



#### IV. Interná klinika

**Doc. MUDr. Miriam Kozárová, PhD.**

IV. interná klinika LF UPJŠ, Rastislavova 43, 041 90 Košice  
tel.: +421 (055) 615 2277, fax: +421 (055) 615 2249, IČO: 00397768  
e-mail: [miriam.kozarova@upjs.sk](mailto:miriam.kozarova@upjs.sk), [www.lf.upjs.sk](http://www.lf.upjs.sk)

### Oponentský posudok na habilitačnú prácu MUDr. Branislava Vohnouta, PhD. „Zápal a ateroskleróza“

#### Formálna stránka

Habilitačná práca MUDr. Branislava Vohnouta, PhD. je napísaná formou súboru publikovaných vedeckých prác doplnených komentárom. Predložená práca má 88 strán textu, vrátane priložených 8 publikovaných prác in extenso. Členenie práce zodpovedá požadovaným kritériám, zahŕňa komentár k publikovaným prácam, zhrnutie a vedeckú časť vo forme publikovaných prác prehľadového charakteru a prác s vlastnými vedeckými výsledkami. Skratky sú vysvetlené v zozname na začiatku habilitačnej práce. Zoznam literatúry obsahuje celkovo 59 citácií recentnej domácej a zahraničnej literatúry, ktoré sú uvedené správne a jednotne. Navyše za každou publikovanou prácou je uvedená ďalšia použitá literatúra. Práca po formálnej stránke spĺňa kritériá habilitačnej práce a nemám k nej pripomienky, naopak vyzdvihujem jej prehľadnú štruktúru.

#### Obsahová stránka

Autor sa vo svojej habilitačnej práci predkladá ucelený logicky štruktúrovaný literárny prehľad o historickom vývoji vedeckých názorov na proces aterosklerózy. Začína prvými nálezmi aterosklerotických zmien v múmiach Egyptských faraónov a končí najnovšími poznatkami o úlohe subklinického zápalu v patogenéze aterosklerózy. Autor opakovane zdôrazňuje, že ateroskleróza vzniká komplexnou súhrou viacerých rizikových faktorov. Dnes je už všeobecne akceptované, že ateroskleróza je chronickým zápalovým procesom a inflamačná hypotéza nie je v konflikte so všeobecne akceptovanou lipidovou teóriou, ale považuje sa za druhú stranu mince procesu aterosklerózy. Zápalový proces podľa autora mechanisticky prepája klasické kardiovaskulárne rizikové faktory s biologickými zmenami v tepnách, ktoré vedú k ateroskleróze a jej klinickým dôsledkom.

Autor tiež poukazuje, že z hľadiska včasnej intervencie je zásadná včasná diagnostika už predklinických foriem aterosklerózy v štádiu endotelovej dysfunkcie, ktorá je počiatočným a potenciálne reverzibilným dejom v procese aterosklerózy.

Autor v prvej prehľadovej práci opisuje úlohu jednotlivých buniek a zápalových látok v procese aterosklerózy, a to v kontexte interakcie zápalových a nezápalových faktorov. Poukazuje tiež na možné využitie vybraných zápalových biomarkerov v predikcii kardiovaskulárneho rizika, prípadne aj ako potenciálnych cieľov pre nové liečebné postupy, ktoré by modulovali kardiovaskulárne riziko.

V druhej prekladanej práci v populácii pacientov z južného Slovenska autori zaznamenali, že hladiny CRP u zdravých pacientov boli na úrovni pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS). Zároveň zistili vysoký výskyt klasických aj nových rizikových faktorov u pacientov s ICHS ako aj u zdravých osôb.

V tretej práci autor so spolupracovníkmi posudzovali vzťah pravidelnej konzumácie tmavej čokolády a CRP na pomerne veľkej vzorke pacientov (takmer 5000). V závere konštatujú, že v závislosti na koncentrácii a zdroji voľných radikálov sa môžu polyfenoly správať ako protizápalové ako aj prozápalové látky, a preto je dôležité stanoviť správne množstvo dlhodobého príjmu čokolády, ktoré bude mať pozitívny vplyv na zápalový status.

V štvrtej práci venovanej genetickým faktorom autor analyzuje vzťah dvoch polymorfizmov klastru génu *IL-1*, a to jednonukleotidového polymorfizmu C/T v pozícii -511 v promótoře *IL-1β* a variabilného počtu tandemových repetícií sekvencie 86 bázových párov v intróne 2 génu pre antagonistu receptora IL-1 a rizika ICHS v štúdií prípadov a kontrol s angiograficky potvrdenou ICHS. Výsledky nepodporili asociáciu medzi sledovanými polymorfizmami a ICHS. Závery tejto štúdie boli potvrdené aj v neskôr publikovanej metaanalýze sledujúcej vzťah medzi génmi klastru génu *IL-1* a rizikom ICHS.

V prácach č. 5-7 sa autor venuje problematike trombocyto-leukocytárnych konjugátov (Tr/Leu) a genetickej regulácii zápalom podmienenej hemostázy. V piatej práci autor poukazuje na skutočnosť, že Tr/Leu konjugáty v plnej krvi za bazálnych podmienok a po stimulácii odrážajú primárne aktiváciu trombocytov a nie leukocytov a sú ovplyvnené pohlavím, vekom a hladinou glykémie. V šiestej práci sa autor zamerával na identifikovanie génov zodpovedných za ovplyvňovanie kvantitatívnych faktorov, ktoré sú zapojené do kaskády zápal, hemostáza, celulárna aktivácia, tvorba trombu, kardiovaskulárna príhoda. Testovaná bola populácia 54 veľkých, viacgeneračných rodín, pričom 23 rodín bolo postihnutých predčasným výskytom kardiovaskulárnych príhod a 31 rodín bolo kontrolných. Analyzovaná bola asociácia medzi dedičnosťou zmiešaných Tr/Leu konjugátov a geneticou koreláciou s regiónom *9p21.3*. V siedmej práci autor dokázal významnú dedičnosť markerov interakcií trombocytov a leukocytov a ich vzťah k regiónu *9p21.3*, ktorý konzistentne vykazuje asociáciu s kardiovaskulárnymi ochoreniami.

Posledná práca autora analyzuje vzťah medzi markermi zápalu a anginou pectoris alebo dušnosťou vyvolanou fyzickou aktivitou. Pacientky s dyspnoe mali signifikantne vyššie hladiny HSP60 (heat shock proteins 60) a IL-6, avšak ani jeden z parametrov nebol nezávislým prediktorom dyspnoe v hierarchickej logistickej regresnej analýze. Pacientky s anginou pectoris mali nižšie hladiny karbonylovaných proteínov, ale v regresnej analýze tento parameter nebol nezávislým prediktorom. Autor konštatuje, že hoci bola potvrdená asociácia prozápalových cytokínov a markerov s dyspnoe a anginou pectoris navodenými fyzickou aktivitou, tento vzťah nebol konzistentný a nezávislý v mutivariálnych analýzach. Za limitáciu štúdie pritom autori považujú jej prierezový charakter, relatívne malú študovanú populáciu a subjektívne hodnotenie tolerancie fyzickej námahy.

Predkladaná habilitačná práca demonštruje vedecké a odborné skúsenosti autora v sledovanej oblasti preventívnej kardiológie. Autor vo svojom výskume týkajúcom sa témy habilitačnej práce dospeš k viacerým originálnym zisteniam, významným pre vedecké poznanie a pre klinickú prax. V habilitačnej práci autor prezentuje originálne práce in extenso, ktorých posudzovanie uľahčuje skutočnosť, že boli publikované v renomovaných zahraničných impaktovaných časopisoch. K predloženej práci nemám závažnejšie pripomienky, iba otázku dopĺňujúceho charakteru:

V štúdiu CANTOS bola u pacientov v sekundárnej prevencii aterosklerózy vstupná sérová hladina LDL-cholesterolu nízka a kanakinumab aj tak znížil počet kardiovaskulárnych príhod o 31%, pričom nezmenil hladinu sérových lipidov, ale redukoval hsCRP. Otvára sa tým nová oblasť personalizovanej medicíny. Niektorí pacienti budú pravdepodobne potrebovať posilniť hypolipidemickú liečbu (vyšším dávkovaním statínov, pridaním ezetimibu či modulátormi PCSK9), lebo majú zvýšené reziduálne cholesterolové riziko a iní potrebujú protizápalovú liečbu (kanakinumab, resp. iné liečivá napr. kolchicín), lebo majú zvýšené proinflatórne riziko. V určitej skupine pacientov bude pravdepodobne zvýšené protrombotické riziko, resp. riziko bude vyplývať zo zvýšených sérových triacylglycerolov či lipoproteínu (a). Aký má autor názor na moduláciu kardiovaskulárneho rizika do budúcnosti? Ktorým smerom sa bude podľa jeho názoru uberať preventívna kardiológia v 3.tisícročí?

## **Záver**

Predložená práca MUDr. Branislava Vohnouta, PhD. „Zápal a ateroskleróza“ spĺňa kritériá habilitačnej práce a požiadavky na vymenovanie za docenta v odbore habilitačného konania vnútorné choroby.

V Košiciach, 8.3.2023

Doc. MUDr. Miriam Kozárová, PhD.

IV. interná klinika UPJŠ LF Košice

