



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/15921/2024 P
Data: 2024-09-06

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCIPLINY
NAUKI MEDYCZNE

wpl.
dnia

00-09-2024

L. dz. RN-BM/

1203

KATEDRA I ZAKŁAD FIZJOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

Wola K. 09. 2024

Warszawa, 2 września 2024 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE
M. Podhorska-Okolow
prof. dr hab. Małżanna Podhorska-Okolow

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne,

mgr Doroty Adamiec

**pt.: „Ocena wybranych czynników wpływających na wrażliwość chemoreceptorów
tętnicznych u osób zdrowych”**

uszykowanej pod opieką promotorską

Pana **dr hab. n. med. Bartłomieja Palecznego,**

w Zakładzie Fizjologii Katedry Fizjologii i Patofizjologii

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Odruch z chemoreceptorów tętnicznych jest podstawowym szybko działającym mechanizmem dostosowującym czynność układu oddechowego i układu krążenia do warunków hipoksji. Obecny jest u wszystkich kręgowców i umożliwia utrzymanie homeostazy organizmu przy zmniejszonej zawartości tlenu w powietrzu oddechowym (np. w warunkach wysokogórskich) lub przy pogorszeniu wentylacji/wymiany gazowej w płucach (np. pogorszeniu drożności dróg oddechowych). Zwiększona aktywność odruchu występuje u pacjentów z niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym, czy zespołem bezdechu obturacyjnego, i związana jest z nasileniem aktywności współczulnej w tych grupach chorych w stosunku do populacji osób zdrowych. Kluczową grupą chemoreceptorów tętnicznych związanych z odruchem są kłębki szyjne. Badania ostatniej dekady wskazują, że mogą one stanowić potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością i toniczną aktywnością odruchu z chemoreceptorów tętnicznych.

1

Wrażliwość odruchu z chemoreceptorów (mierzona najczęściej jako odpowiedź wentylacyjna na hipoksję – *hypoxic ventilatory response (HVR)*) może być różnie wyrażona w populacjach osób zdrowych oraz u chorych. Wiadomo też, że większa drażliwość odruchu częściej występuje m.in. u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i rodzinnym wywiadem nadciśnienia. Dobrze udokumentowane jest niekorzystne znaczenie rokownicze zwiększonej chemowrażliwości w populacji pacjentów z niewydolnością serca oraz udział nasilonego odruchu w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Występowanie i znaczenie rokownicze zwiększonej drażliwości odruchu z chemoreceptorów tętnicznych u osób zdrowych nie jest dobrze poznane. Dotychczas przeprowadzone badania są nieliczne i obejmują niewielkie grupy osób zdrowych. Brakuje również danych wskazujących na czynniki powiązane aktywnością odruchu z chemoreceptorów tętnicznych w populacji osób zdrowych.

W tym kontekście praca doktorska Pani mgr Doroty Adamiec podejmuje istotną tematykę badawczą o ważnym znaczeniu poznawczym i klinicznym. W badaniach będących podstawą recenzowanej pracy Doktorantka oceniła rozkład i występowania zwiększonej drażliwości odruchu z chemoreceptorów tętnicznych u grupie osób zdrowych oraz zbadała związek między chemowrażliwością a wybranymi parametrami hemodynamicznymi, antropometrycznymi, okołoporodowymi oraz behawioralnymi. Wobec znaczenia odruchu dla fizjologii układu oddechowego i układu krążenia oraz patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych, a także wobec obecnie dominującego udziału doświadczeń w modelach zwierzęcych w tym obszarze badań, cel rozprawy ma nie tylko ważne znaczenie dla lepszego poznania jednego z kluczowych odruchów krążeniowo-oddechowych w populacji osób zdrowych, ale również może mieć potencjalne istotne znaczenie kliniczne.

Praca doktorska Pani mgr Doroty Adamiec ma typowy układ dysertacji w formie monografii. W jej skład wchodzi sześć rozdziałów, w tym: *Wstęp, Cele i założenia pracy, Materiały i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski*, po których umieszczone zostały streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, piśmiennictwo i załączniki zawierające kopię zgody Komisji Bioetycznej oraz użytą w pracy ankietę. Całość poprzedzona jest wykazem używanych skrótów. Praca doktorska ma objętość 123 stron, zawiera 7 rycin, 17 tabel oraz 301 pozycji piśmiennictwa. Zwraca uwagę staranna redakcja pracy, poprawność językowa oraz czytelność rycin, tabel i ich opisów. Poszczególne rozdziały są w logiczny sposób podzielone na odrębne sekcje, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z zawartością pracy.



Z obowiązku recenzenta muszę wskazać na kilka drobnych uchybień natury edytorskiej. Rycina na stronie 69 zatytułowana jest jako „Wykres 1”, natomiast wydaje się, że powinna być zgodnie z kolejnością oznaczona jako „Rycina 7”. Również tabela nr 10 powinna być oznaczona jako Tabela, a nie Tabelka. W tabeli tej (nr 10) błędnie podane są jednostki dla HVR jako (uderzeń/min/SpO2%). Używany w pracy anglicyzm „w kontraście” może być zastąpiony polskimi odpowiednikami, np. „w przeciwieństwie”. W Streszczeniu pracy zapewne chodziło o chemowrażliwość dorosłych osób badanych ze względu na masę urodzeniową, a nie chemowrażliwość noworodków (strona 95 w wersji polskojęzycznej; strona 100 w wersji anglojęzycznej). Uchybienia te nie są istotne i nie mają wpływu na wysoką ocenę strony formalnej pracy doktorskiej.

We *Wstępie* mgr Dorota Adamiec opisała regulację układu krążenia i układu oddechowego ze szczególnym uwzględnieniem udziału odruchu z chemoreceptorów tętnicznych, przeanalizowała mechanizmy pobudzenia chemoreceptorów obwodowych, przedstawiła znaczenie nadaktywności odruchu jako patomechanizmu biorącego udział w niewydolności serca i w nadciśnieniu tętnicznym. Istotną częścią *Wstępu* jest przedstawienie dotychczasowej wiedzy o czynnikach antropometrycznych, okołoporodowych i behawioralnych w determinacji chemowrażliwości – zagadnienia te są rzadziej dyskutowane w literaturze naukowej, a i ich podsumowanie przez Doktorantkę pozwala na pełniejszą interpretację uzyskanych w pracy wyników. Zwraca uwagę bogate udokumentowanie tej części pracy doktorskiej odniesieniami do publikacji z pracami zarówno u ludzi jak i w modelach zwierzęcych. Całość *Wstępu* świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym i pogłębionej wiedzy Doktorantki dotyczącej chemoreceptorów tętnicznych, odruchu i regulacji układu krążenia i układu oddechowego. Stanowi też merytoryczne podłoże dla przedstawienia celów i założeń pracy, do których Doktorantka zaliczyła: 1) ocenę występowania zwiększonej wrażliwości odruchu z chemoreceptorów tętnicznych w populacji młodych zdrowych osób; 2) poszukiwanie związków pomiędzy chemowrażliwością a wybranymi czynnikami hemodynamicznymi, antropometrycznymi, okołoporodowymi i behawioralnymi; 3) zaproponowanie modelu wieloczynnikowego wyjaśniającego zmienność chemowrażliwości u osób zdrowych. Cele i założenia pracy są sformułowane prawidłowo i wskazują na przemyślaną koncepcję pracy i przygotowany plan badawczy.

Badania przeprowadzone przez mgr Dorotę Adamiec uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, której skan zamieszczony został jako załącznik w pracy. Badanie objęło liczną jak na ten rodzaj doświadczeń grupę 58 młodych dorosłych (18 kobiet, 40 mężczyzn) w oparciu o zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia. Od badanych osób uzyskano informacje dotyczące szeregu czynników behawioralnych (aktywność fizyczna, palenia papierosów), antropometrycznych oraz wywiadu okołoporodowego (metoda porodu, zastosowane znieczulenie, punktacja w skali Apgar). Analiza części metodycznej pracy pozostawia wątpliwość czy parametry antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI) były zmierzone i wprowadzone do ankiety przez Doktorantkę, czy tylko były zaraportowane przez uczestników badania. Nie ma też pewności czy badanie u kobiet przeprowadzone było w wybranej fazie cyklu owulacyjnego, czy czynnik ten nie był brany pod uwagę.

W celu pozyskania danych fizjologicznych układu krążenia i układu oddechowego do dalszych analiz Doktorantka wykonała ciągłe nieinwazyjne rejestracje parametrów hemodynamicznych (ciśnienia tętniczego, całkowitego oporu naczyniowego, objętości wyrzutowej, częstości serca), wentylacji płuc, częstości oddechu oraz saturacji w warunkach kontrolnych oraz w odpowiedzi na przejściową hipoksję przy oddychaniu swobodnym oraz przy oddychaniu kontrolowanym. W oparciu o uzyskane zapisy analizowała czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych z wykorzystaniem metody sekwencyjnej oraz aktywność odruchu z chemoreceptorów tętniczych wyrażoną jako odpowiedź wentylacyjną na hipoksję (HVR). Trzy ryciny prezentujące protokół badania, zasadę kontrolowanego oddychania oraz układ pomiarowy stanowią wartościowe uzupełnienie opisu metodyki, które pozwala na wizualizację przeprowadzonych doświadczeń. Sam protokół badania jest przemyślany i odpowiedni do realizacji celów określonych w pracy. Zwraca uwagę szczegółowy opis użytych testów statystycznych i przeprowadzonych analiz, z uwzględnieniem właściwości rozkładów analizowanych parametrów i odpowiednim zastosowaniem testów parametrycznych i nieparametrycznych, jak również opis tworzenia modelu wieloczynnikowego, który łączy badane zmienne z wrażliwością odruchu z chemoreceptorów tętniczych. Należy też podkreślić, że jest to nowoczesne i nieczęste podejście do analizy wyników uzyskanych w ramach doświadczeń z obszaru fizjologii. Niewątpliwie opis analizy statystycznej oraz pozostałe części rozdziału *Materiały i metody* wskazują na dobre przygotowanie Doktorantki do prowadzenia badań, analizy oraz interpretacji uzyskanych wyników.



Wyniki uzyskane przez Doktorantkę mają charakter nowatorski i są opisane w spójny i systematyczny sposób. Ilościowa analiza wyników przedstawiona jest w 17 tabelach oraz 4 rycinach. W mojej ocenie do najważniejszych obserwacji należy stwierdzenie występowania rozkładu normalnego cechy biologicznej jaką jest chemowrażliwość (oceniona jako HVR) i obecność u niewielkiego odsetka (ok. 5%) badanej populacji zwiększonej chemowrażliwości. Drugim ważnym wynikiem jest wykazanie, że u młodych zdrowych osób spadek oporu naczyniowego jest skorelowany z wielkością odpowiedzi wentylacyjnej (HVR), a osoby z czułością odruchu powyżej mediany miały istotnie większy spadek oporu w porównaniu do osób z niższą chemowrażliwością podczas swobodnego oddychania, co wskazuje na zróżnicowanie odpowiedzi składowych odruchu. Trzecim ważnym wynikiem jest stwierdzenie braku istotnych różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami we wrażliwości odruchu z chemoreceptorów, co w kontekście jednorodnej i relatywnie dużej populacji (istotnie większej niż w innych dostępnych badaniach) wnosi ważny głos do dyskusji naukowej dotyczącej odmienności w regulacji odruchowej układu krążenia i układu oddechowego pomiędzy płciami. Ważne są też wykazane związki pomiędzy chemowrażliwością a masą urodzeniową, terminem porodu, stosowaniem znieczulenia oraz punktacji w skali Apgar. Wyniki te potwierdzają kluczowe znaczenie wydarzeń z wczesnego etapu rozwoju człowieka dla późniejszej czynności organizmu, a znaczenie tej obserwacji dodatkowo podkreśla fakt braku korelacji pomiędzy spoczynkowymi parametrami hemodynamicznymi, czułością odruchu z baroreceptorów oraz czynnikami behawioralnymi (palenie, aktywność fizyczna), a chemowrażliwością. W tym świetle wydaje się zasadne uwzględnienie dokładnego wywiadu dotyczącego okresu okołoporodowego również w badaniach obejmujących pacjentów z chorobami charakteryzującymi się zwiększoną aktywnością odruchu z chemoreceptorów tętnicznych. Zastanawia brak analizy objętości wyrzutowej (SV) i pojemności minutowej serca (CO), które to parametry były mierzone, a które mają wpływ na pozostałe parametry hemodynamiczne i perfuzję łożyska naczyniowego. Ciekawą częścią pracy jest opracowanie modelu wieloczynnikowego w oparciu o szereg parametrów hemodynamicznych i czynników antropometrycznych, okołoporodowych i behawioralnych, który wyjaśnia znaczną część chemowrażliwości u osób zdrowych. Mimo ograniczeń wynikających ze względnie małej populacji dla tego typu analiz, może on stanowić punkt wyjścia do weryfikacji w innych grupach wiekowych oraz u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, w szczególności z niewydolnością serca czy nadciśnieniem tętniczym.



Dyskusja jest poprowadzona przez mgr Dorotę Adamiec spójnie i zgodnie z kolejnością prezentowanych wyników, co ułatwia lekturę całej pracy. Uzyskane wyniki zostały przeanalizowane w kontekście dotychczasowych badań u ludzi, jak również w odniesieniu do badań w modelach zwierzęcych. Doktorantka sprawnie porusza się nie tylko w badaniach dotyczących fizjologii zdrowych ludzi, ale również w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami metabolicznymi i zespołem bezdechów sennych, co dodatkowo zwiększa walor poznawczy pracy. Moją szczególną uwagę zwrócił fragment dotyczący korelacji pomiędzy chemowrażliwością (HVR) o odpowiedzią oporu naczyniowego (PChS-SVR) i większym spadkiem oporu u osób z wyższą czułością odruchu. Doktorantka dyskutuje te wyniki m.in. w kontekście badań u pacjentów z niewydolnością serca lub z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdzana jest nasilona aktywność współczulna już w spoczynku. Do pełnej interpretacji tego wyniku przydatne byłoby wykonanie pomiarów aktywności współczulnej (np. MSNA), gdyż potencjalnie możliwa jest też sytuacja, w której zwiększona odpowiedź wentylacyjna występuje jednocześnie ze słabszym pobudzeniem układu współczulnego do układu sercowo-naczyniowego, a sama większa odpowiedź wentylacyjna jest wtórna do gorszych warunków dla powrotu żylnego do prawego serca. Dodatkowo przedstawienie i analiza przez Doktorankę ograniczeń pracy świadczą o dojrzałym podejściu do własnych wyników. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na liczne czynniki uwzględnione w pracy, analiza, interpretacja i dyskusja wyników była złożona, jednak Doktorantka dobrze wywiązała się z tego trudnego zadania, a *Dyskusja* ma dużą wartość merytoryczną, a wnioski zawarte w pracy mają oparcie w wynikach.

Piśmiennictwo użyte w pracy jest bardzo obszerne (301 pozycji) i zostało poprawnie i odpowiednio dobrane do tematyki pracy badawczej i zawiera znakomitą część kluczowych prac w tematyce chemoreceptorów obwodowych. Na podkreślenie zasługuje powoływanie się przez Doktorankę nie tylko na aktualne publikacje naukowe, ale również sięgnięcie do starszych „klasycznych” pozycji piśmiennictwa (m.in. prac de Castro, Heymans’a, Daly’ego), a także uwzględnienie licznych prac polskich autorów dotyczących chemoreceptorów obwodowych i regulacji krążeniowo-oddechowej. Moja główna uwaga dotycząca bibliografii odnosi się do cytowania monografii naukowych lub podręczników akademickich z fizjologii - wskazane byłoby powoływanie się na konkretne rozdziały, w którym znajduje się przywoływana informacja, a nie na cały podręcznik. Pomimo tej drobnej uwagi, dobrane i prawidłowo użyte źródła wskazują na bardzo dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki



w obszarze piśmiennictwa dotyczącego chemoreceptorów obwodowych i regulacji krążeniowo-oddechowej.

Moja ocena ogólna przedstawionej pracy doktorskiej przez Panią mgr Dorotę Adamiec jest pozytywna. Przeprowadzone doświadczenia wniosły istotną nową wiedzę dotyczącą fizjologii odruchu z chemoreceptorów tętnicznych u młodych dorosłych. Uzyskana przez Doktorantkę wyniki są ciekawe i w istotny sposób uzupełniają wcześniejsze doniesienia uzyskane w oparciu o znacznie mniej liczne grupy badanych osób. Zaplanowanie, przeprowadzenie i interpretacja doświadczeń, a następnie ich dyskusja wymagało ogólnej i pogłębionej wiedzy teoretycznej, dobrze opanowanego warsztatu badawczego oraz dobrej organizacji pracy. W mojej ocenie całość pracy świadczy o samodzielności naukowej mgr Doroty Adamiec.

Lektura tej ciekawej pracy doktorskiej nasuwa następujące pytania do Doktorantki:

1. Czy wobec technicznej trudności w wykonaniu mikroneurografii nerwów współczulnych w badaniach obejmujących większe grupy osób, możliwe jest zastosowanie innych markerów aktywności układu autonomicznego, które pozwoliłyby na ocenę składowej współczulnej odruchu z chemoreceptorów tętnicznych?
2. Czy przeprowadzenie badań w grupie kobiet z uwzględnieniem faz cyklu owulacyjnego mogłoby wpłynąć na ocenę chemowrażliwości (HVR)?
3. Czym podyktowany jest brak analiz dla objętości wyrzutowej (SV) i pojemności minutowej serca (CO)?

Podsumowanie:

Stwierdzam, że przedstawiona przez mgr Dorotę Adamiec rozprawa doktorska pt.: „**Ocena wybranych czynników wpływających na wrażliwość chemoreceptorów tętnicznych u osób zdrowych**” prezentuje wysoki poziom naukowy i spełnia kryteria prac doktorskich określone w Art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

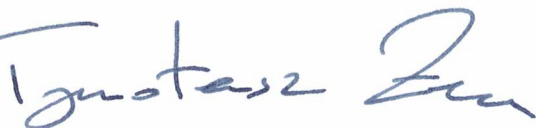


Z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pani mgr Doroty Adamiec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę również o wyróżnienie rozprawy ze względu na nowatorskie elementy pracy wnoszące nową wiedzę dotyczącą zmienności chemowrażliwości oraz czynników z nią związanych u osób zdrowych oraz potencjał translacji tych uzyskanych wyników do badań z udziałem chorych.

Katedra i Zakład Fiziologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera



dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera