

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Szijártó Attila

„Az ischaemiás kórállapotok befolyásolhatósága az idő függvényében”

című doktori értekezéséről

Témaválasztás:

Napjainkban a különböző szervek perfúziós/keringési zavarai, gyakori előfordulásuk és a fatális következmények miatt, kiemelt klinikai problémának számítanak. A jól ismert cardiális és cerebrális problémakör mellett, a sebészi gyakorlatban kiemelt figyelmet érdemel a perifériás verőerek elzáródásai, valamint a szervtranszplantációk, kiterjesztett reszekciós műtétek kapcsán jelentkező ”ischaemi-reperfúzió” okozta lokális és távoli szöveti károsodások és egyéb funkcionális zavarok mérséklése. Az elmúlt évtizedekben jelentős klinikai és kísérletes kutatások zajlottak a probléma kórélettani hátterének tisztázása és a kedvező terápiás effektusok elérése céljából. A jelölt vizsgálatai ezen kiemelt fontosságú témához kapcsolódnak. Mindezek alapján a témaválasztás korszerű, aktuális és a betegágy mellől kiinduló problémákra keres választ kísérletes vizsgálataiban.

A jelölt kutatásait két kérdés köré csoportosította:

- 1) Kísérletes kisállat alsóvégtag ischaemiás modell megalkotása, mely lehetőséget teremt a kritikus ischaemia meghatározására illetve felismerésére, valamint az ún. posztkondicionálás módszer hatásának vizsgálatára.
- 2) Kísérletes kisállat máj ischaemiás modell létrehozása, és az ischaemiás tolerancia növelését eredményező különböző módszerek, mint a távoli szervi ischaemiás perkondicionálás és különböző új farmakológiai kezelések vizsgálata.

Formai szempontok

Az értekezés 160 számozott gépelt oldalból áll (irodalom-, közleményjegyzék, scientometriai adatok, köszönetnyilvánítás nélkül), összesen 57 ábrát és 16 táblázatot tartalmaz. Felépítése jó, az eredményeket a felvetett két fő témához csoportosítja, és ehhez illeszti az egyes témák diszkusszióját is. Az értekezésnek szerves részét képezik a Jelöltnek lektorált, magas szakmai színvonalat képviselő folyóiratokban megjelent közleményei. Nyelvezete egységes, elütések, nyelvi/fogalmazásbeli hibák száma elenyésző.

Módszertan

A jelölt jól megtervezett, a feltett kérdések megválaszolására alkalmas kísérleti modelleket használ és a metodikák széles palettáját alkalmazza.

Tartalmi szempontok, megjegyzések/kérdések

A Szerző a bevezetésben jól foglalja össze a téma előzményeit, és idézi a munka háttéréül szolgáló legfontosabb irodalmat. Különösen tetszett a két klinikai eset bemutatása, mely rávilágít a problémakör gyakorlati fontosságára. A dolgozatban idézett irodalmi hivatkozások jól reprezentálják a kutatási témát, a legfontosabb módszereket és a megbeszéléséhez szükséges utalásokat.

A gyulladáshoz közeli mediátorok, elsősorban proinflammatorikus citokinek szerepe is rendkívül lényeges az ischaemia reperfüziós szöveti károsodások kialakulásában. A szerzők vizsgálták a máj IR során a szérumban TNF alpha változását, mely szoros összefüggést mutatott a perkondicionálás védő hatásával. Hasonló korrelációt mutatott TNF alpha szint változása a végtagi IR-ban a poszt-kondicionálás védőhatásával kapcsolatosan is. A máj IR során a proinflammatorikus citokinek elsődleges forrása a szervezet legnagyobb fix makrofág populációja a máj Kupffer sejtjei. Számos vizsgálat igazolta szerepüket a máj IR károsodásában. A diszkusszióban erről keveset olvashatunk, ezért kérdezem meg a Szerzőt ezzel kapcsolatosan.

A kitűnő tudományos diszkussziót áttekintve némi hiányérzete van az olvasónak, a nemzetközi szinten is figyelemre méltó eredmények klinikai felhasználhatósága nincs teljesen kibontva, valamint egyéb, a témához kapcsolódó, napjainkban már igen nagyszámú klinikai vizsgálat interpretációja is elmarad.

Az IP-vel kapcsolatos számos egyértelmű protektív hatása ellenére, a klinikai gyakorlatban mégsem vált még rutin eljárássá. Miben látja a szerző ennek az okát?

Hogyan látja a szerző a májsebészetben rutinszerűen alkalmazott VIC (vascular inflow occlusion, Pringle/Báron manőver) és az ischaemiás prekondicionálás (IP) viszonyát, kombinálhatók-e a módszerek?

Élődonoros vesetranszplantáció során már igazolták a távoli prekondicionálás jótékony hatásait (REPAIR vizsgálat), hogyan látja Szerző ennek alkalmazhatóságát a májtranszplantáció során?

Milyen új vizsgálatokat terveznek a jövőben? Különösen érdekel a neurális folyamatok tisztázása a perkondicionálás protektív hatásában? Hogyan látja saját módszereinek/megfigyeléseinek klinikai alkalmazhatóságát?

Legfontosabb új eredmények

Jól reprodukálható alsó végtagi és máj ischaemiás kis állat modellt hoztak létre.

Igazolták az alsó végtagi posztkondicionálás protektív szerepét a reperfüziós vese-, bél- és tüdő-károsodásokra.

A munkacsoport által kifejlesztett nitro-blue tetrazólium enzim hisztokémiai eljárás objektív módszer a kritikus ischaemiás károsodások meghatározására.

Kimutatták, hogy a távoli szerv perkondicionálás és a levosimendan kémiai kondicionáló szer képes csökkenteni a máj ischaemiás-reperfüziós károsodását.

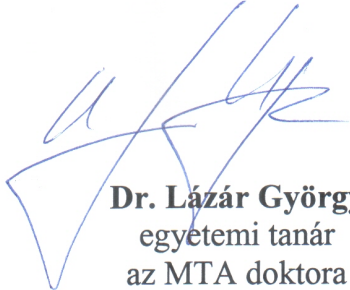
Igazolták, hogy a perkondicionálás protektív hatásának háttérében neurális folyamatok is részt vesznek.

Állásfoglalás

A véleményemet összegezve, úgy foglalom állást, hogy doktori értekezése mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel az MTA doktori fokozattal szemben felállított kívánalmaknak. A Jelölt a nagy kísérleti anyagot felölelő munkájával igazolta, hogy választott szakterületén magas szintű ismeretanyaggal rendelkezik. Az értekezésbe foglalt eredmények jelentős részét magasszintű, nemzetközi folyóiratokban leközölte. Mindezek alapján javaslom a Bizottságnak Dr. Szijártó Attila doktori értekezésének nyilvános vitára való bocsájtását.

A Jelöltnek további hasznos és sikeres munkát kívánok

Szeged, 2016. július 5.



Dr. Lázár György
egyetemi tanár
az MTA doktora