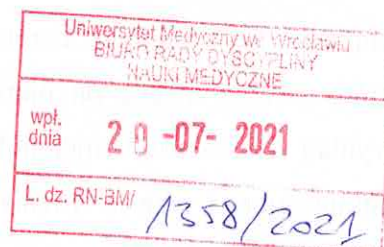


Białystok, 15.07.2021r.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Tycińska  
Klinika Kardiologii z OINK  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku



## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**Lekarz Adriana Lisa**

**pt.: „ Ocena interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów  
i metaboreceptorów mięśni szkieletowych u osób zdrowych”.**

Wysiłkowy odruch presyjny, na który składa się odpowiedź z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych, odgrywa istotną rolę w fizjologii wysiłku. Uszkodzenie tego mechanizmu przyczynia się do rozwoju niektórych chorób układu sercowo-naczyniowego np. niewydolności serca. Pomimo kluczowego znaczenia, zarówno fizjologicznego jak i klinicznego, interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych, brakuje badań, a wyniki dostępnych są ograniczone i często rozbieżne. Dlatego też temat podjęty przez Doktoranta jest jak najbardziej aktualny i ważny w kontekście ciągłego postępu jaki widzimy w zakresie fizjologii układu krążenia i patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska oparta jest na dwóch pracach: jednej oryginalnej i jednej pogładowej, opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych, międzynarodowych czasopismach *Clinical Autonomic Research* oraz *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. Impact Factor (IF) pracy oryginalnej wynosi 2,968. Doktorant jest pierwszym autorem w obu publikacjach, a dołączone do rozprawy oświadczenia Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktoranta w ich opracowanie.

Rozprawa została opatrzona spisem treści, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wstępem, opisem celów pracy, materiału i metod oraz wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską, podsumowaniem i wnioskami, bibliografią oraz oświadczeniami Współautorów. Rozprawa obejmuje 51 stron. Całość została przygotowana przejrzyście i starannie. Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. W dość obszernie napisanym wstępie Doktorant przedstawia najważniejsze z punktu widzenia jego rozprawy doktorskiej zagadnienia z zakresu fizjologii wysiłku fizycznego ze szczególnym uwzględnieniem wysiłkowego odruchu presyjnego oraz jego znaczenia w chorobach układu krążenia. Ten fragment rozprawy świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktoranta, który zwraca uwagę na niewielką liczbę badań dotyczących tej tematyki, co częściowo wynika z trudności metodologicznych oraz podkreśla, że wyniki dostępnych prac są ograniczone i często rozbieżne, uzasadniając w ten sposób podjęcie takiego tematu badawczego.

Bibliografia, która zawiera 30 pozycji, jest aktualna, starannie dobrana i odnosi się bezpośrednio do podjętej w rozprawie problematyki. Jej rozszerzeniem jest piśmiennictwo cytowane w obu publikacjach składających się na cykl prac.

Cel pracy został sformułowany jednoznacznie.

Głównym celem badań była ocena interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych z wykorzystaniem modelu ćwiczeń biernych na cykloergometrze. Doktorant podjął się również kompleksowego podsumowania dostępnej wiedzy naukowej dotyczącej interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych oraz zaproponował potencjalne kierunki przyszłych badań, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia klinicznego wysiłkowego odruchu presyjnego.

Materiał objęty analizą w ramach pracy oryginalnej stanowiło trzydziestu czterech zdrowych uczestników (średnia wieku:  $24 \pm 4$  lata; 22 mężczyźni), u których oceniono parametry hemodynamiczne oraz wentylacyjne podczas ćwiczeń biernych na cykloergometrze przy użyciu autorskiego protokołu badania. Do przygotowania artykułu poglądowego Doktorant przeszukał bazy danych Pubmed, Scopus i Google Scholar przy użyciu następujących słów kluczowych: metaboreceptors, mechanoreceptors, interactions, effects, exercise pressor reflex, mechanoreflex, metaboreflex, chemoreceptors, baroreceptors. Metodyka została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. Metody statystyczne zostały dobrane poprawnie.

**Pierwsza praca** wchodząca w skład rozprawy doktorskiej miała na celu ocenę interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych z wykorzystaniem modelu ćwiczeń biernych na cykloergometrze przy użyciu

autorskiego protokołu badania [Adrian Lis, Wojciech Łopusiewicz, Massimo F. Piepoli, Beata Ponikowska, Bartłomiej Paleczny. *Passive bilateral leg cycling with concomitant regional circulatory occlusion for testing mechanoreflex-metaboreflex interactions in humans. Clinical Autonomic Research. 30, 549–556 (2020)*]. Wykazano, że średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i wentylacja minutowa (MV) istotnie wzrosły podczas biernego pedałowania (PC) (z  $90 \pm 9.3$  do  $95 \pm 9.7$  mmHg dla MAP, z  $11.5 \pm 2.5$  do  $13.5 \pm 2.9$  L/min dla MV; obydwie  $p < 0.05$ ) i ponownie, gdy do PC dodano miejscowe zatrzymanie krążenia (CO) (MAP wzrosło z  $95 \pm 9.7$  do  $101 \pm 11.0$  mmHg, MV wzrosła z  $13.5 \pm 2.9$  do  $14.8 \pm 3.8$  L/min; obydwie  $p < 0.05$ ). W badaniu kontrolnym nie obserwowano zmian w parametrach oddechowych, odnotowano natomiast niewielki wzrost MAP podczas izolowanego CO (z  $92 \pm 10.5$  do  $94 \pm 10.0$  mmHg;  $p < 0.05$ ). Częstość akcji serca nie zmieniła się w odpowiedzi na izolowane PC i CO, jednak wzrosła podczas PC z jednoczesnym CO (z  $76 \pm 11.2$  do  $81 \pm 13.6$  ud/min;  $p < 0.05$ ).

**Druga praca** wchodząca w skład cyklu prac miała na celu ocenę kompleksowego przeglądu literatury ma temat interakcji wysiłkowego odruchu presyjnego podkreślając luki w danych naukowych. Do ostatecznej analizy włączono 78 prac oryginalnych, 13 artykułów poglądowych, 3 listy do redakcji, 2 edytoriale, 2 opublikowane raporty z sympozjum i 1 „wymianę poglądów” (ang. „exchange of views”). Doktorant zwraca szczególną uwagę na kliniczne i praktyczne znaczenie przyszłych badań interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Podsumowanie, przedstawia najważniejsze wyniki badań, odnosząc je do rzeczywistości klinicznej i danych literaturowych. Wnioski zostały przedstawione w sposób przejrzysty i usystematyzowane w punktach, odnoszących się do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej:

1. Biernie obustronne pedałowanie z jednoczesnym miejscowym zatrzymaniem krążenia w kończynach dolnych jest nowoczesną, skuteczną i bezpieczną metodą badania interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych u osób zdrowych.
2. Pobudzenie mechanoreceptorów mięśni szkieletowych wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, objętości wyrzutowej serca i wentylacji minutowej u osób zdrowych.
3. Dodanie odpowiedzi z metaboreceptorów do trwającej aktywacji mechanoreceptorów mięśni szkieletowych powoduje dalszy wzrost ciśnienia tętniczego krwi i wentylacji minutowej.
4. Odpowiedź z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych u osób zdrowych charakteryzuje się hiperaddytywnością w kontekście częstości akcji serca.
5. Konieczne są dalsze badania mechanistyczne nad interakcjami pomiędzy wysiłkowym

odruchem presyjnym a pozostałymi odruchami zaangażowanymi w regulację autonomiczną podczas wysiłku fizycznego, co może pozwolić na wprowadzenie nowych metod leczenia ukierunkowanych na modulację receptorów i pozostałych komponent powyższych odruchów.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki badań i wnioski całej rozprawy.

Praca nie ma istotnych ograniczeń i większość uwag ma charakter czysto marginalny i nie wpływa w żaden sposób negatywnie na całość rozprawy doktorskiej. Doktorant nie ustrzegł się przed drobnymi błędami stylistycznymi i interpunkcyjnymi. Poza tym sposób przedstawienia literatury obciążony jest pewną niestarannością edytorską.

Lektura pracy doktorskiej lek. Adriana Lisa nasuwa mi kilka pytań: :

1. Gdzie Doktorant widzi zastosowanie wyników swoich badań w obszarze klinicznym?
2. Czy Doktorant planuje badania na większej populacji zdrowych wolontariuszy oraz populacjach obciążonych konkretnymi jednostkami chorobowymi?

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o jego dojrzałości naukowej oraz dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

Wyniki badań Doktoranta poszerzają naszą wiedzę na temat znaczenia odruchu z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowy oraz ich interakcji, co jest kluczowe dla zrozumienia reakcji organizmu na wysiłek fizyczny, ale także co ważne w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca czy niewydolność serca. Brakuje badań dotyczących interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych. Dlatego temat pracy lek. Adriana Lisa oceniam jako bardzo ciekawy poznawczo, mający potencjalnie ważne implikacje kliniczne i mogący stanowić punkt odniesienia do planowania badań klinicznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lek. Adriana Lisa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Agnieszka Tycińska

