

Dr hab. n. med. Arkadiusz Niklas
Klinika Hipertensjologii, Angiologii
i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Ul. Długa ½

61-848 Poznań

Tel/fax: 618549090

E mail: aniklas@ump.edu.pl

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/12776/2023 P
Data:2023-07-24

Poznań, 18-07-2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	25 -07- 2023
L. dz. RN-BM/	1320

VLDIS

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący
Agnieszka Haloń
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Jakuba Mochola

„Ocena regulacji biodostępności tlenu azotu w erytrocytach u osób z zespołem bezdechu sennego”

Rozprawa doktorska ma postać spójnej monografii. W jej skład wchodzi dwie związane tematycznie publikacje. Dysertacja została oparta na artykułach opublikowanych w 2021r, w czasopiśmie o dużym współczynniku oddziaływania – sumaryczny IF wynosi 10,882 a suma punktów MEiN 280. W jej skład wchodzi jedna publikacja pogładowa:

Effect of Obstructive Sleep Apnea and CPAP Treatment on the Bioavailability of Erythrocyte and Plasma Nitric Oxide.

Mochol J, Gawryś J, Szahidewicz-Krupska E, Wiśniewski J, Fortuna P, Rola P, Martynowicz H, Doroszko A. Int J Environ Res Public Health. 2022 Nov 9;19(22):14719. doi:

10.3390/ijerph192214719. (IF=6,208 MEiN=140 punktów)

oraz publikacja oryginalna:

Cardiovascular Disorders Triggered by Obstructive Sleep Apnea-A Focus on Endothelium and Blood Components.

Mochol J, Gawrys J, Gajecki D, Szahidewicz-Krupska E, Martynowicz H, Doroszko A. *Int J Mol Sci.* 2021 May 12;22(10):5139. doi: 10.3390/ijms22105139. (IF=4,614, MEiN=140 punktów)

W przedłożonej do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Jakub Mochol zmierzył się z badaniem molekularnych mechanizmów wyzwalanych przez bezdech senny (OBS). Na podstawie badań epidemiologicznych wiadomo, że częstość występowania OBS wykazuje na przestrzeni ostatnich lat tendencje wzrostową. Schorzenie to często prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych, które są tłumaczone najczęściej wzrostem aktywności współczulnego układu nerwowego oraz wzrostem tzw. stresu oksydacyjnego, który spowodowany jest nawracającymi epizodami hipoksji. U pacjentów z OBS obserwuje się także zwiększone stężenie markerów stanu zapalnego. Wszystkie wymienione czynniki prowadzą do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego.

Nawracające okresy hipoksemii, po których następuje reoksygenacja, sprzyjają nadprodukcji reaktywnych form tlenu i zwiększają odpowiedź zapalną. Narastanie stresu oksydacyjnego u pacjentów z OBS niewątpliwie może przyczyniać się powstawania reaktywnych form tlenu oraz powodować zwiększoną produkcję nadtlenu azotu. Powoduje post-translacyjną modyfikację białek w procesie nitrowania i nitrozytacji, które prowadzą do zmiany ich funkcji biologicznych. Wzrost stężenia markerów zapalenia nie tylko zmniejsza dostępność tlenu azotu, ale przez zwiększenie przylegania leukocytów do śródbłonna powoduje z czasem jego uszkodzenie i w konsekwencji rozwój zmian miażdżycowych. W przypadku powtarzającej się hipoksji na poziomie komórkowym dochodzi w śródbłonne do zwiększenia ekspresji: czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF), endokanu, molekuł zwiększających przyleganie (VCAM-

1) oraz czynnika indukowanego niedotlenieniem 1-alfa. Zwłaszcza ta ostatnia cytokina aktywuje czynnik transkrypcyjny dający sygnał do zwiększonego wytwarzania kolejnych cytokin o działaniu prozapalnym – interleukiny 6 i 8 oraz TNF-u.

Autor podsumował także wpływ leczenia ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) na zmiany profilu funkcji śródbłonna i jego późniejszą potencjalną kliniczną przewagę w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego w innych chorobach współistniejących z OBS tj. w cukrzycy, miażdżycy nadciśnieniu tętniczym i migotaniu przedsionków. Doktorant podjął także dyskusję, w jaki sposób obecność OBS może wpływać na czynność płytek krwi i wpływać na aktywność reologiczną erytrocytów, co może być kluczowe do wyjaśnienia zwiększonego ryzyka udaru mózgu w tej populacji chorych. W pierwszej pracy autor dokonał szczegółowego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zmian na poziomie komórkowym wywołanych przez cyklicznie powtarzające się procesy desaturacji i reoksygenacji zachodzące u pacjentów z OBS. Przeanalizował bogatą literaturę – publikacja oparta jest na 123 pozycjach aktualnego piśmiennictwa. W dwóch tabelach oraz na 4 przejrzystych rycinach podsumował teoretyczne aspekty badanego problemu.

Powyższa praca stanowiła solidne teoretyczne podstawy do zaprojektowania badania, które zostały opisane w drugiej oryginalnej publikacji, która jest pierwszym pionierskim doniesieniem naukowym opisującym losy tlenu azotu w erytrocytach u pacjentów z OBS.

Lek. Jakub Mochol w sposób prawidłowy dobrał narzędzia do analizy statystycznej. W swoim badaniu wykazał, że u chorych ze średnią i ciężką postacią OBS bez współistniejących powikłań narządowych w porównaniu do pacjentów z lekkim OBS i u osób zdrowych nie było różnicy w stężeniach metabolitów tlenu azotu wewnątrz krwinek czerwonych. Wykazał, że uznane czynniki wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego takie jak wysokie stężenie kwasu moczowego, insuliny i białka CRP wykazały większą korelację z ciężkością OBS niż zmiany w

zakresie stężenia metabolitów tlenu azotu. Autor słusznie wyciągnął wniosek, że mechanizmy regulujące syntezę tlenu azotu mogą ulegać w dużej mierze kompensacji. Na podstawie uzyskanych wyników doktorant wyciągnął także wniosek, że terapia CPAP nie prowadziła do statystycznie istotnej poprawy wszystkich badanych funkcji śródbłonna naczyniowego. Aczkolwiek zaobserwował, że u pacjentów regularnie stosujących CPAP spada stężenie białka CRP i istnieje tendencja do zwiększonej odpowiedzi wazodylatacyjnej na bodziec termiczny, co potwierdził w badaniu Laser Doppler Flowmetry. Uzyskane wyniki autor przedstawił w czytelnych tabelach i rycinach. O dojrzałości naukowej doktoranta świadczy fakt, że potrafił krytycznie odnieść się do uzyskanych wyników co skomentował w rozdziale „Study limitation”.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Jakuba Mochola spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami. Wniosuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie tej pracy i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wniosuję także o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.



Dr hab. med. Arkadiusz Niklas
Klinika Hipertensjologii, Angiologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu