

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 mgr Tasnim Mohaissen pt.

*„Nowe mechanizmy dysfunkcji śródbłonka naczyń obwodowych w niewydolności mięśnia
sercowego u myszy Tgαq*44”*

Niewydolność serca jest chorobą ogólnoustrojową, która dotyczy nie tylko pierwotnie uszkodzonego serca, ale także niemalże wszystkich narządów obwodowych. Coraz więcej danych wskazuje, że czynnikiem pośredniczącym w tym uszkodzeniu może być dysfunkcja śródbłonka naczyń obwodowych. A nie jest to błaży problem: dane kliniczne wskazują, że męczliwość występująca powszechnie u chorych z niewydolnością serca w zależy nie tylko od upośledzenia rezerwy sercowej, ale także od zaburzeń rozkurczu lokalnych naczyń perfundujących mięśnie szkieletowe, za który w dużej mierze odpowiada śródbłonek naczyniowy. Dodatkowo rehabilitacja chorych z niewydolnością serca polegająca na umiarkowanym wysiłku fizycznym poprawia komfort życia i zmniejsza śmiertelność bez wpływu na parametry kurczliwości serca, co sugeruje udział mechanizmów obwodowych, prawdopodobnie korzystny wpływ na czynność naczyń obwodowych i ich śródbłonka. Dlatego tak ważne jest poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za dysfunkcję śródbłonka

naczyń obwodowych w niewydolności serca, gdyż może docelowo doprowadzić do opracowania zupełnie nowych metod leczenia niewydolności serca, ukierunkowanych na naczynia obwodowe. Praca doktorska magistra Tasnima Mohaissena świetnie wpisuje się w ten kontekst, dostarczając wielu ciekawych informacji w tym zakresie.

Celem ogólnym badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej magistra Tasnima Mohaissena było scharakteryzowanie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyń obwodowych w niewydolności mięśnia sercowego u myszy Tgαq*44, a w szczególności zbadanie, czy krwinki czerwone oraz układ renina-angiotensyna uczestniczą w tym procesie.

Rozprawa magistra Tasnima Mohaissena ma typowy układ monografii liczącej 109 stron. We Wstępie autor w zwięzły sposób wprowadza nas w temat dysfunkcji śródbłonna w niewydolności serca. W rozdziale Metody bardzo przystępnie przedstawia imponujący zakres metod stosowanych w swojej pracy. W Wynikach metodycznie przedstawia uzyskane rezultaty, a w Dyskusji w sposób krytyczny i dojrzały prezentuje swoje wyniki na tle danych literaturowych. Następny rozdział to Piśmiennictwo zawierające aktualne pozycje literaturowe dotyczące tematu, a rozprawę kończy bardzo bogaty wykaz publikacji doktoranta.

Duże wrażenie zrobiła na mnie ocena in vivo funkcji śródbłonna naczyń obwodowych z użyciem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Mam w związku z nią kilka pytań: czy doktorant próbował walidować tę metodę, porównując uzyskane wyniki z innymi metodami (np. oceną ultrasonograficzną średnicy tętnicy)? Dlaczego wybrał wstrzyknięcie dootrzewnowe acetylocholino, a nie dożylną, w przypadku którego działanie substancji byłoby pewnie szybsze i bardziej przewidywalne? Czy próbował oceniać przebieg odpowiedzi naczyniorozkurczowej w czasie (czyli jak wybrał punkt czasowy, w którym wykonywał badanie MRI)? Te wątpliwości nie zmieniają oczywiście mojego podziwu dla zaawansowanej metody i uznania dla niezależnej oceny funkcji śródbłonna w aorcie i tętnicy krezkowej. Tym bardziej, że dane uzyskane in vivo znakomicie pasują do danych ex vivo. Swoją drogą ciekawe, jak wygląda funkcja śródbłonna w tętnicach o jeszcze mniejszej średnicy, tych które regulują opór naczyniowy (<200 μm) w modelu doktoranta? Bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na niejednorodność dysfunkcji śródbłonna w niewydolności serca, co mogłoby wskazywać, że albo czynniki lokalne albo średnica naczynia odgrywają tutaj rolę. Ciekaw jestem opinii doktoranta na ten temat.

Świetnie, że doktorant pokazał rozwój patologii śródbłonka w czasie, wraz z postępowaniem choroby. Szkoda tylko, że nie dołożył ryciny ze zmianami hemodynamicznymi w poszczególnych punktach czasowych (model ten jest świetnie scharakteryzowany w Laboratorium Prof. Chłopickiego), co ułatwiłoby czytelnikowi ocenę zmian funkcji śródbłonka na tle postępu choroby.

Ale największe wrażenie zrobiło na mnie zwrócenie uwagi na erytrocyty jako potencjalny czynnik wyzwalający dysfunkcję śródbłonka w przebiegu niewydolności serca. Doktorant zidentyfikował nadmierną aktywność arginazy, enzymu rozkładającego l-argininę, prekursor do produkcji tlenu azotu, jako czynnik odpowiadający za dysfunkcję śródbłonka w obecności krwinek czerwonych od zwierząt z niewydolnością serca. Wynik ten otwiera wiele dalszych możliwości badań: od poszukiwań mechanizmów po próby przewlekłego podawania inhibitorów arginazy (które są dostępne i intensywnie badane u ludzi z chorobami nowotworowymi) w celu zapobiegania/leczenia dysfunkcji śródbłonka naczyniowego w niewydolności serca.

Na podkreślenie zasługuje także ogromna liczba eksperymentów wykonanych w celu precyzyjnego scharakteryzowania roli poszczególnych elementów układu renina-angiotensyna-aldosteron w indukcji dysfunkcji śródbłonka.

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 mechanizmów leżących u podstaw dysfunkcji śródbłonka w niewydolności serca i ostatecznie może przyczynić się do opracowania całkowicie nowych metod leczenia niewydolności serca, ukierunkowanych nie na samo serce, ale na śródbłonek naczyń obwodowych (a może na erytrocyty?).

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 medycznej. 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). Ze względu na podjęcie ważnego tematu, zastosowanie imponującego zakresu zaawansowanych i nowatorskich metod, dojrzałą oraz krytyczną dyskusję otrzymanych wyników oraz opublikowanie prac zawierających wyniki dysertacji w wysoko punktowanych czasopismach wnioskuje o wyróżnienie pracy.

W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z prośbą o dopuszczenie magistra Tasnima Mohaissena do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Mączewski

Warszawa, 03.09.2023

Kierownik
Zakładu Fizjologii Klinicznej
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

dr hab. n. med. Michał Mączewski