

Bírálat dr. Várbíró Szabolcs „A nemi hormonok kardiovaszkuláris hatásai élettani és kóros körülmények között” című MTA doktori pályázatáról

Dr. Várbíró Szabolcs MTA doktori disszertációját hagyományos értekezés formájában készítette el. A disszertáció a formai követelményeknek megfelel. A benyújtott munka 179 gépelt oldal, 86 ábrával, 11 táblázattal és 279 irodalmi hivatkozással.

Az értekezés szerkezete világos, jól követhető, a közleményekre való utalások pontosak. Ahol lehetett, a magyaros írásmódot alkalmazta, ami dicséretes. Gépelési hibát, elírást elfogadható számban tartalmaz. Ezek közül néhány példa:

- 14. oldal: „az utolsó menstruációs periódus (FMP) az a 12 hónapos időablak...”
Az FMP nem időablak, hanem az FMP-t definiálja egy időablak. A későbbi szövegből kiderül, hogy a jelölt is a helyes jelentést érti FMP alatt.
- 16. oldal: „a vaszkuláris egészség megőrzésében potenciális szerepe lehet a hipotézisnek...”
Valójában a hipotézisben leírtaknak lehet potenciális szerepe.
- A rövidítések jegyzékében nem szereplő, a szövegben előforduló rövidítések: THF (10. oldal), IGT (15. oldal), ERT (99. oldal, bár ezt később a 140. oldalon definiálja).
- A 31. oldalon található 3. ábrán a 10 mikronos skála alapján a berajzolt vörösvértest 1 mikron átmérőjű. Ez nem felel meg a patkány vörösvértest méretének.
- 40. oldal: „... az identikus pontok azonos nyomáson mért falfeszülést és elasztikus modulust jelölnek...” mellékmondat a szövegben található. Ez a szöveg helyett a vonatkozó két ábra ábraszövegébe való.
- 124. oldal: „... azaz policisztás ováriumok alakult ki...”
- 125. oldal: „...az hormonhiány csökkenti a TXA2...”
- 61. oldal: A szövegből egyértelmű, hogy a 30. ábrán a D3 jelentése 1,25 (OH)₂D vitamin. Ez a „Módszerek” fejezet alapján is így van. Ugyanakkor az „Eredmények” fejezet szöveges részében „D3-vitamin” elnevezés szerepel többször is; a rövidítések jegyzékében a D3 mellett kolekalciferol áll, ami nem azonos az 1,25(OH)₂D vitaminnal.
- acetil-kolin és acetilkolin írásmód is előfordul, a 69. oldal utolsó bekezdése 4. sorában a gondolatjel hiányzik, a 99. oldalon szereplő három különálló alfejezet címében az „Ovariektomizált” kis kezdőbetűvel írandó.

A témaválasztás különösen időszerű, mivel az utóbbi időben széles körben hozzáférhető eljárások állnak rendelkezésre a menopauzával kapcsolatos hormonális eltérések és azok vasculáris következményei kezdetének gyógyszeres késleltetésére.

A munka irodalmi áttekintéssel kezdődik, melyben a jelölt 8 oldalon foglalja össze a vizsgált kérdéskör előzményeit. A komplex kérdéskör aránylag rövid áttekintésének oka, hogy számos részletkérdés felvetése a megbeszélés fejezetben jelenik meg.

A munka erősségeinek egyike, hogy részletesen vizsgálja a férfi-nő közötti kardiovaszkuláris eltérések egyes okait. A célkitűzésben leírt kérdésfelvételek, az irodalmi előzményekre alapozva, a mások által korábban leírt jelenségekre, kórállapotokra keresnek magyarázatot. A jelölt körültekintését mutatják a világos, kellően részletes kísérleti leírások, például az is, hogy a hormonkezelés során a kontroll csoport nem egyszerűen placebot, hanem a kezelt csoportban alkalmazott szexhormonok vivőanyagát kapta.

A szexuálsteroidok kardiovaszkuláris hatásának jobb megismerése fontos terület. Hipoösztrógen, állat modellben vizsgálta a hiperandrogén, hipoösztrógen és D-vitamin hiányos állapotok érfal hatásait. Különösen jelentősek a bal kamrai intramurális arteria modellen tett megfigyelések, mivel korábban vizsgálatok csak epikardiális ereken történtek. Fontos, hogy a vizsgálatokban vénás modellt is alkalmazott, melyről a kérdéskör vizsgálói gyakran elfelejtkeznek. Figyelemre méltó a „kombinált noxa” teória, mely a D3 hiány és a hiperandrogén állapot együttes inzulin-rezisztenciát indukáló hatását elemzi.

Adatokat szolgáltatott a női nem keringési betegségekkel szembeni védőhatásának hormonális és vaszkuláris mechanizmusáról. Vizsgálataival alátámasztotta az E2 direkt koronária ér hatását. Elsőként írta le a vénás biomechanikára és érreaktivitásra kifejtett hatásokat. Eredményeit neves nemzetközi folyóiratokban publikálta. A disszertáció nem tartalmazza, még nem tartalmazhatta a 2019-ben és 2020-ban megjelent közleményeit, melyek között cerebrális artériákon tett megfigyelések is vannak (PLoS One 2019).

Kérdések, megjegyzések

A PCOS patomechanizmusáról írt összefoglalója, az irodalmi adatok és saját eredményei alapján van-e különbség a természetes (menopauzális hormonpótló kezelés során alkalmazott) és a szintetikus (antikoncepciensként alkalmazott) ösztrogének között vaszkuláris hatás szempontjából?

A disszertációban több helyen említi és a 140. oldalon részletesen is ír az ösztradiol nem-genomikus hatásairól. Kérdésem, hogy röviden, felsorolás-szerűen adja meg az ösztrogének extranukleáris receptoron/mechanizmussal megvalósuló hatásait.

A 100. oldalon szereplő 77. ábrán bemutatott E2-indukált akut relaxáció nem lehet genomikus hatás. Milyen mechanizmust feltételez a háttérben?

Nemzőkorú nőkben az E2 szint ciklusosan változik. Megítélése szerint ez az ingadozás kedvező vagy kedvezőtlen az érfal szempontjából? Irodalmi adatok alapján van-e összefüggés a kardiovaszkuláris események bekövetkezésének időpontja és a menstruációs ciklus között?

A 100. oldalon leírtakkal szemben véleményem szerint az, hogy a nifedipin-indukált relaxáció azonos görbét adott az OV és OV+E csoportban, nem zárja ki azt, hogy az E indukált relaxáció részben kalcium csatorna mediált lehet.

Dr. Várbíró Szabolcs a szexuálsteroidok vaszkuláris hatásainak nemzetközileg elismert kutatója. Doktori munkája jól tükrözi, hogy epidemiológiailag fontos állapotok és betegségek, mint a menopauza és a policisztás ovárium szindróma esetében a jól átgondolt experimentális megközelítés lényeges alapszintű összefüggéseket tárhat fel. A vizsgált területen számos új eredményt ért el, melyek segítik az emberi szervezetben zajló hormonális változásokra adott vaszkuláris válaszok megértését. Az alábbi megállapításokat új eredményként fogadom el:

- Balkamrai intramurális kis koszorúerekben normális vérnyomás mellett nagyobb a fal/lumen hányados. A maximális vazokonstrikció erősebb hímekben.
- Hipertóniában nőstények ereiben „inward eutroph” remodelling látható. A hipertóniás adaptáció során hím patkányokban nagyobb az intramurális kis koszorúerek spontán tónusa és vazokonstriktor válasza.
- Kifejlesztett, validált és alkalmazott egy olyan PCOS állatmodellt, melyben a hiperandrogén állapot és a D-vitaminhiány károsító hatásait együtt és külön-külön is vizsgálni lehet.
- Igazolta a szisztémás inzulin rezisztencia jelenléte mellett az egyidejű vaszkuláris inzulin rezisztenciát. A hiperandrogén hatásra létrejövő vaszkuláris inzulin rezisztencia D-vitamin hatására regionális különbségeket mutatva reagál.
- Igazolta, hogy a hiperandrogén állapot változatlan inzulin szintek mellett magasabb terheléses vércukor értéket eredményez, míg D-vitaminhiányban magasabb inzulinszint szükséges a vércukorszint normalizálásához. Bármelyik noxa önmagában, elsősorban az NO-függő mechanizmus kiesésével jelentősen csökkentette az inzulinfüggő relaxációt kis koszorúereken.
- PCOS modellben arteriolán a DHT kezelés az érfal feszültséget növeli. A DHT kezelés csökkenti az ér teljes szabályozási tartományát. D-vitamin kezelés relaxáltabb ereket eredményez a DHT kezeléshez képest. Aortán a DHT kezelés fokozza a vazokonstrikciót, D-vitamin kezelés a vazokonstrikciót a kontroll szintjére állítja helyre.
- Az ösztrogén relaxáció hiperandrogén környezetben jelentősen csökken patkány aorta gyűrűkön és ezt a D-vitamin kezelés nem befolyásolja.
- Korai PCOS modellben az érfiziológiai változások hátterében az eNOS és COX₂ expresszió módosulása állhat. A PCOS fokozza az oxidatív stresszt, amit egyidejű D-vitamin kezelés kivéd. Adjuváns D₃-vitamin kezelés előnyös PCOS modellben.
- Igazolta a hormonpótló kezelés vénás rendszerre gyakorolt előnyös, rövid-távú érbiomechanikai és kontraktilitásra kifejtett kedvező hatásait.

Dr. Várbíró Szabolcs teljesítménye, a disszertáció alapján alkalmas az MTA doktori cím elnyerésére.

Nyilvános vita kitűzését, a mű elfogadását javasolom.

Debrecen, 2020. november 10.

Dr. Nagy V. Endre
egyetemi tanár