

Kraków, 12.04.2021 r.

**Recenzja pracy doktorskiej lekarza medycyny MICHAŁA TKACZYSZYNA –  
zatułowanej „Niedobór żelaza a dysfunkcja mięśni szkieletowych i oddechowych  
u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.”**

U pacjentów z niewydolnością serca często obserwuje się współistniejące choroby sercowo-naczyniowe i inne niż sercowo-naczyniowe, które komplikują postępowanie terapeutyczne i przyczyniają się do pogorszenia rokowania. Szybkie rozpoznanie chorób współistniejących ma ogromne znaczenie dla optymalizacji postępowania klinicznego, obserwacji i leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Niedobór żelaza i niedokrwistość są powszechnie obserwowane we wszystkich postaciach niewydolności serca, mają wieloczynnikową etiologię i są odpowiedzialne za zmniejszoną tolerancję wysiłku, gorszą jakość życia i złe rokowanie długoterminowe. Postępujący zanik mięśni szkieletowych w przewlekłej niewydolności serca charakteryzuje się nieprawidłowościami strukturalnymi, metabolicznymi i funkcjonalnymi w mięśniach szkieletowych i może być wynikiem nie tylko zmniejszonej aktywności fizycznej, ale także zaburzeń metabolicznych lub hormonalnych, które sprzyjają przewadze katabolizmu nad anabolizmem. Podjęta przez Doktoranta tematyka związku współistniejącego niedoboru żelaza z dysfunkcją mięśni szkieletowych i oddechowych u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca jest niezwykle trafna i aktualna w kontekście wyżej wspomnianych zależności, jak również narastającej częstości występowania niewydolności serca i zwiększającego się z tego powodu obciążenia dla systemu ochrony zdrowia.



Rozprawa doktorska lek. Michała Tkaczyszyna została przygotowana w formie spójnego tematycznie cyklu dwóch oryginalnych artykułów opublikowanych w wysoce prestiżowych czasopismach naukowych:

1. Publikacja „*Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure*” została opublikowana w czasopiśmie *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* o współczynniku oddziaływania (IF) 10,754 i punktacji MNiSW 45.
2. Publikacja „*Iron status, catabolic/anabolic balance, and skeletal muscle performance in men with heart failure with reduced ejection fraction*” została opublikowana w czasopiśmie *Cardiology Journal* o współczynniku oddziaływania 1,669 i punktacji MNiSW 40.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania obu prac wynosi 12,423, a liczba punktów MNiSW 85. Do rozprawy załączono oświadczenia Doktoranta i współautorów dotyczące określenia wkładu pracy. Obie publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej przeszły wysoce wymagający proces recenzji i spełniły wysokie wymagania stawiane w renomowanych czasopismach naukowych, zarówno co do poziomu merytorycznego, jak i językowego i edytorskiego. Poziom obu publikacji oceniam jako wysoki.

Głównym celem badań była weryfikacja hipotezy zakładającej, że u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca współistniejący niedobór żelaza jest związany z dysfunkcją mięśni szkieletowych i oddechowych. Prace badawcze prowadzące do powstania publikacji stanowiących rozprawę doktorską lek. Tkaczyszyna były finansowane z projektów badawczych, odpowiednio grantu Narodowego Centrum Nauki SONATA-BIS pt. „*Niedobór żelaza a dysfunkcja mięśni szkieletowych w niewydolności serca*”, prowadzonego w latach 2013-2016, którego kierownikiem była Prof. dr hab. Ewa A. Jankowska, a lek. Michał Tkaczyszyn był jednym z wykonawców grantu oraz grantu Narodowego Centrum Nauki PRELUDIUM dla młodych naukowców pt. „*Zaburzenia metaboliczne a efektywność pracy mięśni szkieletowych u mężczyzn z zaawansowaną,*



skurczową niewydolnością serca”, realizowanego w latach 2014-2018, kierownikiem grantu był lek. Michał Tkaczyszyn, a opiekunem naukowym była Prof. dr hab. Ewa A. Jankowska.

Szczegółowe cele badań opisanych w pierwszej publikacji pt. *'Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure'* obejmowały zbadanie związków pomiędzy funkcją mięśni oddechowych, masą mięśniową i sprawnością fizyczną u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz weryfikacja hipotezy badawczej zakładającej, że niedobór żelaza koreluje z dysfunkcją mięśni oddechowych w tej grupie pacjentów niezależnie od zaawansowania choroby serca czy wskaźników opisujących masę mięśniową. Wykazano, że u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory niskie stężenie ferrytyny we krwi (odzwierciedlające niskie zapasy żelaza w organizmie) jest związane z osłabieniem mięśni wdechowych (na co wskazują niższe wartości mierzonego maksymalnego ciśnienia wdechowego) niezależnie od innych istotnych zmiennych klinicznych czy parametrów opisujących masę mięśniową pacjentów. Co więcej, wykazano również, że osłabienie mięśni wdechowych normalizowane na parametry masy mięśni koreluje z obniżoną sprawnością fizyczną chorych.

W drugiej publikacji pt. *„Iron status, catabolic/anabolic balance, and skeletal muscle performance in men with heart failure with reduced ejection fraction”* sformułowano następujące cele szczegółowe: sprawdzenie, czy zaburzenia metaboliczne wpływające niekorzystnie na "energetykę" tkanek, tj. niedobór żelaza oraz brak równowagi kataboliczno-anabolicznej, są związane z gorszą efektywnością pracy mięśni szkieletowych u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, jak również zbadanie, czy powyższe zaburzenia są ze sobą powiązane. Wykazano, że w badanej grupie zaburzenia metaboliczne związane z nieprawidłową energetyką komórek i tkanek mogą wiązać się z obiektywnym zmniejszeniem efektywności pracy mięśni szkieletowych. Dodatkowo, po raz pierwszy stwierdzono, że u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową



lewej komory istnieją związki pomiędzy parametrami gospodarki żelazowej i wskaźnikami hormonalnymi.

Rozprawa doktorska została opatrzona komentarzem Doktoranta, który został napisany poprawnym tekstem w sposób zwarty i przejrzysty. Przedstawia on najważniejsze tezy zawarte w publikacjach będących podstawą pracy doktorskiej, ich cele, wyniki i wnioski. Zwraca uwagę bardzo jasne i przemyślane przedstawienie trudnych zagadnień oraz precyzyjne i przekonujące uzasadnienie prowadzonych badań.

Podsumowując, bardzo wysoko oceniam badania naukowe przeprowadzone w ramach przewodu doktorskiego lek. Michała Tkaczyszyna, przedstawione w dwóch publikacjach w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania. Doktorant podjął bardzo aktualną i istotną z punktu widzenia klinicznego tematykę, wykazał się kompetencją w planowaniu i prowadzeniu badań naukowych. Wyniki przedstawionych prac uważam za bardzo wartościowe i w dalszej perspektywie użyteczne w praktyce klinicznej. Przedstawiony w publikacjach materiał badawczy odpowiada wymaganiom stawianym pracom doktorskim. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust. 1 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.). Wniosuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Michała Tkaczyszyna do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny oraz szeroki zakres przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie pracy.

  
Prof. dr hab. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek