

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz
Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok
bozena.sobkowicz@umb.edu.pl
tel.: 85 831 8 656

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Patrycji Mołek-Dziadosz pt:
„Arginina i jej metabolity w zawale mięśnia sercowego”

Rozprawa doktorska lek. Patrycji Mołek-Dziadosz powstała na podstawie trzech, monotematycznych publikacji, które ukazały się prestiżowych, recenzowanych, anglojęzycznych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Są to dwie prace oryginalne:

1. The shifted balance of arginine metabolites in acute myocardial infarction patients and its clinical relevance. *Sci Rep* 2021; 11:83
2. Thin-cap fibroatheroma and increased coronary intima-media thickness are associated with an altered arginine metabolites balance. *Pol Arch Intern Med* 2022; 16356.

Ostatnia z prac, to opis 3 przypadków:

3. Coronary artery dissection following aortic valve replacement. How can one deal with this rare yet life threatening complication? *J Card Surg* 2019; 34: 147-150.

We wszystkich trzech pracach lek. med. Patrycja Mołek-Dziadosz **jest pierwszą autorką**. Łączna suma punktów MNiSW wynosi **320**, a łączny wskaźnik oddziaływania (IF) **11,704** punkty. Praca doktorska powstała w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca w Szpitalu Specjalistycznym Jana Pawła II w Krakowie. Kierownikiem jednostki jest prof. Dr hab. med. Jadwiga Nessler, promotorem pacy jest dr hab. n. med. Jarosław Zalewski.

Warto podkreślić, że oprócz powyższych dokonań badawczych, Doktorantka zgromadziła bogaty dorobek naukowy, na który składa się 13 prac w czasopismach recenzowanych (łącznie **punkty MNiSW 966, IF 45,088**), autorstwo 5 prac poglądowych i rozdziału w podręczniku. Doktorantka prezentowała wyniki swoich badań na światowych kongresach naukowych w formie plakatów lub prezentacji ustnych.

W rzeczowym, zwięźle napisanym **wprowadzeniu** Autorka przedstawiła metabolizm argininy w organizmie ludzkim i na modelach zwierzęcych, ze szczególnym uwzględnieniem ostrych zespołów wieńcowych. Wskazała na powiązanie argininy i jej metabolitów poprzez wpływ na funkcję śródbłonka naczyniowego ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, a szczególnie z procesem miażdżycowym. Doktorantka omówiła ponadto dotychczasowe badania nad wykorzystaniem argininy i jej metabolitów w celach terapeutycznych. Mimo silnych teoretycznych podstaw, znanych od wielu lat, wskazujących na zmniejszoną biodostępność tlenu azotu (metabolitu argininy) w komórkach śródbłonka u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, nie udowodniono korzyści z suplementowania argininy w tej grupie pacjentów.

Oparte o bogate piśmiennictwo dane przedstawione we wprowadzeniu, upoważniły Doktorantkę do sformułowania **hipotez i celów badawczych** pracy dotyczących oceny metabolizmu argininy u chorych ze świeżym zawałem serca w okresie ostrym oraz w dalszej obserwacji, związku metabolizmu argininy z rozległością martwicy mięśnia sercowego oraz ze zmianami w błonie wewnętrznej i środkowej tętnicy dozawałowej. Autorka postawiła sobie ponadto za cel określenie, czy arginina bądź jej metabolity, ewentualnie opracowane wskaźniki, mogą być nowymi markerami odległego rokowania w tej populacji.

Wybrany temat badawczy ma charakter nowatorski. W literaturze światowej brakuje publikacji szczegółowo analizujących te zagadnienia w materiale chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, a wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne.

W pierwszej i drugiej publikacji uzyskany prospektywnie **materiał badawczy**, liczył odpowiednio 70 i 100 pacjentów z zawałem STEMI leczonych interwencyjnie. Trzecia praca jest to opis 3 przypadków, u których podczas operacji kardiochirurgicznej wymiany zastawki aortalnej doszło do zawału serca na skutek rozwarstwienia ujścia tętnicy wieńcowej podczas kaniulacji naczynia do krążenia pozaustrojowego. Materiał wszystkich trzech publikacji jest jednorodny w sensie wyjściowego rozpoznania, dobierany według z jasno przedstawionych kryteriów włączenia i wyłączenia, a także pod kątem zaplanowanych celów badawczych. Atutem obu prac oryginalnych jest długi czas obserwacji chorych (do 5 lat), co podnosi jakość otrzymanych wyników. **Metody badawcze** dotyczące metabolizmu argininy w pracach oryginalnych polegały na oznaczaniu osoczowych stężeń argininy, innych aminokwasów oraz pozostałych metabolitów argininy metodą chromatograficzną przy pomocy ultraszybkiej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią masową. Uzyskane rezultaty oraz zaproponowane przez Autorkę wskaźniki rokownicze były zestawiane z danymi klinicznymi, parametrami laboratoryjnymi, a także, co należy podkreślić, z

najnowocześniejszymi w kardiologii metodami obrazowania. W pierwszej publikacji był to rezonans magnetyczny serca z zastosowaniem kontrastu, gdzie poza klasycznymi wskaźnikami funkcji serca oceniano stopień uszkodzenia miokardium wraz ze strefą obstrukcji mikrokrążenia. W drugiej pracy, w której oceniano zmianę w tętnicy wieńcowej odpowiedzialną za zawał oraz strefę do niej przylegającą, była to optyczna koherentna tomografia komputerowa. W trzeciej pracy była to wewnątrznaczyniowa ultrasonografia dopplerowska.

Analiza statystyczna była przeprowadzona właściwie, z wykorzystaniem nowoczesnych metody statystycznych.

Wyniki mają niezwykłą wartość poznawczą, są **nowatorskie**, gdyż pierwszy raz w sposób tak szczegółowy pod względem zastosowanych metod badawczych przedstawiono zmiany metabolizmu argininy u pacjentów ze świeżym zawałem serca i ich skutki kliniczne. Lek. med. Patrycja Mołek-Dziadosz udowodniła, że metabolizm argininy podlega zmianom (ulega aktywacji) w okresie świeżego zawału w porównaniu z obserwacją odległą oraz grupą kontrolną. Przesunięcie w stronę arginazy (kosztem NOS) wiąże się z charakterem zmiany odpowiedzialnej za zawał w tętnicy dozawałowej oraz że istnieje związek pomiędzy stężeniami argininy oraz jej metabolitami takimi jak ornityna, cytrulina, ADMA, a rozległością zawału w ocenianą metodą rezonansu magnetycznego. Autorka wykazała, że wskaźnik ornityna/arginina oraz stężenie argininy były markerami odległego rokowania w badanej populacji.

W **dyskusji**, z dużą dojrzałością Doktorantka odnosi się do znaczenia uzyskanych wyników. Przedstawia ograniczenia swojej pracy. Osobiście, biorąc pod uwagę zastosowane najnowocześniejsze, a w konsekwencji bardzo kosztowne metody badawcze, a przede wszystkim rzetelność przeprowadzonych analiz, liczebność populacji uważam za wystarczającą dla interpretacji osiągniętych wyników.

Niewątpliwie praca lek. med. Patrycji Mołek-Dziadosz to dopiero zaczyn dla dalszych badań dotyczących możliwości terapeutycznego zastosowania argininy, ustalania interakcji pomiędzy leczeniem, a metabolizmem argininy, znaczenia diety czy profilu genetycznego pacjentów. Dalsze badania w tym kierunku mogą dowieść, czy markery rokownicze oceniane przez autorkę będą miały przewagę nad dotychczas stosowanymi.

Lek. med. Patrycja Mołek-Dziadosz w dojrzały sposób, świadczący o dogłębnej znajomości tematu, omawia wyniki swoich badań na tle znakomicie dobranego, piśmiennictwa z ostatnich lat. Na podstawie uzyskanych wyników badań Autorka formułuje **wnioski**, które są odzwierciedleniem celów badawczych.

Podsumowując, pracę doktorską lek. Patrycji Mołek-Dziadosz oceniam bardzo wysoko. Poruszana problematyka jest niezwykle aktualna, a zastosowane metody badawcze nowoczesne. Autorka wykazała się umiejętnością przedstawienia założeń pracy, samodzielnie przeprowadziła szczegółowe analizy, a następnie zinterpretowała uzyskane wyniki oraz sformułowała wnioski.

W gruncie rzeczy, pozytywna recenzja naukowych osiągnięć Doktorantki została już wcześniej napisana przez komitety redakcyjne czasopism, które opublikowały wszystkie trzy prace.

Niniejsza praca doktorska spełnia warunki określone w „Rekomendacji Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego”.

Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. Patrycji Mołek-Dziadosz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Na podstawie ww. Rekomendacji Rady Nauki **wnioskuje ponadto o wyróżnienie pracy**, ponieważ prezentuje ona wyjątkowo wysoki poziom naukowy, sumaryczna punktacja trzech publikacji składających się na pracę doktorską wynosi 320 punktów wg listy MNiSW, a Doktorantka lek. Patrycji Mołek-Dziadosz jest pierwszą autorką każdej z nich.

Białystok, 21.01.2022

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz

