



SEMMELWEIS EGYETEM

Klinikai Kórélettani Intézet

egyetemi tanár, igazgató

DR. BENYÓ ZOLTÁN

Opponensi vélemény

Dr. Hartmann Petra „Mikrokeringési és mitokondriális diszfunkció diagnosztikája és terápiás lehetőségei” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Hartmann Petra doktori értekezésében bemutatott kutatásainak fő célja a különböző kórállapotokban fellépő mikrokeringési és mitokondriális diszfunkció mechanizmusainak feltárása, amely új terápiás célpontokat azonosíthat az iszkémia-reperfúziós károsodások mérséklésére és a szöveti regeneráció elősegítésére. A kutatás eredményei a sejt- és szövetkárosodások molekuláris pathomechanizmusának vizsgálatán keresztül reményt nyújtanak új terápiás lehetőségek és gyógyszer-célpontok feltárására, így a munka orvostudományi jelentősége és társadalmi hasznosulásának lehetősége vitathatatlan.

Az értekezés tematikailag igen szerteágazó kutatások eredményeit mutatja be a sejt kultúrákon végzett kísérletektől egészen a humán vizsgálatokig, amit egyszerre tekinthetünk a dolgozat előnyének és hátrányának is. Előnynek azért, mert lehetőséget biztosít egy-egy élettani/kórélettani jelenségnek különböző szervekben, speciosekben vagy kórállapotokban betöltött szerepeinek összehasonlítására, hátránynak pedig azért, mert a vizsgálatok egy része megreked egy biológiai hatás puszta leírásánál és nem jut el a hatásmechanizmus részletes analíziséig. Mindazonáltal elmondható, hogy a tematika és az alkalmazott kutatási módszertan sokszínűsége bizonyítja a jelölt széles körű elméleti és gyakorlati felkészültségét, ami a további sikeres kutatói pálya alapjait biztosítja.

A munka minden szempontból megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek. Nyelvezete világos, könnyen érthető, írásmódja egységes. A szöveg gördülékenységét számos rövidítés segíti, ezeket a rövidítések jegyzékében gondosan összegyűjtötte a szerző. Az értekezés viszonylag kis számban tartalmaz pontatlanul megfogalmazott mondatokat, illetve elírásokat, ezek közül az alábbiakat emelném ki:

14. oldal: „*Intraoperatív mikrokeringési monitorozást végeztek már idegsebészeti beavatkozásoknál is, például aneurysma eltávolítása során a **hiperkapnia** okozta vasospasmus hatásait vizsgálva...*”

A hivatkozott munkában értelemszerűen a hiperventillációval kiváltott **hipokapnia** hatásait vizsgálták.

69. oldal: „*A PMN-ek gördülő frakciója a posztkapilláris szinoviális venulákban megnőtt az arthritiszos térdekben, de nagyfokú szórást mutatott, és nem volt megfigyelhető különbség a C/K- és a kontralateralis fiziológiás sóoldattal injektált térdek között a kezelési protokollokban részt vevő csoportok között (18. ábra)*”

Ebből a mondatból alig érthető a megfigyelés lényege, nevezetesen, hogy a diklofenák az alkalmazás módjától függetlenül csökkentette a PMN-ek gördülő frakcióját

130. oldal: „*A mitokondriális diszfunkció következményeként megnövekedett szabadgyöktermelés és membránkárosodás volt megfigyelhető, ami tovább rontja a máj működését. normoxic air containing 2.2% methane lélegeztetés a iszkémia végétől a reperfüzió alatt ezt kivédte.*”

Az utolsó félmondat nyilvánvalóan tévedésből maradhatott a szövegben.

Az értekezés tartalmi részét illető kritikai megjegyzéseim a következők:

1. A szívizom hypoxia/reoxigenizáció, illetve iszkémia-reperfüzió által kiváltott jelenségeivel kapcsolatos kutatásokba érdemes lett volna bevonni az izolált, perfundált Langendorff-szív modellt, ami lehetővé tette volna a koronária-áramlás és szívfunkciók folyamatos monitorozását I/R alatt, és releváns modellje az akut miokardiális infarktusnak.
2. A vérkeringési sokkal kapcsolatos vizsgálataikban egyáltalán nem esik szó a sokk index fogalmáról, pedig a HR prediktív értékével kapcsolatos kutatásban nagyon is indokolt lehetett volna megvizsgálni.
3. Meggyőző kísérleti adatokkal bizonyítja a glicerilfoszforilkolin hepatoprotektív hatását I/R állatkísérletes modelljében, ugyanakkor a hatás molekuláris mechanizmusa tisztázatlan marad, ami korlátozza a megfigyelések translációjának lehetőségét.

A jelölt és munkacsoportjának legizgalmasabb és leginnovatívabb felfedezéseinek az iszkémiás-reperfüziós sejt- és szövetkárosodással kapcsolatos eredményeit tartom, így kérdéseim fókuszában is ezek állnak:

1. Mivel magyarázható, hogy a máj I/R modelljében nem alakult ki a reaktív hiperémia a reperfüzió során az IPC nélküli csoportban?
2. A 29. ábrán az álműtött csoportban (fehér négyzetek) miért csökken le az áramlás az iszkémia alatt?
3. Ugyanebben a kísérletsorozatban elvileg volt egy glicerilfoszforilkolinnal (GPC) kezelt álműtött kísérleti csoport. Volt-e ebben a GPC-nek hatása a máj véráramlására?

4. A GPC I/R után tapasztalt hepatoprotektív hatásában mekkora szerepe lehet a mikrocirkulációra kifejtett pozitív hatásának, illetve más mechanizmusoknak, és mik lehettek ez utóbbiak?
5. Az etanol humán vizsgálatokban és állatkísérletekben egyaránt fokozta a CH₄ termelést. Mi lehet ennek a jelenségnek a molekuláris mechanizmusa és élettani vagy kórélettani jelentősége?

A jelölt kutatási eredményei közül az alábbiakat tartom a legjelentősebb új megállapításoknak:

1. Munkatársaival együtt metodikai fejlesztéseket valósított meg egereken háti bőrredő penetrációs kamra kifejlesztésével, valamint emberben az LDF technika intraoperatív alkalmazásával a csont vérkeringésének vizsgálatára.
2. Igazolta a távoli iszkémiás prekondicionálás kedvező hatását a máj iszkémia-reperfúzió állatkísérletes modelljében és a NADPH oxidázok szerepét a folyamatban.
3. Kimutatta, hogy a glicerilfoszforilkolin védelmet nyújt a máj iszkémiás-reperfúziós károsodásával szemben, mely hatás háttérében a mikrocirkuláció javulása, a mitokondriális funkciók fenntartása és a gyulladásozó folyamatok, ill. szabadgyök-képződés gátlása állhat.
4. Feltárta a CH₄ felszabadulás jelentőségét különböző kórélettani folyamatokban és potenciális klinikai diagnosztikai felhasználási lehetőségeit.
5. Kimutatta a CH₄ kezelés kedvező hatásait a máj és szív iszkémia-reperfúziója során és bizonyította a CH₄ kedvező hatásait a mitokondriális funkciókra ezekben a kórállapotokban.

Összességében elmondható az értekezésről, hogy egy igen szerteágazó kutatómunka eredményeit mutatja be, melyek modern kísérletes módszerek alkalmazásával születtek, elméleti és klinikai orvostudományi szempontból is igen időszerűek, relevánsak és jelentősek, és ennek köszönhetően akár már a közeli jövőben a klinikai gyakorlatban alkalmazható fejlesztéseket alapozhatnak meg.

Az értekezés szakmai színvonala, valamint Dr. Hartmann Petra elméleti felkészültsége, kutatói kvalitásai, tudomány iránti elkötelezettsége és iskolateremtő képessége alapján feltétel nélkül támogatom számára az MTA doktora cím odaítélését és javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását.

Budapest, 2026. március 12.


Dr. Benyó Zoltán


Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.
Postacím: 1085 Budapest, Üllői út 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.
E-mail: transzmed@semmelweis.hu
Tel.: (+36-1) 459-1500/60300
semmelweis.hu

