



Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok 12.09.2019

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

mgr inż. Aleksandry Paterek p.t.:

„Ocena zaburzeń obiegu żelaza oraz próba ich korekcji w modelu pozawałowej niewydolności serca u szczura.”

Niewydolność serca jest ciężką ogólnoustrojową chorobą charakteryzującą się obniżeniem pojemności minutowej lub zachowaniem jej dzięki patologicznie podwyższonym ciśnieniom napełniania serca w spoczynku lub przy wysiłku. Jest to główna patologia kardiologiczna, której częstość w krajach europejskich nadal wzrasta. Częstym błędem jest koncentrowanie się wyłącznie na uszkodzeniu serca, pomijając ogólnoustrojowe procesy przyspieszające jej rozwój i pogarszające przebieg. Problem zaburzeń obrotu i roli żelaza u pacjentów z niewydolnością serca był wielokrotnie badany w modelach klinicznych i zwierzęcych, jednak nadal nie został jednoznacznie wyjaśniony. Do tego celu niewątpliwie przybliżają nas publikacje zawarte w pracy doktorskiej mgr Aleksandry Paterek. Umożliwią one nie tylko lepsze zrozumienie procesów zachodzących w ludzkim organizmie, ale również skuteczniejsze poszukiwanie nowych punktów uchwytu terapii.

Z tego względu uważam temat podjęty przez doktorantkę, pod opieką promotora dr hab. Michała Mączyńskiego - naukowca wielkim doświadczeniem w zakresie badań nad niewydolnością serca, za wspaniały przykład prac eksperymentalnych na zwierzętach, które będą mogły przełożyć się na poprawę diagnostyki i leczenia.

Przedstawiona praca ma układ rozprawy doktorskiej opartej na opublikowanych pracach. Jej część ogólna zawiera się na 29 stronach maszynopisu cytując 37 pozycji piśmiennictwa. Podstawą merytoryczną są kopie 3 opublikowanych wcześniej artykułów. Praca obejmuje następujące rozdziały: spis treści, wstęp, cel badań, opis prac będących podstawą rozprawy, dyskusja, piśmiennictwo oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

Załączono również oświadczenia autorów potwierdzające ich zgody na użycie prac w rozprawie doktorskiej oraz opisujące udział każdego z nich w badaniach.

Wstęp zawiera wprowadzenie do tematu badań, szczegółowo opisując problemy medyczne, społeczne i ekonomiczne jakie generuje zwiększająca się populacja pacjentów z niewydolnością serca. Doktorantka sprawnie przedstawia swoje pobudki do zajęcia się tym tematem, a następnie umiejętnie zarysowuje naukowy problem jaki chciała rozwiązać. Całość dobrze ukazuje kontekst badań i ich znaczenie dla medycyny klinicznej i nauk o życiu.

W kolejnym rozdziale doktorantka podaje, iż celem pracy było: „Ocena hemostazy żelaza w modelu pozawałowej niewydolności serca u szczura oraz zbadanie wpływu podaży żelaza na rozwój niewydolności serca w tym modelu.”. Szczegółowe cele przedstawiają równocześnie planowaną metodykę badań.

W kolejnej części autorka streszcza opublikowane prace składające się na rozprawę doktorską. Praca 1: „Acute heart rate-dependent hemodynamic function of the heart in the post-myocardial infarction rat model: change over time” opublikowana w renomowanym Canadian Journal of Cardiology opisuje model eksperymentalny niewydolności serca indukowanej podwiązaniem gałęzi przedniej zstępującej u szczura. Ponadto w tej pracy autorka wykazała, iż przyspieszanie czynności serca lub jego zwalnianie powoduje przeciwstawne konsekwencje hemodynamiczne u zwierząt zdrowych i u zwierząt z rozwiniętą niewydolnością lewej komory. Moim zdaniem wnioski płynące z tej pracy są niezwykle doniosłe i wpływają na strategię terapeutyczną u chorych z niewydolnością serca, wskazując na dobroczynne dla nich efekty zwolnienia tętna. Pomimo tego, w dalszej części autorka w kontekście rozprawy doktorskiej traktuje tę pracę jako jedynie przedstawienie warsztatu badawczego.

Druga praca: “Beneficial effects of intravenous iron therapy in a rat model of heart failure with preserved systemic iron status but depleted intracellular cardiac stores” została opublikowana w Scientific Reports. Jest to szczegółowe opracowanie eksperymentalne wykazujące korzyści z dożylniej suplementacji żelaza u zwierząt z rozwiniętą niewydolnością serca. Po podaniu karboksymaltozy żelazowej zaobserwowano wzrost miokardialnych zapasów żelaza oraz, co zaskakujące, zmniejszenie ekspresji ferroportyny (Fpn), której ekspresja, jako białka transportującego Fe z komórki, potencjalnie powinna być nasilana przez

wzrost zapasów żelaza, w celu ochrony przed przeładowaniem tym pierwiastkiem. Interesujący jest mniejszy wpływ na pozostałe białka związane z obrotem żelaza w mięśniu sercowym, a istotny efekt na ochronę przed stresem oksydacyjnym (ekspresja SOD), tendencję do normalizacji obiegu wapnia w kardiomiocycie oraz funkcję mięśnia sercowego zarówno na poziomie pojedynczych komórek, jak i całego narządu. To wszystko sugeruje wpływ dodatkowych mechanizmów pośredniczących. W tej pracy autorka pisze, iż niewydolność serca nie powodowała wewnątrzsercowego niedoboru żelaza. Jednocześnie wykazała spadek ilości wewnątrzsercowej ferrytyny, jak też korzyści suplementacji żelaza. Może w takiej sytuacji warto byłoby zmienić definicję wewnątrzsercowego niedoboru, ponieważ korekcja zastanej sytuacji przyniosła korzyści. Można byłoby mówić o funkcjonalnym niedoborze żelaza, którego nie można definitywnie rozpoznać przy pomocy powszechnie używanych parametrów. Ma to daleko idące konsekwencje, gdyż sugeruje iż nawet u chorych z niewydolnością serca i prawidłowymi wartościami parametrów opisujących zawartość żelaza w organizmie (ferrytyna, TIBC, żelazo w surowicy), jego podawanie drogą dożylną może potencjalnie mieć korzystne efekty hemodynamiczne (poprawa EF, zmniejszenie rozstrzeni lewej komory) i komórkowe (poprawa obiegu wapnia, kurczliwości i funkcji rozkurczowej izolowanych kardiomiocytów). Są to daleko idące wnioski, wymagające dalszych badań klinicznych, ale bezwzględnie warte uwagi i wskazujące na doniosłość prac doktorantki.

Trzecia praca jest opracowaniem poglądowym „Iron and the heart: a paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities.” dostępnym na stronach Journal of Cellular Physiology. Jest to doskonałe opracowanie informacji o roli żelaza w układzie sercowo-naczyniowym, konsekwencjach jego niedoboru lub nadmiaru a także o sposobach leczenia. Opisuje obrót żelazem od jego spożycia, przez mechanizmy wpływające na wchłanianie, przenoszenie w organizmie do sposobów utraty. Ponadto szczegółowo analizuje sposoby transportu jonów żelazowych do komórki mięśniowej, ich przechowywanie w niej i potencjalne wydalanie.

W dyskusji, będącej kolejnym rozdziałem, autorka umiejętnie podsumowuje uzyskane wyniki badań, przedstawia je w porównaniu z dostępną literaturą.

Dysertację kończą: dwa streszczenia – w języku polskim i angielskim, a także oświadczenia współautorów. Streszczenia opisują wyłącznie wyniki uzyskane w pracy 2.

Z obowiązku recenzenta chciałbym w sposób krytyczny odnieść się do niektórych elementów rozprawy.

- Umieszczenie we wstępie ryciny podsumowującej kluczowe mechanizmy i wykryte zależności ułatwiłoby zrozumienie problemu i znaczenia prac zawartych w dysertacji. W pewnym stopniu rolę tę wypełniają obrazowe ryciny zawarte w pracy poglądowej (praca 3).
- Strona 6 - sformułowanie dotyczące podwiązania aorty „Wraz ze wzrostem zwierząt rozwija się nadciśnienie, gdyż opaska uciska aortę,” jest niefortunne. Jeżeli opaska jest zakładana na aortę wstępującą, jak to opisuje autorka, w narządach obwodowych (poza sercem) nie dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego a kluczem do rozwoju niewydolności jest przeciążenie ciśnieniowe lewej komory (mechanizm zbliżony ale nie identyczny z rozwojem niewydolności serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego). Są również inne modele z założeniem opaski na łuk aorty lub na aortę brzuszną, gdzie rzeczywiście można stwierdzić, iż dochodzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego w części narządów.
- W celu pracy jest oczywista pomyłka: zapewne autorce chodzi o homeostazę, a nie hemostazę (czyli proces krzepnięcia krwi). Jednakże wydaje mi się, że w takim rozumieniu sformułowanie homeostaza jest zbyt szerokie, gdyż obejmuje wszystkie procesy ustroju prowadzące do zachowania stałych warunków, a bardziej trafne byłoby określenie „równowaga”, „obróć” lub „gospodarka”.
- Tematyka pierwszej pracy tylko w niewielkim stopniu pokrywa się z tematem pracy doktorskiej i nie musiała być włączona do dysertacji. Jest to oczywiście bardzo istotne doniesienie, opublikowane w renomowanym czasopiśmie, które niezwykle dużo wnosi do zrozumienia mechanizmów niewydolności serca i potwierdza biegłość autorki w stworzeniu i analizie eksperymentalnego modelu niewydolności serca. Nawet bez tej pracy jakość tej rozprawy doktorskiej oceniłbym bardzo wysoko.
- Autorka we wstępie umiejętnie przedstawia potencjalne korzyści jak i zagrożenia wynikające z suplementacji żelaza u pacjentów z niewydolnością serca. Niezwykle interesujące byłoby zbadanie w modelu eksperymentalnym na jakim poziomie lub sposobie suplementacji dochodzi do zaniku korzyści a pojawiają się efekty uszkadzające. Jednak być może będzie to temat kolejnych badań.

- Ostatnie zdanie 2 akapitu na stronie 18: „przerost lewej komory serca ujawniający się jako zwiększona objętość końcowo-rozkurczowa LV (LVEDA)” – skrót odnosi się do powierzchni (area) nie objętości (volume - LVEDV). Ponadto parametr ten bezpośrednio wskazuje na rozstrzeń, a jedynie pośrednio świadczy o przeroście (będącym funkcją grubości ściany i objętości komory), który w może być oceniany przez pomiar masy narządu w odniesieniu do masy zwierzęcia.
- Strona 18 ostatni akapit sformułowanie: „dzięki drażnieniu lewego przedsionka kardiostymulatorem”, sugeruje spontaniczną aktywność elektryczną przedsionków, podczas gdy stosowano elektrostymulację przedsionka przy założonej częstotliwości.

Wzmiankowane niedociągnięcia nie wpływają istotnie na moją bardzo wysoką ocenę wartości merytorycznej pracy doktorskiej mgr Aleksandry Paterek, a mają charakter jedynie techniczny i redakcyjny.

Chciałbym podkreślić wyjątkowo wysoką jakość naukową załączonych prac, które z pewnością będą wielokrotnie cytowane. Na duże uznanie zasługuje opublikowanie ich w wiodących periodykach naukowych. Sumaryczny współczynnik oddziaływania tych czasopism przekracza 13, a punktacja MNiSW wynosi 300.

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych mgr inż. Aleksandry Paterek p.t.: „Ocena zaburzeń obiegu żelaza oraz próba ich korekcji w modelu pozawałowej niewydolności serca u szczura.” jest, moim zdaniem, oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego, świadczy o wysokim poziomie wiedzy teoretycznej Doktorantki w zakresie nauk medycznych oraz udowadnia Jej umiejętności w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, przez co spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami). Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Aleksandry Paterek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przedstawionej dysertacji wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Karol Adam Kamiński