

Recenzja

rozprawy doktorskiej
lek. Soni Borodzicz-Jażdżyk p.t.

„Analiza echokardiograficzna w szczurzym modelu uszkodzenia serca indukowanego isoprenaliną”

Przedstawiona mi do oceny praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Jest obszerna - liczy 130 stron, zawiera 118 pozycji piśmiennictwa, 27 rycin i 22 tabel, co stanowi liczbę adekwatną do zakresu poruszanych w pracy zagadnień. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie - staranna redakcja rozprawy świadczy o szacunku dla Czytelnika, a użyta w niej poprawna polszczyzna ułatwia lekturę, zrozumienie i analizę interesujących danych uzyskanych przez Autorkę.

Tematem rozprawy jest ocena przydatności echokardiografii w diagnostyce, ocenie zaawansowania i przebiegu uszkodzenia mięśnia sercowego indukowanego dootrzewnową iniekcją isoprenaliny, jako modelu kardiomiopatii Takotsubo u szczurów poddanych owariektomii lub operacji pozorowanej. Stosując tę technikę obrazowania doktorantka oceniała parametry morfologiczne i czynnościowe mięśnia sercowego w badanych grupach zwierząt. Ponadto analizowała ich profil biochemiczny odzwierciedlający uszkodzenie i niewydolność mięśnia sercowego. Dodatkowo histopatologicznie weryfikowała obecność uszkodzenia indukowanego isoprenaliną.

Kardiomiopatia Takotsubo, zwana również kardiomiopatią stresową, jest stosunkowo niedawno opisaną jednostką chorobową. Co prawda od momentu opublikowania jej pierwszego opisu na początku lat 90 XX wieku, pojawiła się w piśmiennictwie znaczna ilość danych dotyczących aspektów zarówno patofizjologicznych, jak i klinicznych tej choroby, ale w dalszym ciągu nasza wiedza na temat jest ograniczona. Znaczenie tej jednostki chorobowej jest szczególnie istotne w aspekcie aktualnej pandemii COVID-19, gdyż kardiomiopatia Takotsubo jest jednym z opisywanych powikłań kardiologicznych zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Stąd, temat pracy lek. Soni Borodzicz-Jażdżyk należy uznać za poznawczo istotny.

Należy też podkreślić, że badania te były realizowane w ramach projektu wspartego przez prestiżowy Diamentowy Grant przyznany Doktorantce przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego jeszcze gdy była studentką VI roku II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

Wykaz skrótów w porządku alfabetycznym zamieszczony na początku pracy ułatwia lekturę, wprowadzając Czytelnika w terminologię używaną przez Doktorantkę.

Spis rycin i tabel zwiększa przejrzystość pracy i świadczy o szacunku dla Czytelnika.

Wstęp jest bardzo dobrze opracowany pod względem merytorycznym – stanowi wartościowy element rozprawy, a zarazem użyteczne wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Składa się on z następujących części:

- opisu definicji, etiologii, diagnostyki oraz modeli zwierzęcych różnych form uszkodzenia mięśnia sercowego
- omówienia roli estrogenów w chorobach sercowo-naczyniowych
- przedstawienia możliwości i wytycznych dotyczących zastosowania echokardiografii w badaniach eksperymentalnych

Wstęp do rozprawy dokumentuje bardzo dobrą znajomość aktualnego piśmiennictwa naukowego i dobrą orientację Autorki w zagadnieniach związanych z tematyką pracy doktorskiej.

Zarówno **cel główny**, jak i **cele szczegółowe** badania są przedstawione jednoznacznie, a ich wybór jest dobrze uzasadniony względami poznawczymi. Sformułowanie założeń pracy we wcześniejszym podrozdziale świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Materiał badania stanowiło 147 dziewięcioletnich szczurów Sprague Dawley płci żeńskiej. Biorąc pod uwagę rozbudowaną metodykę badania, liczebność analizowanej grupy zwierząt należy uznać za bardzo wysoką.

Metody badań omówione są bardzo dokładnie i przejrzysto. Obejmowały one następujące czynności doświadczalne: owariektomię lub operację pozorowaną, doświadczalne wywołanie uszkodzenia mięśnia sercowego, kilkukrotne przezklatkowe badanie echokardiograficzne, pobranie krwi i serca, ocenę oosoczowych stężeń biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego i jego niewydolności, ocenę histopatologiczną i immunohistochemiczną oraz biochemiczną weryfikację skuteczności owariektomii.

W opisie metodyki badania echokardiograficznego, bardzo dokładnym i bogato ilustrowanym rycinami, zwraca uwagę dbałość o rejestrację doskonałej jakości danych i o wiarygodność pomiarów. Charakterystyka analizy statystycznej – prawidłowej i nowoczesnej - dowodzi opanowania właściwych metod analitycznych przez Doktorantkę.

Wyniki badań stanowią o dużej wartości poznawczej rozprawy. Są opisane klarownym językiem; istotne dane zestawiono w przejrzystych tabelach oraz adekwatnych wykresach.

Doktorantka stwierdziła, że samice szczurów poddane owariektomii z indukowanym isoprenalina uszkodzeniem mięśnia sercowego wykazują większe wymiary lewej komory serca, co wskazuje na przeciążenie objętościowe i rozstrzeń lewej komory. Znalazło to potwierdzenie w istotnie wyższych osoczowych stężeniach NT-proBNP odnotowanych w tej grupie szczurów. Natomiast, zauważyła przy tym, że zwierzęta te miały istotnie wyższą procentową zmianę pola powierzchni lewej komory serca oraz istotnie krótszy czas akceleracji przepływu przez zastawkę pnia płucnego – ta ostatnia obserwacja wskazywała na wyższe ciśnienie i opór w łożysku płucnym.

Procentowa zmiana pola powierzchni lewej komory serca pozwoliła Doktorantce odróżnić szczury z klinicznie jawną kardiomiopatią Takotsubo od zwierząt, które pomimo otrzymania isoprenaliny, nie rozwinęły odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej komory.

Co ciekawe, histopatologiczne cechy kardiomiopatii Takotsubo obserwowane były również u szczurów, u których nie obserwowano odcinkowych zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym, wskazując na zasadność wyodrębnienia subklinicznej formy tej kardiomiopatii.

Na podkreślenie zasługuje fakt umiejętnej prezentacji znacznej ilości informacji, w sposób spójny i logiczny, a przy tym łatwy w odbiorze.

Dyskusja stanowi klarowne omówienie wyników obecnej pracy na tle światowego piśmiennictwa. Autorka dowodzi doskonałej znajomości dostępnej w tym zakresie literatury i umiejętności jej krytycznej analizy w zestawieniu z wynikami własnymi. Dyskusja stanowi bardzo wartościową część tej rozprawy.

Wnioski i podsumowanie stanowią poprawne zamknięcie całości wywodu. Zawierają one najistotniejsze implikacje wykonanych badań.

Rozdział dotyczący ograniczeń pracy dowodzi dojrzałości naukowej Doktorantki.

Piśmiennictwo jest obszerne i właściwie wybrane, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej literatury tematu rozprawy.

Streszczenia w języku polskim i angielskim, umieszczone na początku rozprawy, prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Z obowiązku recenzenta mam następujące **komentarze, uwagi i zapytania**:

1. W opisie metodyki Doktorantka wskazuje, że w trakcie badań echokardiograficznych uzyskiwała projekcje koniuszkowe m.in. celem pomiaru TAPSE i rejestracji przepływu przez zastawkę aortalną. Dlaczego projekcje te nie zostały wykorzystane do pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory, która byłaby lepszym wskaźnikiem globalnej funkcji skurczowej niż FAC? Ponadto projekcje koniuszkowe pozwalają na obliczenie wskaźnika kurczliwości (WMSI), który jest ilościowym odzwierciedleniem rozległości i zaawansowania odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Informacja o tym parametrze pozwoliłaby lepiej scharakteryzować badaną grupę.

2. Doktorantka postuluje występowania subklinicznej formy kardiomiopatii Taktsubo u zwierząt, u których nie obserwowano odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej komory, ale stwierdziła histopatologiczne jej cechy. Na tej podstawie wysnuwa wniosek o ograniczonej przydatności echokardiografii w modelu eksperymentalnym uszkodzenia serca indukowanego isoprenaliną. Niemniej jednak echokardiografia

pozwała na zaawansowaną analizę ilościową funkcji skurczowej techniką śledzenia markerów akustycznych, dzięki czemu możliwe jest wykazanie obecności subklinicznych regionalnych i globalnych zaburzeń funkcji skurczowej, które nie są zauważalne gołym okiem i nie znajdują odbicia w standardowych parametrach takich jak FAC czy frakcja wyrzutowa. Zastosowanie tej techniki pozwoliłoby zatem na dokładniejszą ocenę funkcji mięśnia sercowego w badanej grupie. Ponieważ analiza taka jest możliwa na podstawie zarejestrowanych standardowych projekcji dwuwymiarowych w skali szarości, gorąco polecam jej wykonanie, nawet jeśli nie była ona objęta protokołem badania.

3. Doktorantka stwierdziła różnice w wynikach badania echokardiograficznego, w tym wielkości lewej komory pomiędzy szczurami poddanymi owariektomii z indukowanym isoprenaliną uszkodzeniem mięśnia sercowego, a szczurami, które miały indukowane uszkodzenie mięśnia sercowego po operacji pozorowanej. W oparciu o te obserwacje Doktorantka wyciąga wnioski o wpływie hipoestrogenemii na przebieg uszkodzenia mięśnia sercowego. Chciałem jednak zwrócić uwagę, że owariektomia lub operacja pozorowana były wykonane w 9. tygodniu życia, podczas gdy uszkodzenie mięśnia sercowego było indukowane w 12. tygodniu życia. Natomiast pierwsze badanie echokardiograficzne było wykonane 6 godzin po podaniu isoprenaliny. Nie było zatem badania wykonanego bezpośrednio przed jej podaniem, które pozwoliłoby stwierdzić czy wykonana 3 tygodnie wcześniej procedura owariektomii nie wpłynęła na parametry echokardiograficzne, a co za tym idzie czy część różnic w tych parametrach obserwowanych po uszkodzeniu nie jest związana z różnicami istniejącymi przed uszkodzeniem pomiędzy szczurami poddanymi owariektomii a szczurami poddanymi operacji pozorowanej.

4. Aktualna nomenklatura zalecana przez Sekcję Echokardiografii PTK rekomenduje użycie spolszczonej wersji terminu „doplerowski”.

Powyższe uwagi nie umniejszają mojej wysokiej oceny wartości merytorycznej pracy doktorskiej lek. Soni Borodzicz-Jażdżyk i mają na celu jedynie pomoc w uzyskaniu jak najwyższej jakości przyszłych publikacji.

Podsumowując, praca stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o doskonałym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, oczekiwanym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych.

W mojej ocenie rozprawa lek. Soni Borodnicz-Jażdżyk spełnia warunki określone w art. 13 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 późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę — Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z tym proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej Autorki do dalszych części przewodu doktorskiego, wnosząc zarazem o wyróżnienie pracy. Zasluguje ona na nie ze względu na ważką w skali międzynarodowej tematykę, mieszczącą się w aktualnym nurcie badań oraz precyzyjne opracowanie tematu prowadzące do znaczących poznawczo wniosków.

KIEROWNIK
Zakładu Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej
Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Piotr Lipiec

Łódź, 2021/03/16