

Prof. dr hab. Agata Stanek  
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,  
Angiologii i Medycyny Fizykalnej  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze ul.  
Batorego 15  
41-902 Bytom

Bytom, 16.08.2023

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Mikołaja MAGI  
pt. „Wpływ interwałowego treningu fizycznego z ograniczonym  
przepływem żylnym na proces angiogenezy oraz funkcje  
śródbłonna naczyń”**

**Promotor: prof. UJ dr hab. n. med. Paweł Maga**

**Promotor pomocniczy: dr n.med. Magdalena Jaworek**

*Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącego Rady  
Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr 780.5100.22.2019 z  
dnia 19.07.2023 i przekazana rozprawa doktorska.*

Miażdżycza zarostowa kończyn dolnych to jedna z najczęstszych chorób tętnic obwodowych. Częstość występowania przewlekłego niedokrwienia kończyn ocenia się na 3–10%, a w populacji pacjentów powyżej 70. roku życia dotyczy 15–20%. Jedną z podstawowych form leczenia jest trening marszowy, który jednak nie zawsze jest możliwy do wykonania przez każdego chorego. Dlatego, wybór tematu pracy Doktoranta uważam za uzasadniony.

Na podstawie art.187.1 ust. 3 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm rozprawa lek. Mikołaja MAGI pt. „Wpływ interwałowego treningu fizycznego z ograniczonym przepływem żylnym na proces angiogenezy oraz funkcje śródbłonna naczyń” ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów 3 prac (pracy oryginalnej, przeglądu systematycznego oraz opisu przypadku). Prace zostały opublikowane w latach 2022-2023 w czasopismach naukowych znajdujących się na liście Ministerstwa Edukacji i Nauki, a prace oryginalne w czasopismach na liście Journal Citation Reports. Łączna wartość w momencie składania dysertacji Impact Factor według Journal Citation Report dla wymienionego

cyklu prac wynosiła **9,371** oraz **340** punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MNiE).

W pracach tych lek. Mikołaj MAGA jest pierwszym autorem. Potwierdza to wiodącą rolę Doktoranta w realizację badania.

Są to publikacje:

1. **Maga M.**, Schönborn M., Wachsmann-Maga A., Śliwka A., Krężel J., Włodarczyk A., Olszewska M., Nowobilski R.: "Stimulation of the vascular endothelium and angiogenesis by blood flow restricted exercise", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(23):15859, doi:

10.3390/ijerph192315859

IF=4,614; pkt MEiN=140

2. **Maga M.**, Wachsmann-Maga A., Batko K., Włodarczyk A., Kłapacz P., Krężel J., Szopa N., Śliwka A.: "Impact of blood flow restricted training on arterial functions and angiogenesis. A systematic review with meta-analysis.", *Biomedicines*, 2023,

11(6):1601, doi: 10.3390/biomedicines11061601

(IF=4,757; pkt MEiN=100)

3. **Maga M.**, Włodarczyk A., Piliński R., Śliwka A.: "Blood flow restricted training as the last-opportunity, non-invasive treatment for a patient suffering from peripheral arterial disease without possibility for implementing conventional walking exercise rehabilitation – a case report." *Medical Rehabilitation*, 2023, 27(2):63-66, doi:

10.5604/01.3001.0053.4244,

(pkt MEiN=100)

Praca napisana jest poprawnie pod względem formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcji. Zawiera ona typowe rozdziały charakterystyczne dla pracy doktorskiej. Składa się z wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wstępu, szczegółowego określenia celu pracy, części omawiającej poszczególne etapy pracy wraz protokołami badań, metodyką, wynikami oraz załączonych prac, a także podsumowania, przeglądu piśmiennictwa streszczenia w języku polskim, angielskim oraz załączonych oświadczeń współautorów. Proporcje na poszczególne rozdziały zostały należycie wyważone.

We „Wstępie” Doktorant wyczerpująco przedstawił aktualną wiedzę na temat ćwiczeń z ograniczonym przepływem krwi na naczynia tętnicze oraz uzasadnił celowość podjętej tematyki badań.

Celem rozprawy doktorskiej było:

1. Ocena funkcji śródbłonka oraz aktywacji angiogenezy w odpowiedzi na ćwiczenia interwałowe z zastosowaniem ograniczonego przepływu krwi (BFR) u zdrowych ochotników.
2. Porównanie wpływu ćwiczeń z zastosowaniem ograniczonego przepływu krwi (BFR) oraz bez ograniczenia przepływu (nonBFR) na funkcje śródbłonka naczyniowego oraz aktywację angiogenezy.
3. Ocena zastosowania ćwiczeń z ograniczonym przepływem krwi (BFR) u pacjenta z miażdżycą tętnic kończyn dolnych.

Projekt badania został zrealizowany w trzech etapach.

Rozdziały opisujące „Materiał i metody” poszczególnych etapów zawierają wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorant zastosował odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność uzyskanych wyników. Uzyskane wyniki poddane zostały właściwie dobranej i przeprowadzonej analizie statystycznej.

W I etapie, którego rezultatem jest opublikowana praca oryginalnej pt. **„Stimulation of the vascular endothelium and angiogenesis by blood flow restricted exercise”** badano wpływ treningu z ograniczonym przepływem krwi (BFRE) na śródbłonek naczyniowy i angiogenezę oraz porównanie tego typu stymulacji z treningiem bez zastosowania ograniczenia przepływu żylnego (nonBFRE). Do badania zostało włączonych 35 zdrowych uczestników w wieku 18-30 lat. Każdy uczestnik wykonywał trening zarówno BFRE jak i trening tradycyjny nonBFRE, w odstępie 6 miesięcznym, w losowej kolejności.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr zgody 1072.6120.91.2018).

Funkcje śródbłonka zostały ocenione za pomocą nieinwazyjnych badań obrazowych, w tym rozszerzenia w odpowiedzi na przepływ (FMD), wskaźnika reaktywnej hiperemii (RHI) oraz analizy fali tętna (PWA). W celu monitorowania procesów angiogenezy wykonano pomiar stężeń receptora 2 czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF-R2), cząsteczki adhezyjnej komórek śródbłonka i płytek krwi (PECAM-1) oraz transbłonowego białka CD34.

Wykazano, iż funkcje wazodylatacyjne śródbłonka poprawiły się istotniej w wyniku BFRE niż po ćwiczeniach nonBFR. Sztywność naczyń zmalała pod wpływem BFRE podczas gdy ćwiczenia nonBFR spowodowały jej niewielki wzrost. Obie formy treningu

prowadziły do aktywacji angiogenezy, jednak stymulacja poprzez BFRE była efektywniejsza niż bez ograniczenia przepływu krwi.

W drugim etapie wykonano systematyczny przegląd piśmiennictwa w połączeniu z meta-analizą pt. **“Impact of blood flow restricted training on arterial functions and angiogenesis. A systematic review with meta-analysis”** zgodnie z wytycznymi PRISMA, a protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42020222257). Zidentyfikowano 851 pozycje piśmiennictwa, spośród których 38 spełniło kryteria włączenia do analizy. Z uwagi na jakość danych, przeprowadzenie meta-analizy było możliwe tylko w przypadku porównania wpływu BFRE i nonBFRE na następujące zmienne naczyniowe: FMD populacji badanych), PWV, VEGF, ABI, ciśnienie skurczowe SBP, akcja serca HR. Meta-analiza wykazała istotniejszą poprawę FMD oraz wzrost stężenia VEGF po treningu BFR względem ćwiczeń nonBFR.

W ostatnim III etapie zakończonym publikacją pt. **“Blood flow restricted training as the last-opportunity, non-invasive treatment for a patient suffering from peripheral arterial disease without possibility for implementing conventional walking exercise rehabilitation – a case report”** przeprowadzono pilotażową eksperymentalną formę rehabilitacji ruchowej u 62 letniego pacjenta z chromaniem przestankowym w przebiegu miażdżycy tętnic kończyn dolnych, u którego nie można było zastosować leczenia zabiegowego ani konwencjonalnej formy treningu marszowego. Rehabilitacja ruchowa odbywała się 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące. Dystans chodzenia bez bólu (PFWD) wydłużył się ze 100 do 600 metrów, a maksymalny dystans chodzenia (MWD) wzrósł z 300 do 1000 metrów, czemu towarzyszył wzrost wskaźnika kostkowo-ramiennego (ABI) z 0,3 do 0,55 oraz wskaźnika paluchowo-ramiennego (TBI) z 0,0 do 0,2, co pozwoliło na wykonanie operacji ortopedycznej, a następnie regularną rehabilitację opartą o trening marszowy. Po 3 latach obserwacji, pacjent chodził bez ograniczeń ani objawów chromania przestankowego a wskaźniki ABI i TBI uległy dalszej poprawie (odpowiednio 0,8 i 0,6).

W części „Dyskusja” w załączonych pracach Doktorant wykazał się nie tylko umiejętnością poruszania się problematyce tematu, ale na tym tle przedstawił uzyskane przez siebie wyniki. Należy podkreślić, że dyskusja świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta.

Wnioski poszczególnych prac wynikają ściśle z przeprowadzonych badań i w pełni korelują z postawionymi celami pracy. Natomiast brakuje mi w przedstawionej rozprawie doktorskiej wyodrębnienia osobnego rozdziału przedstawiającego wnioski.

Przegląd piśmiennictwa w poszczególnych pracach został dobrze dobrany i zacytowany, w większości z ostatnich lat. Doktorant posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktoranta w czasie publicznej obrony o:

- przedyskutowanie dalszych kroków dotyczących weryfikacji i walidacji uzyskanych wyników
- Czy Doktorant dostrzega jakieś ograniczenia uzyskanych wyników?

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. Mikołaja MAGI ma nowatorski i praktyczny charakter, pozwalając poznać wpływ interwałowego treningu fizycznego z ograniczeniem przepływu żylnego na proces angiogenezy oraz funkcję tętnic. Przedstawione przez Doktoranta wyniki mogą stanowić podwalinę do opracowania skutecznej rehabilitacji ruchowej pacjentów z miażdżycą zarostową kończyn dolnych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Mikołaja MAGI 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) w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum o przyjęcie dysertacji pt. „Wpływ interwałowego treningu fizycznego z ograniczonym przepływem żylnym na proces angiogenezy oraz funkcje śródbłonna naczyń” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. Agata Stanek