

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Stanisława Tubka

pt. *„Badanie odpowiedzi odruchowej podczas przejściowego pobudzenia i hamowania chemoreceptorów kłębków szyjnych”*.

Rozprawa doktorska stanowi bardzo szczegółowe opracowanie oparte na cyklu publikacji z zakresu fizjologii człowieka. Dotyczą one badań podstawowych, ale jednocześnie tematycznie są ściśle powiązane ze współczesnymi problemami klinicznymi. Z przyczyn formalnych jedna z nich została potraktowana jako załącznik do cyklu prac ale wszystkie stanowią jednolity zbiór ważnych w punktu widzenia naukowego doniesień, w opracowaniu których doktorant pełnił kluczową rolę.

Prace dotyczą niedocenianych we współczesnym leczeniu nadciśnienia tętniczego, a w szczególności niewydolności serca, mechanizmów aktywacji układu adrenergicznego przez chemoreceptory obwodowe (ChO). Doktorant bardzo szczegółowo i wielostronnie opisuje ich rolę we wstępie do wszystkich publikacji, a także we wstępie do całej pracy doktorskiej. Świadczy to o bardzo głębokiej wiedzy doktoranta na temat patofizjologii badanych zjawisk. Podstawową funkcją fizjologiczną ChO jest utrzymanie stałych ciśnień parcjalnych tlenu i dwutlenku węgla we krwi ale ich nadmierny wpływ na układ neurohumoralny może mieć negatywne znaczenie w patofizjologii wymienionych wyżej schorzeń. Istnieją obecnie metody eliminacji tych chemoreceptorów metodą ablacji, jednak nie u wszystkich pacjentów przynosi to spodziewany korzystny efekt, dlatego koncepcja opracowania metod selektywnego stymulowania lub blokowania tych receptorów w celu oceny ich znaczenia u konkretnych pacjentów jest w pełni uzasadniona.

Badacze przeprowadzili dwa bardzo istotne eksperymenty, które pozwoliły nie tylko przyrzeć się patofizjologii omawianych zjawisk, ale także opracować metody czynnościowej,

indywidualnej oceny reaktywności tych receptorów u ludzi, co może przyczynić się do opracowania wskazań do ablacji w wybranych podgrupach pacjentów.

Eksperymenty polegały na ocenie wpływu odpowiednio dozowanej hipoksji na odpowiedź wentylacyjną i hemodynamiczną, w zależności od tego czy pacjentom podawana była adenozyzna, dopamina czy placebo. Było to badanie zaślepione, randomizowane i kontrolowane, które wykazało, że podawana do t. szyjnej adenozyzna powodowała stymulację, zaś podawana dożylnie dopamina hamowanie ChO w porównaniu do analogicznie podawanego placebo, które nie wywierało istotnego wpływu na mierzone parametry.

Badania były przeprowadzone zgodnie z aktualnymi wymogami, po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej oraz świadomej zgody uczestników badania. Co ważne, podczas eksperymentów nie doszło do istotnych klinicznie efektów ubocznych, co pozwoliło ocenić wstępnie, że proponowane metody badawcze są bezpieczne. Co prawda liczebności grup badanych są stosunkowo niewielkie, jednak w przypadku takich pionierskich i złożonych prac eksperymentalnych jest to w pełni zrozumiałe, a wyniki analizy statystycznej wystarczają na postawienie wniosków na temat wpływu podawanych substancji na aktywność receptorów.

Oprócz wymienionych odkryć, które ujęto jako główne wnioski prac, zwraca m.in. uwagę dyskusja dotycząca ew. wpływów dopaminy, podawanej w rutynowej praktyce klinicznej u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, na odpowiedź ChO, które mogą być przez ten lek hamowane. W konsekwencji, u krytycznie chorych pacjentów może dojść do zmniejszenia odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję/hiperkapnię z całym szeregiem niekorzystnych efektów, jak na przykład trudności z ekstubacją związane z niedostatecznym spontanicznym napędem oddechowym.

Na podstawie przeprowadzonych badań opracowano zatem relatywnie bezpieczną metodę bezpośredniej stymulacji kłębków szyjnych za pomocą adenozyzny i przejściowego hamowania ChO z przy pomocy dopaminy, opisując jednocześnie szczegółowo efekty działania tych substancji. Autor znakomicie umieścił wyniki eksperymentów w kontekście aktualnego stanu wiedzy na temat zabiegów dezaktywacji kłębków szyjnych u ludzi. Może to

mieć kluczowe znaczenie w optymalnym, indywidualnym doborze pacjentów, u których ablacja kłębków szyjnych przyniesie największą korzyść w odróżnieniu od tych, u których rola opisywanych mechanizmów w patofizjologii nie ma istotnego znaczenia i wykonanie zabiegu nie ma uzasadnienia. Co więcej, jak każde działanie medyczne, ablacja może mieć niekorzystne konsekwencje omówione w drugiej z cyklu prac. Przykładem takich niekorzystnych konsekwencji, poza powikłaniami bezpośrednimi zabiegu, może być brak adekwatnej odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksemię u chorych z bezdechem sennym lub z ostrą niewydolnością serca, ograniczenie niektórych objawów hipoglikemii i in. Współczesna kardiologia wskazuje jak ważne jest określenie indywidualnych wskazań i przeciwwskazań do różnych rozwijanych obecnie terapii i omawiany cykl prac znakomicie wpisuje się w ten trend.

Zarówno metodyka, opis uzyskanych wyników, jak i dyskusja nie budzą wątpliwości, co potwierdza przyjęcie prac do publikacji w prestiżowym brytyjskim *Journal of Physiology*. Wyniki badania odpowiadają postawionym celom. Cykl prac uzupełnia piśmiennictwo i wymagane załączniki potwierdzające duży nakład pracy i kluczowe znaczenie pracy doktoranta podczas przeprowadzonych eksperymentów oraz w opracowaniu wyników i manuskryptów.

Praca jest bardzo starannie opracowana graficznie i nie sposób znaleźć w niej błędy redakcyjne, lingwistyczne czy graficzne.

Przedstawiona lista wszystkich 11 publikacji doktoranta potwierdza jego istotny dorobek naukowy – łączny IF 39,726 jest znacznie wyższy niż przeciętne dokonania osób na tym etapie kariery naukowej.

Po analizie pracy doktorskiej lek. med. Stanisława Tubka pt. „Badanie odpowiedzi odruchowej podczas przejściowego pobudzania i hamowania chemoreceptorów kłębków szyjnych” stwierdzam, że spełnia ona wymogi formalne i kryteria zawarte w ustawie o tytule i stopniach naukowych.

Z przyjemnością przedstawiam Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Stanisława Tubka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na aktualność tematyki pracy, jej istotne znaczenie poznawcze i praktyczne w dobie nowych interwencji u chorych z niewydolnością serca oraz publikacje w wysoko impaktowanych czasopismach rekomenduję pracę do wyróżnienia.



dr hab. med. Andrzej Gackowski, prof. UJ
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kraków, 8.01.2019r.