

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07 -01- 2021
L. dz. RN-BM/	18/2021

Wrocław, 10 grudnia 2020r.

## Recenzja rozprawy doktorskiej przygotowanej przez lek. med. Jakuba Konrada Jasiczka pod kierunkiem dr. hab. Małgorzaty Trochy

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) stanowi jeden z głównych kręgów regulacyjnych izotonii, izotonii, izohydrii oraz izohydremii - podstawowych atrybutów homeostazy (stałości środowiska wewnętrznego człowieka). Jego prawidłowa aktywność przyczynia się do m.in. utrzymania w granicach normy średniego ciśnienia tętniczego, determinowanego pojemnością minutową serca oraz obwodowym oporem naczyniowym. Jak wiadomo, pojemność minutową serca kształtują objętość wyrzutowa serca, częstość jego skurczów, kurczliwość, a także zawartość  $\text{Na}^+$  w organizmie, zależna od aldosteronu.

Działalność omawianego układu ujawnia się również w kształtowaniu się oporu obwodowego ze względu na wazopresyjne właściwości angiotensyny II. Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) znany jest wprawdzie od dawna, ale jego złożoność oraz wielokierunkowość działania, a także złożone związki z innymi mediatorami, enzymami czy hormonami sprawia, że ocena jego aktywności i reaktywności jest niezwykle trudna. Ponadto, ze względu na rozwój laboratoryjnych metod diagnostycznych ujawnia się coraz więcej substancji czynnych, które mogą modyfikować funkcje tego układu.

Z wielką ciekawością przystąpiłam do lektury pracy doktorskiej Jakuba Jasiczka zwłaszcza, że badania dotyczyły takich „efektorów” działania układu jak śródbłonek naczyniowy (uznawany za „rozproszony organ endokrywny, który w dynamiczny sposób współdziała z pozostałymi narządami”) czy płytki krwi - bezjądrzaste elementy morfotyczne z niezwykle aktywnością metaboliczną. Dodatkową komplikację stanowią również ścisłe związki czynnościowe płytek i śródbłonek. Jak pisze Doktorant „płytki krwi poprzez bezpośrednie oddziaływanie z komórkami śródbłonek regulują jego czynność wpływając na wszystkie elementy jego fenotypu funkcjonalnego”.

Przystępując do oceny pracy byłam świadoma faktu, że stanowi ona analizę fragmentu badań wykonanych w ramach zdania w projekcie Wrocasc-Zintegrowane Centrum Badań Sercowo-Naczyniowych zatytułowanego *Ocena aktywności i reaktywności układu RAA na kwas salicylowy*. Jak wynika z oświadczenia kierownika projektu dr. hab. Adriana Doroszko zarówno promotor pracy - dr hab. Małgorzata Trocha, jak i Jakub Jasiczek brali czynny udział w realizacji zadania. Jestem więc przekonana, że moja rola jako recenzenta tej pracy będzie znacznie ułatwiona, ponieważ wyżej wymieniony projekt przeszedł różne szczeble krytyki naukowej.

Omawiana dysertacja zwrta została na 98 stronach maszynopisu, zilustrowana 23 rycinami i trzema tabelami. Tekst pracy poprzedzony został wykazem stosowanych skrótów i symboli, co bardzo ułatwia lekturę pracy. Do tekstu dołączono streszczenie w języku polskim i angielskim, opinię Komisji Bioetycznej, oświadczenie kierownika projektu, spis tabel i rycin oraz złożoną z 388 pozycji piśmiennictwa bibliografią.

Zwraca uwagę niezwykle staranna szata edytorska z czytelnie przygotowanym materiałem ilustracyjnym.

Recenzowana praca charakteryzuje się typowym układem z klasycznym podziałem na poszczególne rozdziały. Zwraca uwagę obszerny Wstęp, przygotowany w oparciu o dane z ogromnej liczby publikacji, głównie z ostatnich lat. W rozdziale tym przypomniano fizjologię i patologię układu RAA, śródbłonek, płytek krwi oraz leków blokujących receptor dla angiotensyny II, zwanych *sartanami*, który przedstawiciel - walsartan - będzie przedmiotem przeprowadzonych badań.

Autor umiejętnie dobrał literaturę i świetnie wykorzystał dostępne źródła. Myślę, że nowoczesne, syntetycznie przygotowane informacje powinny zostać wykorzystane w pracach poglądowych, stosownym skrypcie, podręczniku bądź materiałach wykładowych.

Zasadniczym celem podjętych badań było poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy modyfikacja działania układu RAA walsartanem będzie miało wpływ na czynność śródbłonna naczyniowego oraz aktywację płytek krwi. Zagadnienie to jest moim zdaniem niezwykle złożone, ponieważ nie można uzyskać odpowiedzi „wprost”, a jedynie pośrednio analizując różne możliwe działania.

Chcąc uzyskać wiarygodną i kompleksową odpowiedź na pytanie Doktorant wydzielił tzw. cele szczegółowe (wpływ na biodostępność tlenu azotu, kaskadę kwasu arachidonowego, badanie markerów procesów pro- i przeciwzapalnych, pro- i przeciwzakrzepowych śródbłonna, jego sprawności wazodilatacyjnej oraz aktywację i agregację płytek krwi).

Stwierdzam, że podjęta problematyka badawcza była nie tylko trafna, ale i oryginalna, a założenia badawcze poprawnie sformułowane.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorant przedstawił kryteria doboru osób do planowanych badań, protokół badania, komplet badań wyjściowych, rutynowych oraz oznaczanych konwencjonalnie markerów biochemicznych celem stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Przedstawiane dane wskazują niezwykle staranność w doborze możliwie najbardziej jednorodnych grup.

Aby zrealizować plan naukowy Autor zastosował dość złożoną procedurę badawczą, której zrozumienie ułatwia rycina nr 3.

Badaniami objęto łącznie 101 osób. Zasadniczą grupę stanowiło 31 osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (głównie skurczowym), co z punktu widzenia statystyki stanowi wystarczającą populację. Grupa ta była leczona walsartanem. Terapia walsartanu poprzedzona była podaniem aspiryny oraz zakończona łącznym stosowaniem walsartanu i aspiryny. Grupa leczona walsartanem stanowiła *jądro* analizy zapowiedzianej w tytule pracy. Grupę odniesienia złożoną z 70 osób (normotensyjnych) podzielono na trzy podgrupy w oparciu o wartości współczynnika aldosteronowo-reninowego.

W wykonanych badaniach wyróżnić można trzy grupy:

- a) biochemiczne - dotyczące różnych parametrów krwi (osocza lub surowicy) pobranej od badanych zgodnie z protokołem badawczym,
- b) dopplerowskie badania funkcji wazodilatacyjnej śródbłonna (FMD),
- c) badanie szybkości propagacji tętna aparatem *Complior*.

W rozdziale tym Doktorant przedstawił szczegółowe metody badań laboratoryjnych, co z jednej strony utrudnia lekturę pracy, ale z drugiej może służyć w przyszłości innym badaczom.

Przy tak zróżnicowanym pakiecie oznaczeń biochemicznych, mających często asymetryczne rozkłady oraz parametrach uzyskanych w badaniu dopplerowskim, czy za pomocą aparatu *Complior*, podstawowe znaczenie miała analiza statystyczna. Uważam, że testy użyte do oznaczenia różnic, porównania grup oraz związków korelacyjnych zapewniły otrzymanie wiarygodnych danych. Wyniki badań i ich analizę przedstawiono w kolejnym rozdziale omawianej dysertacji. Chciałabym podkreślić, że wymieniony rozdział wraz z „Dyskusją” stanowią właściwą proporcję tekstu w stosunku do innych części pracy. biorąc pod uwagę liczbę zmiennych i parametrów omawianych w różnych grupach i w różnym czasie Autora czekało niełatwe zadania syntetycznego ujęcia uzyskanych informacji. Wyniki badań zostały przedstawione „indywidualnie” dla każdego ocenianego parametru czy zmiennej w formie opisowej oraz schematycznie na kolejnych, czytelnych rycinach.

Syntetyczne przedstawienie wyników własnych na tle wyników innych autorów znalazło się w „Dyskusji”. Ten rozdział podobał mi się najbardziej. Jego treść odzwierciedla nie tylko podstawową znajomość tematu, ale też erudycję Doktoranta. Dojrzała krytyka własnych osiągnięć i

krytyczne podejście do badań innych ośrodków charakteryzują Jakuba Jasiczka jako dojrzałego pracownika naukowego. Równie krytycznie do swoich wyników odniósł się Autor w podrozdziale „Ograniczenia pracy”. Uważam jednak, że tak wykonane badanie u osób wyselekcjonowanych w wyjątkowo jednorodnych grupach ma swoje znaczenie poznawcze i aplikacyjne.

Przygotowując pracę Doktorant nie ustrzegł się kilku błędów językowych oraz stosowania „anglo-amerykanizmów”. Myślę, że w tytule należy użyć pełnej nazwy renina-angiotensyna-aldosteron. Uwagi te nie mają znaczenia w ocenie pracy i na pewno zostaną poprawione w kolejnych redakcjach pracy.

Biorąc pod uwagę oryginalny temat, wyczerpujący aparat badawczy, doskonale wprowadzenie i dyskusję, uważam pracę za bardzo wartościową.

Podsumowując, pragnę stwierdzić, że przygotowaną przez lek. med. Jakuba Jasiczka rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki”. Niech mi wolno będzie zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Jakuba Jasiczka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Ludmiła Borodulin-Nadzieja

