

UNIwersytet Jagielloński-COLLEGIUM MEDICUM
Instytut Kardiologii
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80
tel. 12-614-22-18, fax. 12-614-22-19

dr hab. n. med. Jarosław Zalewski
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
31-202 Kraków
Ul. Prądnicka 80

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Katarzyny Kulej-Łyko pt. *Znaczenie odpowiedzi chemoreceptorów obwodowych w patogenezie duszności wysiłkowej u chorych z rozkurczową niewydolnością serca.*

Nie trzeba nikogo przekonywać o klinicznym, społecznym i organizacyjnym dla systemu opieki zdrowotnej znaczeniu niewydolności serca (ang. *heart failure*, HF). Sama HF jest konsekwencją złożonej interakcji pomiędzy strukturalno-czynnościową dysfunkcją serca i patologicznie adaptującym się obwodowym układem krążenia. Aktualnie w Polsce liczba chorych z różnymi formami HF wynosi około 1.25 mln osób. Najnowsze analizy wskazują, że w ciągu najbliższych 10 lat liczba ta wzrośnie o około 25%. W związku z patofizjologią HF oraz naturalną jej historią zapadalność na HF zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu życia stając się nagłym problemem wielu społeczeństw. Ponadto, tylko w Polsce rocznie z powodu HF umiera około 60 000 pacjentów.

Biorąc po uwagę niepokojące dane epidemiologiczne i perspektywy socjologiczne pooszukiwanie nowych mechanizmów HF, mogących w przyszłości stać się punktem wyjścia dla opartych o nowe mechanizmy, skutecznych terapii staje się żywotnym klinicznym problemem. Modulacja funkcji chemoreceptorów obwodowych (ang. *peripheral chemoreceptors*, PChR) w większości zlokalizowanych w kłębkach szyjnych jest kolejnym, potencjalnym punktem uchwytu dla ewentualnych nowych metod leczenia. Ich nadmierna, dysfunkcyjna aktywność przekładająca

się pogorszenie tolerancji wysiłku została potwierdzona w grupie pacjentów o HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Co więcej, farmakologiczna blokada PChR była związana z poprawą wydolności fizycznej tych chorych. Podobnych obserwacji brakuje w odniesieniu do populacji chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory. Stąd, rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Kulej-Łyko pt. *Znaczenie odpowiedzi chemoreceptorów obwodowych w patogenezie duszności wysiłkowej u chorych z rozkurczową niewydolnością serca* umiejętnie wpisuje się w ten kontekst i należy pogratulować doktorantce i promotorowi podjęcia aktualnego problemu badawczego.

Głównym celem badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej lekarz Katarzyny Kulej-Łyko była ocena mechanizmów odpowiedzialnych za nietolerancję wysiłku fizycznego, w tym zwiększonej aktywności PChR u chorych z HF, w szczególności z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.

Rozprawa lekarz Katarzyny Kulej-Łyko ma postać cyklu 2 publikacji, pracy pogładowej i pracy oryginalnej, o łącznym współczynniku oddziaływania 9.51 i punktacji MNiSW 200. Cykl publikacji poprzedzony został streszczeniem w języku polskim i angielskim, wykazem skrótów, zwięzłym wprowadzeniem, celami badań i krótkim opisem materiału i zastosowanych metod. Następnie doktorantka zamieszcza kopie publikacji wchodzących w skład cyklu, po czym znajduje się krótkie podsumowanie i wnioski, bibliografia, podsumowanie dotychczasowego dorobku naukowego doktorantki, opinia komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów.

We wprowadzeniu doktorantka w sposób syntetyczny przedstawia aktualną wiedzę dotyczącą obwodowych chemoreceptorów i ich patofizjologii w niewydolności serca. Następnie formułuje pięć szczegółowych celów badawczych:

1. Przedstawienie roli PChR w wywoływaniu głównych objawów HF (duszności i zmęczenia mięśni szkieletowych) determinujących gorszą wydolność wysiłkową.
2. Ocena aktywności PChR z uwzględnieniem komponenty tonicznej i ostrej u chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.
3. Ocena tolerancji wysiłku fizycznego i poszukiwanie czynników determinujących gorszą wydolność fizyczną w badanej grupie chorych.
4. Ocena, czy zwiększona aktywność PChR uczestniczy w patogenezie duszności wysiłkowej u chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.
5. Ocena czy farmakologiczne zahamowanie PChR prowadzi do poprawy tolerancji wysiłku fizycznego w badanej grupie chorych.

W materiałach i metodach doktorantka zwięźle sygnalizuje jakie metody zastosowane zostały w pracach. Ich szczegółowy opis znajduje się w każdej z publikacji.

W dalszej kolejności zamieszcza oryginalny tekst dwóch prac wchodzących w skład cyklu.

I tak w pracy poglądowej *Contribution of peripheral chemoreceptors to exercise intolerance in heart failure* doktorantka szczegółowo przedstawia patofizjologię PChR w HF. W warunkach fizjologicznych zwiększona reaktywność PChR w odpowiedzi na niedotlenienie prowadzi do wzrostu wentylacji minutowej i w konsekwencji przywrócenia utlenowania krwi a w układzie krążenia typowo wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego i tachykardią. Autorka podkreśla, iż to samo niedotlenienie w warunkach HF wiążące się u człowieka z nadmierną aktywacją PChR prowadzi do nieadekwatnego w stosunku do potrzeb metabolicznych centralnego pobudzenia napędu oddechowego, dynamicznej hiperinflacji płuc i oddychania cyklicznego. Wraz ze zwiększoną aktywnością metaboreceptorów mięśniowych odpowiedzialnych za obniżoną tolerancję wysiłku, potęgują uczucie duszności wysiłkowej. Autorka szeroko przedstawiła także mechanizmy związane ze zmęczeniem mięśni szkieletowych wyróżniając zmniejszenie perfuzji obwodowej oraz czynnościowe i strukturalne zaburzenia mięśni szkieletowych.

W pracy oryginalnej *Inhibition of peripheral chemoreceptors improves ventilatory efficiency during exercise in heart failure with preserved ejection fraction – a role of tonic activity and acute reflex response* doktorantka postanowiła ocenić znaczenie PChR w patogenezie nietolerancji wysiłku u chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory. W warunkach normoksji dopamina podawana w małej dawce hamująca PChR poprzez selektywną aktywację receptorów D2 kłębków szyjnych w porównaniu z placebo zmniejszyła wentylację minutową a także zmniejszyła opór obwodowy. Jednocześnie podczas normoksji wlew dopaminy poprawił rzut serca i zwiększył częstość jego rytmu. W odpowiedzi na niedotlenienie, podczas wlewu dopaminy także doszło do spadku wentylacji minutowej i ciśnienia tętniczego ale bez zmiany częstości akcji serca. Wlew dopaminy poprawił efektywność wentylacji mierzoną spadkiem proporcji wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla podczas wysiłku. Ponadto poprawa wentylacji wysiłkowej była proporcjonalna do aktywności tonicznej PChR ale nie była związana z aktywnością ostrą PChR po niedotlenieniu, natomiast aktywność ostra wykazywała trend w kierunku istotnego związku z gorszą tolerancją wysiłku w warunkach spoczynkowych.

Merytoryczną część rozprawy kończy podsumowanie, gdzie doktorantka omawia swoje wyniki na tle rezultatów innych badań, jednocześnie próbując przeprowadzone obserwacje elegancko wyjaśnić fizjologicznymi zależnościami. Nie zabrakło także ważnego praktycznego wniosku o chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, którzy z blokady PChR mogliby odnieść największą korzyść.

Wyniki uzyskane przez doktorantkę są bardzo ciekawe i skłaniają do szeregu mechanistycznych przemyśleń co podkreśla mocno poznawcze walory pracy. Mam w związku z tym kilka pytań. Po pierwsze, na podstawie jakich założeń została oszacowana wielkość badanej grupy w pracy oryginalnej, gdyż jest ona relatywnie niewielka? Po drugie, proszę wskazać

najistotniejsze ograniczenia pracy. Na ile grupa kontrolna złożona ze zdrowych ochotników mogłaby wpłynąć na ostateczne wnioski? I po trzecie, bazując na wynikach własnych prac oraz ogromnym doświadczeniu ośrodka proszę przedstawić funkcjonalną charakterystykę potencjalnej nowej terapii zależnej od modyfikacji aktywności PChR?

W podsumowaniu uważam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska w postaci cyklu publikacji stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i pokazuje, że kandydatka posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie naukowej nauki medycznej. Dysertacja spełnia warunki określone w artykule 13 ustęp 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 wraz z późniejszymi zmianami).

W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lek. Katarzyny Kulej-Łyko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jarosław Zalewski,

Kraków, 21 marca 2023 roku

dr hab. n. med. Jarosław Zalewski
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
8053000 980628595