



Bydgoszcz, dn. 03 stycznia 2022 r.

Katedra Fizjologii Wysiłku Fizycznego  
i Anatomii Funkcjonalnej  
ul. Świętojańska 20, 85-077 Bydgoszcz  
e-mail: [p.zalewski@cm.umk.pl](mailto:p.zalewski@cm.umk.pl)

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz medycyny Agnieszki Segiet-Święcickiej, pt.: *Rola TNF w ośrodkowej regulacji układu krążenia w warunkach normo- i hipertensji*

Rozprawa doktorska została wykonana pod kierunkiem Pana dr hab. Tymoteusza Żery, w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przedmiot projektu badawczego, którego realizacja pozwoliła na przygotowanie niniejszej rozprawy, obejmuje zagadnienia patomechanizmu nadciśnienia tętniczego na poziomie doświadczalnym i przedklinicznym. Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najistotniejszych przyczyn chorobowości i umieralności w krajach rozwiniętych. Jest kluczowym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, udaru, choroby tętnic obwodowych oraz przewlekłej choroby nerek, a ryzyko wystąpienia tych powikłań w sposób ciągły wzrasta wraz ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego w każdej grupie wiekowej i etnicznej. W 2015 roku liczba pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze była szacowana na 1,13 mld w skali światowej, w tym 150 mln pacjentów w Europie Środkowej i Wschodniej. W skali globalnej chorobowość wśród dorosłych wynosi około 30-45%, a współczynnik chorobowości standaryzowany względem wieku wynosi 24,1% dla mężczyzn i 20,1% dla kobiet. Na tym tle częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce jest wysoka, a jego rozpowszechnienie stale wzrasta. Na



szczególną uwagę zasługuje fakt podwojenia w ujęciu globalnym, liczby chorych na nadciśnienie tętnicze w przedziale wieku 30-79 w latach 1990-2019, pomimo dość stabilnych wartości współczynników chorobowości standaryzowanych względem wieku.

Pomimo że nadciśnienie tętnicze pierwotne należy do modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowi jedną z najistotniejszych przyczyn chorobowości i umieralności w krajach rozwiniętych. Od wielu lat zagadnienia patomechanizmów nadciśnienia tętniczego pierwotnego stanowią obszar intensywnych naukowych eksploracji, co sprawia, że wiedza w tym zakresie jest systematycznie poszerzana. Niemniej, mechanizmy związane z patogenezą nadciśnienia tętniczego pierwotnego nie zostały w pełni poznane a nowe odkrycia prowokują do zrewidowania wcześniej stosowanych rekomendacji w zakresie diagnostyki i terapii tego powszechnie występującego schorzenia. Doktorantka przytacza wyniki badań, które wskazują, że istnieje co najmniej kilka głównych patomechanizmów nadciśnienia tętniczego, wśród których podkreśla się istotny wpływ układu immunologicznego, a dokładnie procesu zapalnego. Zarówno u pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze, jak i w modelach zwierzęcych nadciśnienia tętniczego, często obserwowane jest zwiększone stężenie cytokin prozapalnych i markerów stanu zapalnego we krwi obwodowej. Wyniki badań wskazują, że toczący się proces zapalny obejmujący obszary krążeniowe ośrodkowego układu nerwowego, jest czynnikiem prowadzącym do zaburzeń nerwowej regulacji ciśnienia tętniczego, które objawiają się zmianami działania odruchów sercowo-naczyniowych i wzrostem aktywności współczulnej, a w efekcie skutkują podwyższeniem wartości ciśnienia tętniczego i rozwojem nadciśnienia tętniczego. Neurogenne źródło zaburzeń funkcji autonomicznego układu nerwowego leży u podłoża interakcji pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a układem odpornościowym w progresji nadciśnienia tętniczego. Szereg doniesień naukowych wskazuje na istotną rolę TNF (*tumour necrosis factor*) w indukowaniu zaburzeń prowadzących do rozwoju i progresji nadciśnienia tętniczego, zarówno poprzez działanie na obwodowe, jak i ośrodkowe mechanizmy regulacji ciśnienia tętniczego. TNF może modulować aktywność ośrodkowych obszarów współczulnej kontroli układu sercowo-naczyniowego, zarówno mechanizmów krótkoczasowej, jak i długookresowej kontroli ciśnienia tętniczego. Na uwagę zasługuje fakt, że dotychczas nie badano ekspresji receptora TNFR1 w mózgowiu oraz odpowiedzi krążeniowej na podanie TNF do układu komorowego mózgu w modelu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u szczurów SHR.



Postulowany efekt hipertensyjny wywierany przez cytokiny prozapalne, zwłaszcza na współczulną część autonomicznego układu nerwowego, stał się punktem wyjścia do poszukiwań naukowych Doktorantki. Obrany kierunek badań jest nie tylko spójny z wykształceniem i zainteresowaniami Doktorantki, ale stanowi doskonały przykład badań przedklinicznych, które mogą przełożyć się na rozpoczęcie konkretnych prób klinicznych.

Ponadto podjęty temat badawczy jest bardzo istotny z poznawczego punktu widzenia, ponieważ zaburzenia czynnościowe autonomicznego układu nerwowego często stanowią integralny element patomechanizmu wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zaburzeń rytmu serca, choroby niedokrwiennej serca oraz większości chorób metabolicznych, część z nich określane są mianem chorób cywilizacyjnych. Zaburzenia metaboliczne oraz zaburzenia czynnościowe ze strony autonomicznego układu nerwowego będące składowymi, m.in. nadciśnienia tętniczego czy choroby niedokrwiennej serca i naczyń obwodowych, często mają charakter subkliniczny i poprzedzają wystąpienie objawów choroby podstawowej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarz medycyny Agnieszki Segiet-Święcickiej jest wyjątkowo starannie, zredagowanym wydrukiem opracowania komputerowego. Dysertacja została przygotowana na wysokim poziomie edytorskim; liczy 126 stron tekstu, zredagowanego poprawnie, zarówno pod względem językowym i rzeczowym; zawiera 14 znakomicie opracowanych rycin i 6 tabel, które w sposób przejrzysty i zrozumiały obrazują przedstawione zagadnienia. Dysertacja składa się z 8 rozdziałów wraz z właściwymi dla nich podrozdziałami. Na uwagę zasługują zakres wykorzystanego piśmiennictwa, liczący aż 396 pozycji. Obszerna literatura przedmiotu została dobrana i wykorzystana prawidłowo, co świadczy o dogłębnej znajomości przedmiotu rozprawy. Opis bibliograficzny został zastosowany poprawnie, zgodnie z metodyką *Vancouver reference style*. Praca zawiera wykaz zastosowanych oznaczeń i akronimów oraz kopię zgody właściwej komisji bioetycznej, tj. Uchwała nr 41/2015 z dnia 26 maja 2015 r. II Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Warszawie, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa. Zastosowane metody badań na zwierzętach były zgodne z dyrektywą UE 2010/63/UE.

**Wstęp** pracy został przygotowany w sposób spójny i syntetyczny. Doktorantka w sposób wyjątkowo obszerny opisała najważniejsze składowe swoich badań. Tylko w tej części przytoczonych zostało aż 310 pozycji piśmiennictwa, przemawia to o dogłębnej znajomości przedmiotu rozprawy. Wstęp liczy ponad 44 strony, przebrnięcie przez tak szczegółowe opisy



poszczególnych zagadnień stanowi niemałe wyzwanie dla osoby czytającej. W treści pojawia się kilka powtórzeń, których można było uniknąć i tym samym skrócić rozdział.

**Założenia i cele** pracy zostały sformułowane prawidłowo i w sposób rzeczowy przedstawiają analizowane zagadnienia. Doktorantka wskazała cel główny pracy, który obejmował zbadanie roli cytokiny prozapalnej TNF w regulacji ciśnienia tętniczego w warunkach normo- i hipertensji oraz 7 celów szczegółowych.

Zrealizowanie wskazanych celów pozwoliło sformułować odpowiedź na postawioną hipotezę badawczą, która zakładała, że TNF w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywa istotną rolę w nerwowej regulacji układu krążenia i patomechanizmie nadciśnienia tętniczego.

**Metodyka**, opis metodyki i materiału badań został przygotowany wyczerpująco i zrozumiale wraz z zastosowaniem właściwych podrozdziałów i uszczegółowień. Doktorantka zastosowała ryciny, które w właściwy sposób obrazują przebieg wszystkich procedur badawczych. Zastosowane w pracy metody statystyczne nie budzą zastrzeżeń. Testy statystyczne zostały dobrane odpowiednio, z uwzględnieniem charakterystyki równości i jednorodności wariancji oraz liczby porównań analizowanych zmiennych.

**Wyniki**, zostały przedstawione w trzech częściach, w sposób kompleksowy, czytelny i spójny. Prezentacja uzyskanych wyników w poszczególnych częściach odpowiada zastosowanym procedurom badawczym, daje to możliwość łatwego ich odniesienia do listy postawionych przez Doktorantkę, *celów szczegółowych*. Na uznanie zasługuje przyjęty w rozprawie sposób graficznej prezentacji porównań obserwowanych zmiennych, który na każdym etapie pozwala jasno identyfikować poszczególne procedury badawcze, pomimo wysokiego stopnia ich złożoności.

**Dyskusja i Wnioski**, Doktorantka wykazała się biegłą znajomością zagadnień stanowiących istotę podjętego projektu badawczego, m.in. poprzez prawidłowe wykorzystanie odniesień do piśmiennictwa. Składowe dyskusji zawarte w poszczególnych częściach są konsekwentne i spójne. Postawione przez Doktorantkę założenia zostały potwierdzone a cele badawcze w pełni zrealizowane. W toku przeprowadzonych badań i analiz Doktorantka wykazała, że TNF istotnie wpływa na ośrodkowe mechanizmy regulacji ciśnienia tętniczego. Wpływ ten jest silniej wyrażony u szczurów SHR z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym. W pracy potwierdzono upośledzenie działania odruchów sercowo-naczyniowych występujące



w modelu eksperymentalnym nadciśnienia pierwotnego, objawiające się obniżeniem czułości odruchu z baroreceptorów tętniczych oraz zwiększeniem czułości odruchu z chemoreceptorów obwodowych. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych zmian w osoczymym stężeniu noradrenaliny pomiędzy szczurami hipertensyjnymi (SHR) a normotensyjnymi (WKY).

Ogólna ocena dysertacji lekarz medycyny Agnieszki Segiet-Święcickiej jest wysoka. Doktorantka wykazała się starannością oraz konsekwencją w realizacji projektu badawczego. Efektem jej zaangażowania jest niniejsza rozprawa doktorska, która została przygotowana na wyróżniającym się poziomie merytorycznym i edytorskim. Przedmiot pracy jest interesujący i wnosi istotne wartości poznawcze. Doktorantka zachowała właściwe, poza zbyt obszernym Wstępem, proporcje treści i formy przedstawionych zagadnień, metod przedstawienia wyników, dyskusji i wniosków końcowych. Wykazanie obiektywnych ograniczeń projektu przemawia za jej dojrzałością jako badaczki.

Z obowiązku recenzenta chciałbym poprosić o komentarz Doktorantki do poniższych kwestii:

1. W toku eksperymentu Doktorantka wykazała wpływ TNF na ośrodki kontroli sercowo-naczyniowej a tym samym neurogeny mechanizm nadciśnienia tętniczego. Zwiększona dostępność TNF w mózgowiu wynika zarówno z mechanizmów mózgowych i obwodowych, co zostało szczegółowo opisane. Czy przeprowadzony eksperyment pozwala wskazać dominujący wpływ, któregoś z mechanizmów na zwiększoną ekspresję białka TNF?
2. Pomimo zmienionej regulacji odruchowej ciśnienia tętniczego u szczurów SHR z nadciśnieniem tętniczym, stężenie noradrenaliny w osoczu krwi obwodowej nie różniło się istotnie pomiędzy szczurami SHR i WKY w warunkach spoczynkowych, czy Doktorantka może przybliżyć z czego wynikał wykazany brak różnic?
3. Czy zastosowane procedury badawcze nie wywarły modulującego wpływu na aktywność współczulną *per se*, i tym same mogły wpłynąć na obserwowane zmienne biologiczne?
4. Co może stanowić potencjalne trudności w translacji uzyskanych wyników do modeli ludzkich?





### **Konkluzja recenzji:**

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz medycyny Agnieszki Segiet-Święcickiej, pt.: *Rola TNF w ośrodkowej regulacji układu krążenia w warunkach normo- i hipertensji*, prezentuje bardzo wysoki poziom naukowy i spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje obszerną wiedzę Doktorantki w zakresie przedmiotu badań oraz samodzielnego i dojrzałego warsztatu badawczego. Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, o dopuszczenie lekarz medycyny Agnieszki Segiet-Święcickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzowana dysertacja cechuje się wyjątkową wartością poznawczą i godną pochwałą konsekwencją, stąd wnoszę o przyznanie wyróżnienia w uznaniu jej wartości naukowych.

Prof. dr hab. Paweł Zalewski