

**CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO**

Zakład Fizjologii Klinicznej
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
Tel. 022 5693 841
Fax. 022 5693 712



**CENTRE OF POSTGRADUATE
MEDICAL EDUCATION**

Department of Clinical Physiology
01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103
Tel. (48-22) 5693 841
Fax. (48-22) 5693 712

dr hab. Michał Mączewski, prof. CMKP

Zakład Fizjologii Klinicznej

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Proczki pt.

**„Wpływ wazopresyny i receptora V1a na odpowiedź krążeniową i oddechową u
szczurów normo- i hipertensyjnych”**

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą powszechną, ale jego patogenеза jest zaskakująco słabo poznana, co wynika prawdopodobnie z mnogości mechanizmów uczestniczących w jego powstawaniu i ich złożoności oraz różnic międzyosobniczych, a także skomplikowanym mechanizmom regulującym układ krążenia.

Za te mechanizmy postanowił zabrać się doktorant, skupiając się w szczególności na roli oddziaływania układu wazopresyny na odruch z chemoreceptorów w kontekście patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Jest to niewątpliwie temat ważny z praktycznego, klinicznego punktu widzenia i potencjalnie mający przełożenie na postępowania z milionami pacjentów, przez co wybór tematu zasługuje na uznanie. Dodatkowo jest to kontynuacja wątku badawczego kultywowanego w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od kilkunastu lat, dzięki czemu Doktorant wystartował od razu na poziomie fazy grupowej Ligi Mistrzów, zamiast przebijać się przez kwalifikacje.

Celem ogólnym badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej lekarza Michała Proczki było zbadanie udziału wazopresyny i kłębków szyjnych w regulacji krążeniowo-oddechowej u szczurów SHR z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym i porównanie z odpowiedzią u zwierząt normotensyjnych WKY.

Doktorant pokazał, że szczury hipertensyjne SHR miały istotnie wyższe spoczynkowe wartości ciśnienia tętniczego i wentylacji minutowej. Odpowiedzi krążeniowa i oddechowa na wywołanie odruchu z chemoreceptorów tętniczych były także istotnie większe u zwierząt hipertensyjnych niż u normotensyjnej kontroli. Obustronne odnerwienie kłębków szyjnych nie spowodowało istotnej zmiany parametrów krążeniowych i oddechowych u szczurów SHR i szczurów WKY, natomiast odpowiedź presyjna na podanie dożylnie wazopresyny była wyższa u szczurów SHR. Tylko u szczurów hipertensyjnych w odpowiedzi na podaną AVP wystąpiło zmniejszenie wentylacji płuc.

Główną obserwacją Doktoranta był fakt, że składowa krążeniowa i oddechowa odruchu z chemoreceptorów tętniczych są wzmożone u hipertensyjnych szczurów SHR w porównaniu do normotensyjnych szczurów WKY, co potwierdza zwiększoną czułość tego odruchu w warunkach nadciśnienia tętniczego. Co ciekawe, odpowiedź krążeniowa i oddechowa na dożylnie podaną wazopresynę jest nasiloną, natomiast na podaną miejscowo, w okolicę kłębka szyjnego już nie, co sugeruje brak zmiany mechanizmów presyjnych zależnych od wazopresyny w kłębku szyjnym. Dodatkowo odpowiedź oddechowa na lokalnie podaną AVP była obecna tylko u szczurów SHR. Wykazanie istotnego udziału AVP i jej receptora V1a w regulacji wentylacji płuc, które są nasilone u szczurów SHR z genetycznie uwarunkowanym NT w porównaniu do normotensyjnych szczurów WKY, jest moim zdaniem głównym odkryciem Doktoranta w tej pracy.

Rozprawa lekarza Michała Proczki ma typowy układ monografii liczącej 155 stron, zawierającej Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję, Piśmiennictwo oraz zgodę Komisji Etycznej i Aneks zawierający pracę poglądową Doktoranta. Cała monografia jest opracowana bardzo szczegółowo, zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim.

W rozbudowanym Wstępie doktorant znakomicie opisał układ wazopresyny i jego bardzo złożoną rolę w regulacji układu krążenia oraz oddychania. Dobrze opracowane ryciny ułatwiają opanowanie tego złożonego materiału. Po mistrzowsku wprowadził też czytelnika w temat chemoreceptorów i odpowiedzi krążeniowo-oddechowej na ich pobudzenie w kontekście patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

Cele pracy opisane są klarownie i jednoznacznie.

Metody opisane są bardzo przejrzystie, pełne schematów poglądowych i zdjęć, co pozwala bez problemów odtworzyć układ eksperymentalny stosowany przez Doktoranta. Szczególne wrażenie robią złożone techniki mikrochirurgiczne stosowane w pracy. Bardzo podoba mi się też metodyczne podejście Doktoranta do badanego problemu, na przykład podawanie wazopresyny normalnym szczurom i szczurom po odnerwieniu kłębków szyjnych, szczurom nieleczonym i otrzymującym antagonistę receptora V1a (w dodatku jeszcze dożylnie i dotętniczo), co znacznie podnosi jakość wnioskowania.

W Wynikach Doktorant prowadzi nas cierpliwie przez swoją pracę. Liczne tabele ułatwiają zrozumienie wyników (szkoda, że Doktorant w tabelach nie podaje liczby osobników uwzględnionych w obliczeniach). Na uznanie zasługuje podawanie przy każdym porównaniu testu statystycznego użytego do oceny znamienności, to podkreśla znakomity warsztat Doktoranta. Szkoda tylko, że w podpisach do rycin nie ma podanych wykonywanych testów statystycznych i rozkodowania gwiazdek oznaczających znamienności.

W Dyskusji, która jest najlepszą częścią pracy (co nie znaczy, że inne są złe), Doktorant w sposób dojrzały przedstawia swoje wyniki na tle danych literaturowych, omawia je kompleksowo, zarówno z fizjologicznego, jak i klinicznego punktu widzenia, przedstawiając także potencjalne implikacje praktyczne swoich danych.

Znakomita jest dyskusja problemu dotyczącego zmian przepływu w tętnicy udowej w reakcji na aktywację odruchu z chemoreceptorów tętniczych, w której autor uwzględnia nie tylko zmiany oporu obwodowego, ale także ciśnienia tętniczego i wskazuje te ostatnie jako „winnego” wyższych wartości w grupie SHR. To podkreśla, że Doktorant rozumie, że interpretacja uzyskanych wyników nie jest prosta, jako że w reakcji na jeden bodziec zmienia się szereg parametrów opisujących układ krążenia i oddechowy.

Mam kilka pytań do Doktoranta w nawiązaniu do uzyskanych przez niego wyników i ich dyskusji:

1. Doktorant stosował powszechnie używany model szczurów SHR. Jakie jest jednak przełożenie tego modelu na nadciśnienie tętnicze występujące u ludzi? Czy wiadomo, jaki jest dominujący mechanizm nadciśnienia u tego szczepu szczurów? Czy mechanizmy, szczególnie odruchowe, występujące u szczurów SHR są podobne do tych u ludzi z nadciśnieniem pierwotnym?

2. Znieczulenie - z konieczności doświadczenia muszą być wykonywane u szczurów znieczulonych. Ale wiadomo, że zaburza to wyniki, szczególnie w odniesieniu do odruchowej

regulacji krążenia i oddychania. Np. z Tab. 1 i 2 wynika, że MABP u znieczulonych szczurów SHR było o ponad 55% niższe niż u szczurów nieznieczulonych, podczas gdy u szczurów normotensyjnych ta różnica wyniosła jedynie 28%. Niewątpliwie znieczulone szczury miały też нефизjologiczną częstość rytmu serca (odpowiednio 297 i 236/min), podczas gdy szczury czuwające mają ok. 400-440/min. Czy Doktorant próbował stosować inne znieczulenie (np. wziewne izofluranem)? Czy istnieje możliwość, że wyniki zostały częściowo zmienione przez stosowane znieczulenie?

Te pytania w żaden sposób nie wpływają na mój ogólny wniosek, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska jest niezwykle wartościowym opracowaniem, które nie tylko opisuje w sposób kompleksowy całkowicie oryginalny problem, ale zwraca uwagę na często ignorowany element w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, jakim jest regulacja układu oddechowego. Zrozumienie interakcji między układem krążenia i układem oddechowym w kontekście ich odruchowej regulacji może przyczynić się do opracowania całkowicie nowych metod leczenia nadciśnienia tętniczego (przy czym takie próby są już podejmowane - stymulacja baroreceptorów tętniczych).

Uważam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska w postaci monografii stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i pokazuje, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie naukowej nauki medyczne. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lekarza Michała Proczki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Mączewski

Warszawa, 13.08.2024

