloczynnikowej. W końcowych podrozdziałach omawiane są uzyskane dane z badań biochemicznych w odniesieniu do chorych ze wzrostem ciśnienia napełniania lewej komory w odpowiedzi na obciążenie oraz ocena powtarzalności parametrów echokardiograficznych. Wszystkie wyniki układają się w logiczną całość. Rozdział ten oparty jest głównie na tabelach , których jest 15 i rycinach, których jest tutaj 13. Tabele są przejrzyste a ryciny czytelne. Krótkie ich opisy i maksymalnie zwarta treść rozdziału ułatwiają zrozumienie uzyskanych wyników.

Rozdział - **Omówienie** liczy 16 stron. Jest on omówieniem wyników badań i dyskusją . Wobec bardzo obszernego zakresu badań i uzyskanych danych , zastosowany przez Doktorantkę schemat pracy – jednoczesne omówienie wyników i dyskusja - wydaje się dobry i bardziej przejrzysty. Autorka omawia tutaj główne zagadnienia : rolę galektyny- 3 zarówno w

kontekście patomechanizmów HFpEF jak i w odniesieniu do peptydów natriuretycznych i prokolagenowych. Później szczegółowo odnosi się do funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, a także funkcji lewego przedsionka. Przedstawia rolę tetrapeptydu Ac – SDKP i jego potencjalna udział w patofizjologii HFpEF. Omówieniu wyników towarzyszy od razu dyskusja. W dyskusji tej Autorka w sposób rzetelny porównuje dane z własnych badań z dostępnymi w piśmiennictwie. Potrafi krytycznie interpretować swoje wyniki w świetle doniesień innych autorów. Doktorantka wykazała w swojej dysertacji po raz pierwszy, że podwyższone stężenie galektyny – 3 występuje jedynie u tych chorych z HFpEF, u których obserwowano indukowany wysiłkiem wzrost ciśnienia napełniania lewej komory oceniony na podstawie wartości uznanego wskaźnika echokardiograficznego $E/E' > 13$. Chorzy ci charakteryzowali się znaczną redukcją szczytowego pochłaniania tlenu w badaniu spiroergometrycznym, co potwierdza wysoki stopień upośledzenia tolerancji wysiłku. Do tego podwyższonym stężeniom gal – 3 towarzyszą zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory mierzonej nowoczesnymi metodami echokardiograficznymi. Doktorantka ponadto wykazała, że galektyna – 3 jest niezależnym determinantem wystąpienia niewydolności tlenowej oraz patologicznej odpowiedzi ciśnienia napełniania lewej komory podczas wysiłku, co wydaje się mieć związek z włóknieniem miokardium. Z przeprowadzonych badań wynika także wartość predykcyjna gal – 3 w identyfikacji chorych z powodowanymi wysiłkiem fizycznym, zaburzeniami napełniania lewej komory. Udowodniono wyższość tego wskaźnika (gal – 3) nad klasycznym markerem niewydolności serca jakim jest BNP, a także wyższość w stosunku do innego, stosowanego wskaźnika włóknienia i przebudowy lewej komory, jakim jest N – końcowy propeptyd prokolagenu typu III. Jednocześnie Autorka nie wykazała niedoboru Ac - SDKP u chorych z HFpEF. Stwierdziła jednak podwyższony poziom tego białka u osób leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, co zapewne jest związane z bezpośrednim mechanizmem działania tej grupy leków.

Ciekawym wątkiem pracy jest wykazanie obok dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, także niewydolności chronotropowej i zaburzeń czynności lewego przedsionka. Doktoratka krytycznie omawia znaczenie tych wyników dla praktyki klinicznej.

Kolejny rozdział to **wnioski** (patrz doktorat str.100). Jest ich 6. Wynikają jednoznacznie z celów pracy i są konsekwencją uzyskanych wyników. Wnioski 1, 2 i 6 odpowiadają głównie na cel pierwszy. Wnioski 3, 4 i 5 na cel drugi. Odpowiedź na cel 3 jest zawarta we wszystkich wnioskach. Wniosek 1, 3 i 6 wydają się mieć największy walor praktyczny, bowiem ewentualne zastosowanie badania poziomu galektyny – 3 w surowicy chorych z rozkurczową niewydolnością serca odzwierciedla wzrost ciśnienia napełniania lewej komory, ponadto białko to charakteryzuje się wyższą wartością predykcyjną niż BNP w identyfikacji chorych z patologiczną odpowiedzią ciśnienia napełniania lewej komory na obciążenie wysiłkiem fizycznym. Być może, można było sformułować 6 celów badań i uzyskane wyniki przedstawić w 6 odpowiadającym tym celom – wnioskach.

Piśmiennictwo jest bogate. Liczy aż 220 pozycji, ułożonych zgodnie z ich pojawianiem się w tekście. Tak szeroki zestaw literatury naukowej jest jednak uzasadniony, gdyż Autorka porusza w pracy bardzo różne wątki diagnostyczne w niewydolności serca, łączy informacje uzyskane z metod obrazowych z tymi z badań biochemicznych. Piśmiennictwo jest właściwie dobrane, uwzględnia pozycje klasyczne ale także nowoczesne. Obejmuje głównie prace anglojęzyczne, mało przytoczonych jest polskich badań. Nie ma w tym jednak winy Doktorantki. Spośród zamieszczonych 220 pozycji, polskich prac jest tylko 13, w tym 3 rozdziały z książek i 3 artykuły poglądowe. Bowiem tego typu badań w Polsce przeprowadzono bardzo mało. Wiodącym Ośrodkiem w tym obszarze jest Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i badania tej grupy są również cytowane. Większość prac, na

które powołuje się Autorka pochodzi z ostatnich lat. Przytoczonych zostało 6 prac z roku 2015 . 28 pozycji piśmiennictwa to prace z ubiegłego wieku, do roku 2000 włącznie. Można by sądzić, że najstarsza pozycja piśmiennictwa pochodzi z roku 1916 (mowa tu o pozycji 167) ale liczba 1916 jest częścią tytułu cytowanej pracy a nie rokiem jej wydania. Wszystkie spisane w rozdziale – piśmiennictwo - prace , mają swoje odnośniki w tekście.

Całość pracy zamyka 4 – ro stronnicowe **streszczenie** w języku polskim i 4 - ro stronnicowe streszczenie w języku angielskim.

W **podsumowaniu** stwierdzam, że praca bardzo mi się podoba. Autorka , jak wynika z baz piśmiennictwa , jest już doświadczoną badaczką. Współczynnik oddziaływania IF prac naukowych, w których jest współautorką jest wysoki. I tym razem poradziła sobie Ona znakomicie ze skomplikowanym zagadnieniem nowoczesnej, złożonej diagnostyki niewydolności serca . Należy podkreślić oryginalność pracy , a także staranne jej wykonanie. Autorka zadała sobie wiele trudu , by zbadać dysfunkcję lewej komory różnymi metodami , i biochemicznymi i obrazowymi. Należy ją za to pochwalić. Prawdopodobnie ograniczenie wątków badawczych np. tylko do klasycznych metod obrazowych , również przyniosłoby pozytywne wyniki , jednak bardzo ograniczyłoby efekty naukowe pracy. Uzyskane wyniki i wnioski z pracy stanowią istotny wkład w aktualną wiedzę dotyczącą diagnostyki rozkurczowej niewydolności serca i oprócz wartości naukowej mają duże znaczenie praktyczne w diagnostyce HFpEF, co w moim przekonaniu stanowi istotną , samodzielną wartość doktoratu . Autorka słusznie rozpoznaje i nazywa ograniczenia swoich badań i krytycznie je komentuje. Dyskusja jest bogata w osobiste refleksje . Praca ta ma moim zdaniem, duże szanse na publikację w czasopiśmie z wysoką punktacją z Listy Filadelfijskiej. Rozprawa doktorska Pani Aleksandry Rojek napisana jest poprawną polszczyzną choć ubarwioną licznymi anglojęzycznymi skrótami. Z

obowiązku recenzenta do **drobnych uwag** zawartych w tekście powyżej, dołączam kolejne:

1. W tytule pracy , w mojej ocenie , należy użyć sformułowania :
„.....pacjentów z niewydolnością serca”, zamiast
„.....pacjentów chorujących na niewydolność serca.....”
Wydaje się , że chorować można np. na nadciśnienie tętnicze, na cukrzycę , na zapalenie mięśnia serca, ewentualnie na zawał serca - choć to w dzisiejszej dobie nie jest precyzyjnym określeniem. Niewydolność serca jest bowiem zespołem objawów klinicznych a nie jednostką chorobową , a jej przyczynami mogą być różne choroby , które w efekcie do niej wiodą. W swej pracy Autorka omawia problemy diagnostyczne związane właśnie z całym zespołem objawów jakim jest niewydolność serca , a nie z konkretnymi jej przyczynami – jednostkami chorobowymi .
2. Warto wiedzieć , jakie są koszty przeprowadzonych przez Autorkę badań biochemicznych(takich jak np. oznaczenie galektyny- 3, Ac-SDKP). Czy warto je wykonywać w diagnostyce pacjentów z niewydolnością serca w praktyce klinicznej ? Czy oznaczenie BNP jest tańsze? Czy nie wystarczy wykorzystać prostszych wskaźników? Rozpoznanie stawiamy przede wszystkim na podstawie objawów klinicznych. A w przypadkach do różnicowania , mamy do dyspozycji echo serca , które ciągle, w opinii wielu, „nic nie kosztuje” i może je wykonać „każdy” , w myśl idei „ niech Pan/Pani przyłoży głowicę i wszystko będzie wiadomo”.....
3. Dlaczego zbadano 113 kobiet a tylko 29 mężczyzn? Jaki był dobór pacjentów do badania?

4. czy różnica wieku pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną nie mogła wpłynąć na osiągnięte wyniki (różnica średniego wieku – 3 lata; problemy oceny funkcji rozkurczowej LV związane z wiekiem)?

5. U ilu procent pacjentów albo lepiej , w ilu procentach segmentów badanych, nie udało się ocenić odkształceń mięśnia lewej komory i lewego przedsionka?

6. Czy potrzebna była dla uzyskania założonych celów badawczych ocena właściwości akustycznych miokardium (*ang: calibrated integrated backscatter*) ? Proszę o opinię Doktorantki na temat wartości tej metody.

7. Zastanawiam się czy używane w pracy sformułowanie : „zaburzenia diastoliczne” , które jest stosowanym „kolokwializmem kardiologicznym” nie powinno być zastąpione sformułowaniem: „zaburzenia funkcji rozkurczowej” i czy sformułowanie : „...w stosunku do BNP.....” użyte we wniosku 6, nie powinno być zastąpione : ”.....niż BNP.....”.

8. Dobra praktyka opracowań naukowych sugeruje umieszczanie podpisów : nad tabelami i pod rycinami. W tym opracowaniu wszystkie podpisy umieszczone są - powyżej .

9. Zdarzają się zupełnie pojedyncze przeoczenia w interpunkcji np. brak przecinków(jak np. na str. 119 wiersz czwarty, od góry) . Warto też ujednolicić skrót używany w tekście wielokrotnie : Ac – SDKP (z dużej litery) tak jak opisano to w spisie skrótów czy też ac – SDKP (z małej litery), co dominuje w treści całej pracy. Nie znalazłem także tabeli 8 , po tabeli 7 następuje tabela 9.

Uwag zebrałem sporo ale są nieistotne wobec walorów pracy i nie umniejszają w żaden sposób jej wysokiej wartości. Oceniam Doktorat Pani

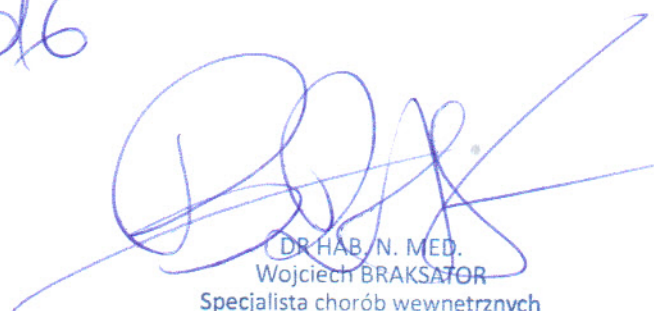
Aleksandry Rojek bardzo dobrze. Świadczy on o predyspozycjach Autorki do prowadzenia badań naukowych w oparciu o szeroki, wielowątkowy warsztat. Zakres rozprawy: zaplanowanie, wykonanie badań, przedstawienie wyników, przeprowadzenie omówienia/ dyskusji, wnioskowanie i krytycyzm wobec uzyskanych wyników badań, całkowicie wypełniają w mojej ocenie, wymagane kryteria do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art.13 ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 roku (i wymogi określone w paragrafie 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 roku) w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Wobec tego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Aleksandry Rojek do obrony pracy i dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na bardzo wysoki walor naukowy dysertacji – praca stanowi w znacznej części dzieło nowatorskie (są to pionierskie prace w obszarze rozkurczowej niewydolności serca) wnoszę o jej wyróżnienie.

Warszawa 15.01.2016


DR HAB. N. MED.
Wojciech BRAKSATOR
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
5284391