

Recenzja rozprawy doktorskiej  
lek. wet. Piotra Frydrychowskiego

**„Ocena kardioprotekcyjnego działania dowieńcowo podawanego kwasu acetylosalicylowego na świńskim modelu niedokrwienia/reperfuzji – badania in vivo”**

Układ redakcyjny ocenianej dysertacji odpowiada wymogom stawianym pracom naukowym. Liczy ona 72 strony wydruku komputerowego, w tym spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, bibliografię, cele pracy doktorskiej, i publikacje wchodzące w skład rozprawy, wnioski i podsumowanie. Przygotowana została w postaci cyklu publikacji wieloautorskich o sumarycznym współczynniku IF=9.733. Jeden z artykułów wchodzących w skład pracy opublikowano w czasopiśmie Journal of Veterinary Research, kolejny w czasopiśmie Antioxidants. W obu pracach lek. wet. Piotr Frydrychowski jest pierwszym autorem.

Badania przeprowadzone przez Doktoranta mają charakter interdyscyplinarny i aplikacyjny. Posłużono się w nich modelem świńskim, dla celów oceny kardioprotekcyjnego działania kwasu acetylosalicylowego podczas ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, z myślą o wykorzystaniu uzyskanych wyników w medycynie człowieka.

Ostre niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego, stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów ludzi w społeczeństwach krajów uprzemysłowionych, w związku z czym wybór tematyki badawczej należy uznać, za jak najbardziej trafny.

Opracowanie stabilnego świńskiego modelu niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego i uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych, który cechuje się wysokim odsetkiem generowanych arytmii komorowych i 100% przeżywalnością ma istotne znaczenie dla możliwości prowadzenia badań nad patomechanizmem oraz opracowaniem skutecznych metod leczenia i zapobiegania stanom ostrego niedokrwienia serca u zwierząt i ludzi.

Jest to wystarczający i uzasadniony powód podjęcia przez Doktoranta badań prezentowanych w pracy. Decyzję o realizacji przedstawionych w pracy badań podjął z

nadzieją że ich wyniki przyczynią się być może w przyszłości do opracowania nowych terapii mających zastosowanie w leczeniu powikłań niedokrwienno-reperfuzyjnych u ludzi.

Pracę rozpoczyna, spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim a następnie wstęp, w którym w sposób jasny przedstawiono patofizjologię niedokrwienia mięśnia sercowego oraz udział stresu oksydacyjnego w tym procesie. Opisano mechanizm powstawania uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych w sercu oraz charakter zaburzeń rytmu serca w stanach niedokrwistości oraz w okresie reperfuzji. Doktorant umiejętnie wytłumaczył przydatność świni jako modelu zwierzęcego dla ostrego niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego, a także szczegółowo przedstawił mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego oraz wskazał na jego przydatność w prewencji i leczeniu niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego, zaznaczając iż prowadzone przez Niego badania mają charakter innowacyjny. Dotychczas bowiem nie opisano w literaturze badań nad dowieńcowym podawaniem kwasu acetylosalicylowego u zwierząt.

Ta część pracy wskazuje na dobrą znajomość przez lek wet. Piotra Frydrychowskiego badanej tematyki. Całość wstępu jest tak napisana, że uzasadnia celowość prowadzenia zaproponowanych przez Doktoranta badań i pozwala na sformułowanie ich ostatecznego celu, który logicznie wypływa z przedstawionego we wstępie opisu.

Zakładanymi celami podjętych przez Doktoranta badań były: ocena kardioprotekcyjnego działania ASA podanego dowieńcowo podczas ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego na podstawie analizy wybranych markerów stresu oksydacyjnego w surowicy świń i w tkankach mięśnia sercowego świń, zmodyfikowanie procedury znieczulenia stosowanej w dotychczasowych badaniach na świńskim modelu niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego i uzyskanie stabilnego modelu o wysokiej przeżywalności zwierząt. Charakterystyka komorowych zaburzeń rytmu serca rozwijających się podczas niedokrwienia mięśnia sercowego na skutek okluzji proksymalnego odcinka LAD

Wszystkie one zostały zrealizowane, a wyniki zostały przedstawione w dwóch publikacjach.

W artykule pierwszym „*The impact of a modified anaesthetic protocol on animal survival and the characteristics of ventricular arrhythmias in the course of acute myocardial infarction in a domestic pig model*” Journal of Veterinary Research, 2022. Doktorant wykazał, iż okluzja proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, prowadząca do niedokrwienia mięśnia sercowego, skutkuje zaburzeniami rytmu serca (których charakterystyka została przedstawiona w pracy). Najczęściej u zwierząt poddawanych

wspomnianej procedurze stwierdzano częstoskurcz komorowy i migotanie komór stanowiące zagrożenie życia. W pracy tej lek. wet. Piotr Frydrychowski wykazał także że stabilizacja zaburzeń hemodynamicznych rozwijających się na skutek niedokrwienia mięśnia sercowego i towarzyszących niedokrwieniu mięśnia sercowego arytmii, wpływa na 100 % przeżywalność świń poddanych procedurze wywołania niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego. Zaprezentowane wyniki są niezwykle cenne w aspekcie prowadzenia badań nad niedokrwieniem mięśnia sercowego i zawałem serca na modelu świńskim. Jednak w moim odczuciu tytuł pracy powinien zostać sformułowany inaczej. Tak naprawdę w artykule, autorzy skupili się głównie na opisie zaburzeń rytmu serca u świń, a nie na opracowaniu nowego/modyfikacji dotychczasowego protokołu znieczulenia zwierząt do procedury okluzji proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Gdyby tak było, wskazanym byłoby podzielenie zwierząt na dwie grupy badane, w których w jednej zwierzęta poddawane byłyby anestezji wg. dotychczas stosowanych procedur, zaś w drugiej metodą zmodyfikowaną. Doktorant nie wykazał, by nowe anestetyki, lub inne ich dawki niż standardowe wpływały na zwiększoną przeżywalność zwierząt wykorzystanych w doświadczeniu. Potwierdził natomiast, że stabilizacja zaburzeń hemodynamicznych w okresie okołoznieczuleniowym u świń poddawanych badaniom istotnie tą przeżywalność zwiększa. W mojej ocenie – traktowanie takiego postępowania jako modyfikacji anestezji jest zbyt daleko idącym krokiem.

Kolejny manuskrypt: *„Effect of Acetylsalicylic Acid in the Myocardial Ischemia-Reperfusion Model on Oxidative Stress Markers Levels in Heart Muscle and Serum”*. Antioxidants (Basel, Switzerland) 2022, stanowi w zasadzie trzon pracy doktorskiej i odzwierciedla jej tytuł. Badania prezentowane w artykule przeprowadzono na dwóch grupach zwierząt (kontrolnej i badanej), liczących odpowiednio 6 i 7 osobników. U świń obu grup wywoływano eksperymentalnie niedokrwienie mięśnia sercowego, a następnie w okresie reperfuzji podawano im do naczyń wieńcowych NaCl (grupa kontrolna), lub kwas acetylosalicylowy (grupa badana). Dowieńcowe podanie kwasu acetylosalicylowego wykazało działanie kardioprotekcyjne i zmniejszyło poziom stresu oksydacyjnego w tkance mięśnia sercowego osobników badanych w porównaniu z grupą kontrolną, co wyrażało się zwiększeniem całkowitej zdolności antyoksydacyjnej, zmniejszeniem całkowitego statusu oksydacyjnego i wskaźnika stresu oksydacyjnego, niższym stężeniem dialdehydu malonowego, niższą aktywnością peroksydazy glutationowej, reduktazy glutationowej i S-transferazy glutationowej oraz niższym stężeniem lipofuscyny w surowicy świń, którym podawano lek. Na

tej podstawie Doktorant wyciągnął wniosek, że kwas acetylosalicylowy podany dowieńcowo może być rozważany jako lek modyfikujący przebieg uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mięśnia sercowego poprzez korzystny wpływ na status oksydacyjny mięśnia sercowego i tego typu postępowanie powinno być rozważone w protokołach terapii omawianych zaburzeń u ludzi.

Wyniki opublikowane przez Doktoranta w cyklu publikacji pozwoliły Mu na wyciągnięcie 6 wniosków. Wniosek nr 2 i 4 powinny zostać połączone w jeden, zaś w przypadku wniosku 6 powinna zostać usunięta jego pierwsza część, gdyż jak wspomniałem powyżej Doktorant nie wprowadzał w badaniach własnych modyfikacji postępowania anestetycznego, a jedynie stabilizował zaburzenia hemodynamiczne u badanych zwierząt.

Nie sposób odmówić Doktorantowi, iż przeprowadzone przez Niego badania, których wyniki zaprezentowano w cyklu publikacji składających się na pracę doktorską są nowatorskie i wnoszą wiele zarówno do kardiologii weterynaryjnej, jak i kardiologii człowieka. Dzięki przeprowadzonym doświadczeniom uzyskał On stabilny świński model niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego i uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych, który cechuje się wysokim odsetkiem generowanych arytmii komorowych i 100% przeżywalnością, a opracowanie techniki dowieńcowego podawania kwasu acetylosalicylowego stanowi punkt wyjścia do opracowania nowych procedur leczenia pacjentów z uszkodzeniami niedokrwienno-reperfuzyjnymi mięśnia sercowego.

Reasumując stwierdzam, że przedstawione w pracy zagadnienia stanowią ważne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy z zakresu kardiologii interwencyjnej. Prezentowane przez Doktoranta badania zawierają elementy nowatorskie, badania zostały wykonane metodycznie poprawnie, a wyniki badań mają duże znaczenie poznawcze.

Oczywiście szczegółowa analiza rozprawy ujawnia pewne niedociągnięcia, Oprócz wspomnianych powyżej, dotyczących zwłaszcza pierwszej pracy, pragnę również zwrócić uwagę, iż tytuł pracy doktorskiej „*Ocena kardioprotekcyjnego działania dowieńcowo podawanego kwasu acetylosalicylowego na świńskim modelu niedokrwienia/reperfuzji – badania in vivo*” nie w pełni odzwierciedla jej zawartość. Odnosi się on jedynie do drugiego z artykułów, podczas gdy wyniki i badania zaprezentowane w pierwszej pracy nie mają swojego odzwierciedlenia w tytule pracy doktorskiej.

Przedstawione uwagi nie wpływają na pozytywną ocenę rozprawy. Doktorant włożył wiele pracy w wykonanie badań, wywiązując się w pełni z zadań określonych w celach badawczych. Fakt, iż wyniki opublikowano w renomowanych czasopiśmie o zasięgu światowym i wysokim współczynniku IF tylko potwierdza, iż Doktorant jest dojrzałym naukowcem, który potrafi umiejętnie zaplanować i przeprowadzić niełatwe badania i właściwie zinterpretować ich wyniki

W konkluzji stwierdzam, że praca doktorska pt.: "Ocena kardioprotekcyjnego działania dowieńcowo podawanego kwasu acetylosalicylowego na świńskim modelu niedokrwienia/reperfuzji – badania in vivo" odpowiada warunkom określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U.2022 poz. 574), dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. wet Piotra Frydrychowskiego do dalszych etapów realizacji doktoratu i jednocześnie sugeruję wyróżnienie pracy odpowiednią nagrodą.

Lublin, 16 listopada 2022

  
Prof. dr hab. Łukasz Adaszek,