

**CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO**

Zakład Fizjologii Klinicznej
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
Tel. 022 5693 841
Fax. 022 5693 712



**CENTRE OF POSTGRADUATE
MEDICAL EDUCATION**

Department of Clinical Physiology
01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103
Tel. (48-22) 5693 841
Fax. (48-22) 5693 712

dr hab. Michał Mączewski, prof. CMKP

Zakład Fizjologii Klinicznej

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Ul. Marymoncka 99/103

01-813 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Adriana Barzyca pt.

„Wpływ dowieńcowego podania diphenyliodonium oraz L-argininy w buforze o kwasowym odczynie na wielkość blizny pozawałowej i występowanie zaburzeń rytmu serca u szczurów z niedokrwieniem i reperfuzją mięśnia sercowego”

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) stanowią jeden z najważniejszych problemów współczesnej kardiologii klinicznej. Pomimo ogromnego postępu w ich zapobieganiu i leczeniu, jakiego byliśmy świadkami w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, w dalszym ciągu wiążą się z wysokim odsetkiem powikłań i zgonów. W przypadku całkowitego zamknięcia dużej tętnicy nasierdziejowej, które jest najczęstszą przyczyną OZW, jedynym skutecznym leczeniem jest jej udrożnienie, czyli tzw. leczenie reperfuzyjne. Niestety, nagłe przywrócenie krwi do uprzednio niedokrwionego obszaru prowadzi do tzw. uszkodzenia reperfuzyjnego, które istotnie zmniejsza skuteczność leczenia. Pomimo podejmowanych od lat prób nie udało się skutecznie opracować metod zapobiegania ani leczenia uszkodzenia reperfuzyjnego. Być może wynika to z tego, że jego mechanizm jest wieloczynnikowy i żadna pojedyncza interwencja nie jest w stanie skutecznie zapobiec uszkodzeniu reperfuzyjnemu. Istnieje zatem

istotne kliniczne zapotrzebowanie na lepsze poznanie jego mechanizmów i ostatecznie opracowanie metod terapeutycznych uszkodzenia reperfuzyjnego. Praca doktorska lekarza Adriana Barzyca świetnie wpisuje się w ten kontekst, stanowiąc odpowiedź na jedno z podstawowych wyzwań współczesnej kardiologii.

Celem ogólnym badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej lekarza Adriana Barzyca była weryfikacja hipotezy, że dowieńcowe podanie skojarzenia diphenyliodonium, L-argininy i buforu o kwasowym odczynie w modelu globalnego niedokrwienia i reperfuzji w izolowanym sercu szczurzym, dzięki kompleksowemu działaniu na liczne mechanizmy uszkodzenia reperfuzyjnego, pozwoli na skuteczne jego zmniejszenie, co będzie skutkowało m.in. mniejszym obszarem martwicy zawałowej, mniejszymi zaburzeniami rytmu i lepszym powrotem czynności lewej komory w okresie reperfuzji.

Rozprawa lekarza Adriana Barzyca ma typowy układ monografii liczącej 127 stron. We Wstępie autor bardzo przystępnie przedstawia problem niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego oraz dyskutuje modele zwierzęce zawału serca, tłumacząc wybór modelu. Po Założeniach i Celu pracy następuje obszerny rozdział Materiały i Metody, w którym autor szczegółowo opisuje model doświadczalny, stosowane interwencje oraz wykonywane pomiary. W rozdziale Wyniki doktorant szczegółowo opisuje wyniki swoich badań, a czytelne wykresy ułatwiają ich zrozumienie. W Dyskusji omawia uzyskane wyniki na tle literatury, a Wnioski stanowią dojrzałe podsumowanie pracy doktoranta. W Ograniczeniach pracy doktorant podkreśla, że jest świadomy pewnych niedostatków związanych z zastosowanym modelem i metodami, a Piśmiennictwo liczące 270 pozycji stanowi doskonały i aktualny przegląd literatury dotyczącej problemu niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego.

W swojej pracy doktorant wykazał, że skojarzenie diphenyliodonium, L-argininy i buforu o kwasowym odczynie skutecznie zmniejsza przykurcz reperfuzyjny, ogranicza wielkość zawału mięśnia sercowego oraz molekularnych czynników uruchamiających proces apoptozy. Należy podkreślić, że pomysł równoczesnego podawania substancji ukierunkowanych na różne mechanizmy uszkodzenia reperfuzyjnego serca jest niezwykle cenny, wpisuje się w aktualne trendy w kardiologii eksperymentalnej i może stanowić rozwiązanie istniejącego od kilkadziesiąt lat problemu polegającego na braku skutecznej interwencji kardioprotekcyjnej, zapobiegającej uszkodzeniu reperfuzyjnemu w OZW, pomimo przebadania dziesiątków substancji. Na pochwałę zasługuje także zastosowanie licznych grup eksperymentalnych wraz z poszczególnymi interwencjami w monoterapii oraz fakt, że doktorant samodzielnie wykonał ogromną część badań, nierzadko pracowicie opracowując i

walidując stosowane metody. Trzeba także pogratulować doktorantowi wyboru punktów końcowych: wielkość zawału, przykurcz mięśnia lewej komory oraz reperfuzyjne zaburzenia rytmu rzeczywiście są podstawowymi parametrami, które w klinice są miarą uszkodzenia mięśnia sercowego i rokowania pacjentów.

Po przeczytaniu pracy nasuwa mi się kilka pytań, o odpowiedzi na które poproszę w trakcie publicznej obrony:

1. Dlaczego wybrano model niedokrwienia globalnego, a nie lokalnego (np. podwiązanie lewej tętnicy wieńcowej), które lepiej odzwierciedla warunki kliniczne, zarówno pod względem czynności lewej komory, jak i potencjału proarytmicznego reperfuzji?
2. Odnośnie do migotania komór, czy wykonywano zapis EKG, czy arytmie rozpoznawano tylko na podstawie zapisu hemodynamicznego? Ile czasu czekano do „defibrylacji”? Dlaczego liczono tylko przypadki „defibrylowane”? A co z ustępującymi samoistnie? Czy podane epizody arytmii występowały u jednego czy różnych zwierząt?
3. Jednym z celów pracy była ocena czasu do powrotu fizjologicznego rytmu. Doktorant podaje, że moment przywrócenia rytmu serca był początkiem zapisu fizjologicznego (zatokowego) i przytacza odnośnik do zapisu czynności hemodynamicznej. Czy wykonywano zapis EKG? Skąd wiadomo, że był to rytm zatokowy?
4. Czy doktorant oceniał także tzw. ciśnienie rozwinięte (różnicę między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym w lewej komorze?)
5. Czy doktorant oceniał powrót przepływu wieńcowego jako ewentualny marker zjawiska braku przepływu (no-reflow)?

W podsumowaniu, nie mam wątpliwości, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska jest niezwykle wartościowym opracowaniem, które posłuży jako źródło inspiracji dla badaczy i klinicystów podejmujących się badań dotyczących metod zapobiegania uszkodzeniu reperfuzyjnemu w ostrych zespołach wieńcowych.

Uważam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska w postaci monografii stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i pokazuje, że kandydat posiada ogólną wiedzę

teoretyczną w dyscyplinie naukowej nauki medyczne. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lek. Adriana Barzyca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Mączewski

Warszawa, 21.08.2023