

Akceptuję  
F. J. M.

## Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Michała Proczki „Wpływ wazopresyny i receptora V1a na odpowiedź krążeniową i oddechową u szczurów normo- i hipertensyjnych”

Nadciśnienie tętnicze pozostaje głównym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowiąc istotną przyczynę zgonów. W Polsce problem ten dotyczy około 11-12 milionów osób. Wciąż zbyt duży odsetek pacjentów z nadciśnieniem pozostaje niezdiagnozowany, a wśród tych, którzy są leczeni, terapia często okazuje się nieskuteczna. Tym samym nadciśnienie tętnicze stanowi istotny problem społeczny.

Wieloletnie badania nad mechanizmami rozwoju nadciśnienia tętniczego doprowadziły nie tylko do zrozumienia patofizjologii tej choroby, ale także do wprowadzenia skutecznych leków obniżających ciśnienie tętnicze. Zdecydowana większość przypadków to nadciśnienie pierwotne, będące wypadkową czynników genetycznych, środowiskowych oraz procesu starzenia, wpływających na ustalenie się wartości ciśnienia na określonym poziomie.

Czy zatem badania nad nadciśnieniem tętniczym powinny być kontynuowane? Odpowiedź brzmi zdecydowanie tak. Z perspektywy lekarza klinicysty istnieje nadal potrzeba opracowania nowych leków hipotensyjnych działających na inne mechanizmy niż te, na które oddziałują obecnie dostępne leki. Wielu pacjentów mimo modyfikacji stylu życia i regularnego przyjmowania kilku leków hipotensyjnych wciąż nie osiąga wystarczającej kontroli ciśnienia krwi.

Badania obejmują m.in. wpływ wazopresyny, hormonu antydiuretycznego, na wysokość ciśnienia tętniczego. Wazopresyna, poza rolą w utrzymywaniu równowagi wodno-elektrolitowej, pełni istotne funkcje jako neurohormon w adaptacji do zaburzeń homeostazy. Równie ważny jest odruch z chemoreceptorów tętnicznych, kluczowy dla odpowiedzi krążeniowej i oddechowej na hipoksję. Najważniejsza grupa chemoreceptorów tętnicznych znajduje się w kłębkach szyjnych, zlokalizowanych w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej. Zaangażowanie systemów wazopresynergicznego i chemoreceptorowego w regulację ciśnienia tętniczego ilustruje złożoność mechanizmów, których efektem jest ustalenie się ciśnienia na określonej wysokości.

Współczesna wiedza na temat patomechanizmów nadciśnienia i skutecznych terapii nie byłaby możliwa bez badań na modelach zwierzęcych, zwłaszcza z użyciem szczurów SHR. Te badania stanowią fundament i złoty standard w badaniach nad patomechanizmem nadciśnienia.

Złożoność zależności pomiędzy układami hormonalnymi a odruchami neurohormonalnymi, które wciąż nie są w pełni zrozumiałe, powoduje, że badania w tym obszarze są niezwykle istotne dla poznania patogenezy nadciśnienia tętniczego i jego powikłań związanych z układem sercowo-naczyniowym. Dlatego też badania prowadzone przez lekarza Michała Proczkę są niezwykle ważne i posiadają duże znaczenie poznawcze w tej aktualnej i istotnej dziedzinie.

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień n nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne pt. „Wpływ wazopresyny i receptora V1a na odpowiedź krążeniową i oddechową u szczurów normo- i hipertensyjnych” napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorant w szerokim zakresie przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący wazopresyny i układu wazopresynergicznego, z uwzględnieniem udziału wazopresyny w regulacji układu krążenia i układu oddechowego. Doktorant nie unika, co dowodzi dojrzałości naukowej Doktoranta, krytycznego spojrzenia na wyniki omawianych badań.

Ponadto we Wstępie Doktorant szczegółowo omawia odruch z chemoreceptorów tętnicznych, z uwzględnieniem patofizjologii odruchu z chemoreceptorów tętnicznych w stanach chorobowych. Wyodrębnioną częścią wstępu jest również omówienie epidemiologii, etiopatogenezy i patofizjologii rozwoju nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem omówionych wcześniej układu wazopresynergicznego i odruchu z chemoreceptorów tętnicznych. Należy odnotować, że we Wstępie Doktorant odwołuje się do wybitnego i szeroko uznanego w kraju i za granicą dorobku Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej oraz wywodzących się z niej wybitnych Badaczy. W zrozumieniu zawitych mechanizmów patofizjologicznych pomagają również interesujące i przejrzyste ryciny opracowane przez lekarza Michała Proczkę umieszczone w części Wstęp.

W uzasadnieniu dla przeprowadzenia badań Doktorant podkreśla, że nie jest dobrze poznany wpływ wazopresyny na regulację krążeniowo-oddechową zależną od kłębków szyjnych, a także wpływ wazopresyny na regulację czynności oddechowej w nadciśnieniu tętniczym. Doktorant zaznaczył, że dotychczas prowadzone badania wskazują, że wazopresyna może nasilać aktywność kłębków szyjnych, co powinno wpływać na zmiany w odpowiedzi krążeniowej i oddechowej. Doktorant wysunął następnie uzasadnione kolejne pytanie badawcze postulujące, że

wpływ wazopresyny na regulację krążeniowo-oddechową jest silniej wyrażony w warunkach podwyższonego ciśnienia tętniczego.

Celem prowadzonego badania było zbadanie udziału wazopresyny i kłębków szyjnych w regulacji krążeniowo-oddechowej u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym i porównanie z odpowiedzią u zwierząt normotensyjnych. Doktorant sformułował następnie osiem szczegółowych celów pracy, które stanowiły podstawę przeprowadzonych badań.

Doktorant opiera swoją pracę na starannie przedstawionym planie, a badanie zostało podzielone na trzy części z wykorzystaniem adekwatnego i nowoczesnego warsztatu badawczego. Przed przeprowadzeniem badań uzyskano zgodę komisji etycznej ds. doświadczeń na zwierzętach. Badania prowadzone były zgodnie z regulacjami dotyczącymi badań na zwierzętach oraz co warto podkreślić finansowane w ramach 8 edycji programu Diamentowy Grant.

Opis części metodycznej jest przejrzysty - Doktorant między innymi dokładnie opisał poszczególne metody. Zrozumienie przebiegu poszczególnych eksperymentów ułatwiają przejrzyste schematy. Część metodyczną zamyka wyczerpujący podrozdział dotyczący zastosowanych metod statystycznych.

Wyniki pracy są obszernie i przejrzysto przedstawione, poparte są licznymi tabelami i rycinami. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że podpisy rycin mogłyby być przedstawione jednolicie w języku polskim, a delta HR, powinna być rozwinięta jako zmiana częstości akcji lub rytmu serca. Wartości istotności statystycznej w granicach od więcej niż 0,001 do mniej niż 0,010 mogłyby być przedstawione z podaniem dokładnej wartości z trzema cyframi po przecinku.

Dyskusja jest obszerna, świadczy o doskonałej znajomości przez lekarza Michała Proczkę omawianej problematyki. Na odnotowanie zasługują zwłaszcza części omawiające wyniki uzyskanych badań wskazujące na większą odpowiedź krążeniową i oddechową po podaniu wazopresyny u szczurów na nadciśnieniem tętniczym w porównaniu ze szczurami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

O dojrzałości naukowej Doktoranta świadczy również dokładne przedstawienie ograniczeń pracy oraz prześledzenie jaki wpływ na uzyskane wyniki mogły mieć te ograniczenia.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na ich podsumowanie. Otrzymane wyniki dostarczają nowej wiedzy na temat odruchu z chemoreceptorów tętnicznych w kłębkach szyjnych oraz roli wazopresyny w regulacji funkcji krążeniowo-oddechowej w pierwotnym nadciśnieniu tętnicznym. Badania potwierdziły nasilenie odruchu z chemoreceptorów tętnicznych w warunkach nadciśnienia tętniczego. Obserwowane zmiany parametrów krążeniowych i oddechowych po dożylnym oraz miejscowym podaniu wazopresyny sugerują, że wazopresyna wpływa na funkcję układu krążenia i oddechowego również za pośrednictwem kłębków szyjnych, a jej działanie jest bardziej wyraźne u zwierząt z nadciśnieniem tętnicznym. Efekt ten zależy od receptorów V1a dla wazopresyny. Barwienia immunohistochemiczne potwierdziły obecność tych receptorów w kłębkach szyjnych szczurów hipertensyjnych typu SHR. Wyniki te wskazują na zwiększone zaangażowanie układu wazopresynergicznego oraz receptorów V1a w regulację krążeniowo-oddechową u szczurów hipertensyjnych, co potencjalnie może stanowić punkt wyjścia dla poszukiwania nowych strategii leczenia nadciśnienia tętniczego.

Doktorant przedstawia następnie 10 precyzyjnie sformułowanych wniosków. Kolejne części pracy stanowią rozbudowane piśmiennictwo (ponad 450 pozycji), kopia zgody komisji etycznej oraz kopia pracy poglądowej, w której Doktorant jest pierwszym autorem wraz z oświadczeniami współautorów.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarza Michała Proczki należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować. Do niewątpliwych osiągnięć Doktoranta - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań nad zagadnieniem będącym przedmiotem niewielkiej liczby doniesień. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie wysoce oryginalnych wyników i co ważne - kolejne etapy badań były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanego protokołu oraz uważnej analizy uzyskiwanych wyników.

Uważam, że jednym z najważniejszych dokonań Doktoranta jest wykazanie, że odpowiedzi krążeniowo-oddechowe na zablokowanie receptora V1a dla wazopresyny są obecne jedynie u hipertensyjnych szczurów, co wskazuje na udział tego receptora i wazopresyny w utrzymywaniu spoczynkowych wartości parametrów hemodynamicznych. Obecność tego receptora na komórkach chemowrażliwych otwiera nowe możliwości terapeutyczne nadciśnienia tętniczego.

Zakres i tematyka pracy doktorskiej wpisują się w wybitne osiągnięcia Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wiodącego ośrodka w dziedzinie fizjologii i patofizjologii, w tym patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Tradycja tych badań kontynuowana jest przez obecną Kierownik Katedry, prof. dr hab. n. med. Agnieszkę Cudnoch-Jędrzejewską oraz opiekuna pracy Doktoranta, dr hab. n. med. Tymoteusza Żerę.

Należy zwrócić uwagę na całość i układ pracy doktorskiej - przejrzysty, metodyczny i dokładny w formułowaniu celów, dyskusji i wniosków. Jak już wspomniano, Wstęp jest napisany ciekawie i nowocześnie, Doktorant wyselekcjonował liczne badania stanowiące klasyczne opracowania w poszczególnych, omawianych zagadnieniach. Dyskusja wskazuje, jak nietrudno zagadnienia można poddać starannej analizie i poprzeć logicznym rozumowaniem.

Praca doktorska pt. "Wpływ wazopresyny i receptora V1a na odpowiedź krążeniową i oddechową u szczurów normo- i hipertensyjnych" spełnia kryteria prac doktorskich określone w Art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 poz. 742).

Z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Michała Proczki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktoranta warsztatu pracy naukowej.



Elektronicznie podpisany  
przez Aleksander Stanisław  
Prejbisz  
Data: 2024.09.22 18:51:38  
+02'00'

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz  
Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

