

Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Ul. Kniaziewicza 1/5,
91-347 Łódź

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych autorstwa lekarza
Stanisława Tubka pod tytułem „Badanie odpowiedzi odruchowej podczas
prześciowego pobudzenia i hamowania chemoreceptorów kłębków szyjnych”**

Zaburzenia czynności układu autonomicznego uznawane są za substrat w sekwencji determinowanej na dalszym etapie przez nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca, stanowiące niewątpliwie istotny w wielu aspektach problem współczesnej medycyny. Do struktur zaangażowanych w procesy modulujące reakcję wentylacyjną i hemodynamiczną należą chemoreceptory obwodowe o lokalizacji w kłębkach szyjnych i aortalnych. Uwzględniając również inne domeny regulacyjne podejmowane są próby ingerencji terapeutycznej z zakresu mechanizmów autonomicznych; wśród przykładowych metod miejsce zajmuje denerwacja tętnic nerkowych, stymulacja baroreceptorów oraz nerwu błędnego. W rozprawie doktorskiej Autor analizuje niedokładnie dotychczas poznane procedury modyfikujące czynność chemoreceptorów obwodowych.

Tematem przedstawionej do recenzji pracy jest ocena odpowiedzi odruchowej podczas prześciowego pobudzenia i hamowania struktur regulacyjnych układu autonomicznego w kłębkach szyjnych. Rozprawa doktorska stanowi cykl spójnych tematycznie dwu publikacji: jednej z zakresu badań oryginalnych oraz jednego

opracowania w formie poglądowej. Przegląd prac składających się na dysertację poprzedza spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów, wstęp oraz syntetyczne przedstawienie celów badań. Końcowa część zawiera podsumowanie i wnioski oraz wykaz piśmiennictwa, poza tym dołączono również uzupełniającą publikację, zestawienie dorobku naukowego Autora, Opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz oświadczenia Współautorów. W obu publikacjach serii wchodzącej w skład rozprawy Doktorant Stanisław Tubek jest pierwszym Autorem. Sumaryczna punktacja wynosi: wskaźnik oddziaływania (Impact Factor, IF) 5,966 według listy Journal Citation Reports oraz 55 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW).

Ze względu na brak jednoznacznie określonych zasad selektywnej oceny zaburzeń w zakresie czynnościowym kłębków szyjnych i postępowania dotyczącego następstw klinicznych, ale też nieprecyzyjnie poznane efekty potencjalnych procedur z perspektywy terapii oddziałującej na poziomie chemoreceptorów obwodowych, temat rozprawy należy uznać za adekwatnie wybrany, aktualny ze strony założeń badawczych i unikatowy pod względem medycznym.

Jednocześnie zaakcentowania wymaga **pierwsza z zawartych w dysertacji prac naukowych**, Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans. Stanisław Tubek, Piotr Niewiński, Krzysztof Reczuch, Dariusz Janczak, Artur Ruciński, Bartłomiej Paleczny, Zoar J. Engelman, Waldemar Banasiak, Julian F. R. Paton, Piotr Ponikowski. The Journal of Physiology 2016; 594:6225-6240. Opublikowana została w prestiżowym czasopiśmie europejskim z zakresu fizjologii i potwierdza ogromne doświadczenie międzynarodowego zespołu Autorów z Polski, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej i Wielkiej Brytanii. Natomiast Ośrodek Wrocławski, w którym Pan Doktor Stanisław Tubek przeprowadził obserwację, wyróżnia się nie tylko najwyższą rangą w sferze medycyny układu sercowo-naczyniowego, ale też nowatorskim zaangażowaniem naukowym i znakomitymi badaniami na temat niewydolności serca a także chemoreceptorów obwodowych. Przedstawiona publikacja stanowi ocenę następstw selektywnego protokołu stymulującego kłębki szyjne adenozyzną u osób pozostających w stanie czuwania. Do grupy badanej należało 11 pacjentów z istotnym jednostronnie zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej, poddawanych angiografii lub zabiegowi implantacji stentu w zakresie nieprawidłowego naczynia. Początkowo analizowano w

sposób standardowy odpowiedź chemoreceptorów obwodowych na przemijającą hipoksję. Następnie cewnikiem zlokalizowanym 2 cm poniżej rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej po stronie kontralateralnej względem stenozy podawano adenozyne w bolusie z zakresem dawek od 4 do 512 µg lub placebo, stosując randomizację. Dodatkowo u jednego z pacjentów przeprowadzono absolutnie innowacyjny zabieg przezskórnej ablacji kłębka szyjnego energią o częstotliwości radiowej. W ocenie reakcji na test farmakologiczny uwzględniono wentylację minutową, objętość oddechową, częstość oddychania, skurczowe, rozkurczowe i średnie ciśnienie tętnicze oraz częstość rytmu serca. Poza tym u czterech zdrowych ochotników analizowano reakcję na dożylne podanie analogicznych dawek adenozyne. Wyniki selektywnej stymulacji kłębków szyjnych uwiarygodniły wzrost ciśnienia tętniczego, wentylacji oraz – przeciwnie w odniesieniu do następstw hipoksji – obniżoną częstość rytmu serca, a stopień nasilenia zmian zależał od dawki oraz chemowrażliwości receptorów obwodowych. Przezskórna ablacja wyeliminowała reakcję wentylacyjną oraz zmniejszyła wpływ na układ sercowo-naczyniowy, natomiast dożylne podawanie adenozyne u zdrowych ochotników nie oddziaływało na badane parametry.

Druga z cyklu publikacji, Human carotid bodies as a therapeutic target: new insights from a clinician's perspective. Stanisław Tubek, Piotr Niewiński, Bartłomiej Paleczny, Anna Langner, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski. *Kardiologia Polska* 2018;76:1426-1433, stanowi pracę poglądową, szczegółowo przedstawiającą naukowo-badawcze i kliniczne aspekty oddziaływania kłębków szyjnych w zakresie układu autonomicznego. Doktorant i Współautorzy omawiają morfologię, czynność, metody diagnostyki wraz z określeniem zakresu nieprawidłowości, a także charakteryzują następstwa dezaktywacji analizowanych struktur uwzględniając nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca. Istotne miejsce zajmuje analiza nadmiernej wrażliwości chemoreceptorów w aspekcie potencjalnej terapii, wskazywane są również kierunki przyszłych badań, dotyczące między innymi postępowania prewencyjnego. Należy podkreślić szczególne zagadnienie, przedstawione we wnioskach publikacji, odnoszące się do znacznej zmienności rezultatów procedur ingerujących na poziomie mechanizmu determinowanego przez kłębki szyjne.

W załączonej dodatkowo pracy, Consequences of peripheral chemoreflex inhibition with low-dose dopamine in humans. Piotr Niewiński, Stanisław Tubek, Waldemar Banasiak, Julian F.R. Paton, Piotr Ponikowski. The Journal of Physiology 2014; 592:1295-1308, charakteryzującej się równoważnym udziałem dwóch pierwszych Autorów, opisano efekty zahamowania chemoreceptorów obwodowych dożylną infuzją dobutaminy w niskiej dawce. Grupę badaną stanowiło 11 zdrowych ochotników, zmniejszony został stopień odpowiedzi hemodynamicznej oraz wentylacyjnej na hipoksję, a wyniki posiadają istotne implikacje w zakresie rozprawy doktorskiej.

Uwagi szczegółowe:

- na podstawie zaprezentowanych wyników uzasadniona jest kontynuacja badań zajmujących się potencjalnymi strategiami terapeutycznymi w zakresie mechanizmu determinowanego przez kłębki szyjne i chemoreceptory obwodowe. Jeden z efektów stymulacji omawianych struktur układu autonomicznego stanowi zmniejszenie oporu naczyń płucnych. Istotne byłoby więc uwzględnienie parametrów hemodynamiki w krążeniu małym pod względem oceny korzyści oraz poziomu ryzyka wynikającego z dezaktywacji kłębków szyjnych, szczególnie oceniając zmiany dotyczące niewydolności serca.
- znaczne utrudnienie procedur modyfikowania metodami farmakologicznymi reakcji chemoreceptorów obwodowych wynika ze złożonych oddziaływań regulacyjnych i ograniczonej selektywności stosowanych środków. Do substancji zmniejszających aktywność wykazywaną przez kłębki szyjne w warunkach hipoksji poza dopaminą należy również tlenek azotu (NO). Na modelu zwierzęcym podejmowano próby miejscowego transferu genetycznego syntazy NO. Z pewnością interesująca byłaby weryfikacja nowej grupy preparatów o działaniu stymulującym rozpuszczalną cyklazę guanylową w analizach przydatności mniej skomplikowanych infrastrukturalnie i umożliwiających powszechniejsze zastosowania form potencjalnej terapii oddziałującej na kłębki szyjne poprzez mechanizm odwracalny.

Podsumowując, przedstawiona praca stanowi oryginalne dokonanie merytoryczne i świadczy o wysokich kompetencjach z zakresu naukowo-badawczego kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

W ocenie Recenzenta dysertacja lekarza Stanisława Tubka zdecydowanie spełnia wymagania dla prac doktorskich i warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14

marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U.nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Seria opracowań składających się na rozprawę odzwierciedla istotną i złożoną problematykę badawczą z zakresu regulacji autonomicznej determinowanej przez chemoreceptory obwodowe. Publikacja w renomowanym czasopiśmie naukowym wyraźnie zwiększa rangę i podkreśla rzetelność, systematyczny charakter a także znakomitą współpracę w ramach międzynarodowych podczas realizacji projektu. Dane pochodzące z pracy Autora posiadają interesujący profil poznawczy i przedstawiają innowacyjne w perspektywie postępowania klinicznego strategie selektywnej oceny kłębków szyjnych.

Przedstawione przez Recenzenta uwagi stanowią dodatkowy aspekt interpretacyjny z zakresu dyskusji nad uzyskanymi wynikami i nie pomniejszają znaczenia badań Doktoranta oraz ich wysoce pozytywnej oceny. W związku z powyższym uprzejmie proszę Wysoką Radę Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Stanisława Tubka do publicznej dyskusji nad rozprawą w dalszej części przewodu doktorskiego i wnioskuje o wyróżnienie przekazanej do oceny pracy.

Łódź, 29.11.2018



dr hab. med. Łukasz Chrzanowski