

Akceptuje
[Signature]

GDAŃSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY



80-210 Gdańsk
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
tel. 58 349 11 11, fax 58 301 61 15
info@gumed.edu.pl
www.gumed.edu.pl

Gdańsk, 30 czerwca 2024 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Artura Nowińskiego pt. "Wpływ metabolitów bakterii jelitowych na regulację ciśnienia tętniczego".

Pomimo zwiększonej świadomości na temat wykrywania i leczenia nadciśnienia tętniczego (NT), choroba ta wciąż pozostaje wiodącą przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności na świecie. Nielezione NT inicjuje tzw. efekt domina prowadząc do rozwoju powikłań sercowych, naczyniowych, mózgowych i nerkowych. Patogeneza rozwoju NT jest złożona i obejmuje szereg wzajemnie powiązanych mechanizmów hormonalnych, wśród których główną rolę odgrywa aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz aktywacja układu współczulnego.

Badania ostatnich lat wskazują na potencjalną rolę bakterii jelitowych w regulacji energetycznej ustroju, ciśnienia tętniczego oraz ich wpływie na funkcję układu krążenia. Uszkodzenie śródbłonna naczyń i komórek błon śluzowych może prowadzić do zaburzeń mikroflory jelitowej i w dalszej konsekwencji do wzrostu przepuszczalności bariery krew-jelito, która może odgrywać rolę w patogenezie NT, zaburzeń metabolicznych, cukrzycy, niewydolności serca i chorób psychicznych. Związek metabolitów bakterii jelitowych z NT nie jest do końca poznany. Dotychczasowe badania dotyczyły głównie wpływu tlenku trimetyloaminy i siarczanu indoksyli na rozwój miażdżycy oraz jej powikłań.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Artura Nowińskiego posiada typowy układ (tj. spis rycin, tabel, wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim/angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, dyskusję, wnioski, bibliografię, opinię Komisji

Bioetycznej na przeprowadzenie doświadczeń). Praca obejmuje 77 stron, zawiera 14 rycin, 5 tabel oraz 138 pozycji piśmiennictwa. Rozprawa została przygotowana w sposób staranny, co umożliwiło przejrzyste przedstawienie badanego zagadnienia oraz danych zebranych przez doktoranta.

W swojej pracy doktorskiej lek. Artur Nowiński podjął się zbadania nowatorskiego i dotychczas nieznanego zagadnienia dotyczącego wpływu kwasu dezoksycholowego na ciśnienie tętnicze u szczurów po podaniu obwodowym (dożylnym) i ośrodkowym (do komory bocznej mózgu). Celem szczegółowym pracy były (1) ocena fizjologicznego stężenia kwasu dezoksycholowego i wpływu antybiotyków na jego produkcję; ocena dynamiki zmian stężenia kwasu dezoksycholowego w osoczu po podaniu dożylnym, (2) zbadanie mechanizmów zaangażowanych w efekty hemodynamiczne wywierane przez kwas dezoksycholowy po podaniu obwodowym i (3) ocena wpływu kwasu dezoksycholowego na ośrodkową regulację układu krążenia – po podaniu ośrodkowym.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób logiczny do omawianego w rozprawie tematu, zebranego materiału i zastosowanej metodologii, w sposób adekwatny odzwierciedlają przedstawione w rozprawie treści.

Wprowadzenie stanowi obszerną bardzo dobrze dopracowaną pod względem merytorycznym część rozprawy, wprowadzając czytelnika w tematykę pracy. Lek. Artur Nowiński omówił mechanizmy oddziaływania metabolitów bakterii jelitowych na regulację układu krążenia, udział metabolitów bakterii jelitowych w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, potencjalne znaczenie kliniczne i kierunki rozwoju terapii wpływającej na mikrobiotę jelit. Omawiane zagadnienia świadczą o aktualnej wiedzy i znajomości przez Doktoranta badanego zagadnienia i postawionych celów pracy.

Materiał i metodyka badania zostały zaplanowane prawidłowo. Rozprawa doktorska leka. Artura Nowińskiego jest badaniem prospektywnym obejmującym grupę badaną i grupę kontrolną. Badania eksperymentalne doktorant przeprowadził na 3-4 miesięcznych szczurach Sprague-Dawley. Analiza statystyczna zastosowana w pracy została przeprowadzona w sposób właściwy, umożliwiając ocenę i przedstawienie wyników badania.

Badania leka. Artura Nowińskiego wykazały, że dożylnie podanie kwasu dezoksycholowego prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, częstości rytmu serca i pojemności minutowej serca. Efekt hipertensyjny wywołany przez kwas dezoksycholowy nie był hamowany przez leki alfa-adrenolityczne (prazosynę), beta-adrenolityczne (propranolol), antagonistę receptora

muskarynowego (atropinę), glibenklamid (inhibitor kanału potasowego ATP-zależny), DY 268 (antagonista receptora farnesoidowego X) i inhibitor 11HSD2 (kwas glicertynowy). Efekty presyjny i hemodynamiczny wywołany przez kwas dezoksycholowy był zależny od podanej dawki. Kwas dezoksycholowy podany do układu komorowego mózgu nie wywołały istotnych zmian hemodynamicznych. Innym ważnym wynikiem, jaki wykazał w swojej rozprawie doktorskiej lek. Artur Nowiński to wpływ kwasu dezoksycholowego na istotny wzrost grubości lewej komory w skurczu i przepływu w tętnicy płucnej.

Wnioski wyciągnięte przez doktoranta na podstawie przeprowadzonej analizy udokumentowanych wyników własnych i ich konfrontacji z bieżącym stanem wiedzy zweryfikowały postawioną hipotezę badawczą, która zakładała, że kwas dezoksycholowy wytwarzany przez mikrobiotę jelitową istotnie wpływa na regulację układu krążenia poprzez wzrost ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca, wzrost pojemności minutowej serca bez zmiany systemowego oporu naczyniowego w badaniach eksperymentalnych. Zatem kwas dezoksycholowy wywiera niekorzystny efekt hemodynamiczny i może uczestniczyć w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Kolejnym ważnym wnioskiem wyciągniętym przez doktoranta na podstawie przeprowadzonych badań jest zmniejszenie stężenia kwasu dezoksycholowego we krwi po doustnym podaniu antybiotyków. Badania doktoranta również wykazały, że kwas dezoksycholowy wykazuje efekt wazodylatacyjny na tętnice krezkowe szczura. Doktorant jest świadomy ograniczeń swojej pracy, które zostały uargumentowane w dyskusji, wskazują one na znajomość badanego zagadnienia i zastosowanej metodologii protokołu badania.

W swojej rozprawie doktorskiej lek. Artur Nowiński po raz pierwszy wskazał na istotną rolę kwasu dezoksycholowego na parametry hemodynamiczne u szczurów normotensyjnych. Wyniki badań doktoranta podkreślają ważną rolę kwasu dezoksycholowego jako metabolitu bakterii jelitowych w regulacji ciśnienia tętniczego i układu krążenia, co może otworzyć nowe kierunki badań nad mikrobiotą jelitową i leczeniem nadciśnienia tętniczego.

We wniosku końcowym stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Artura Nowińskiego pt. 'Wpływ metabolitów bakterii jelitowych na regulację ciśnienia tętniczego', stanowi nowatorskie badanie naukowe, o czym świadczą uzyskane wyniki rozprawy doktorskiej opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (*Nowiński A et al. Deoxycholic Acid, a Secondary Bile Acid, Increases Cardiac Output and Blood Pressure in Rats. Nutrients 2024, 16(1),32*), <https://doi.org/10.3390/nu16010032>). Lek. Artur Nowiński jest autorem łącznie 8 publikacji w recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej (PubMed na dzień 30 czerwca 2024r.).

Należy podkreślić, że zainteresowanie tematyką badań i wpływu mikrobioty na choroby układu krążenia w literaturze światowej mocno rozwinęło się w ciągu ostatniej dekady, wśród tych badań publikacje Zespołu Profesora Marcina Ufnala stanowią znaczny udział i są szeroko cytowane. Lek. Artur Nowiński podjął w swojej rozprawie temat o ważnym znaczeniu z punktu widzenia mechanizmów działania kwasu dezoksycholowego wytwarzanego przez bakterie jelitowe na parametry hemodynamiczne układu krążenia. Wyniki tych badań eksperymentalnych mogą być podstawą zapoczątkowania dalszych badań u ludzi. Doktorant sumiennie udokumentował w swojej rozprawie doktorskiej wiedzę, znajomość problematyki mikroflory jelitowej i kluczową rolę bakterii jelitowych w powstawaniu zmian hemodynamicznych, umiejętność warsztatu naukowego i przygotowanie publikacji.

W mojej ocenie stwierdzam, że „Rozprawa doktorska lek. Artura Nowińskiego 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.).

W związku z powyższym składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Artura Nowińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Dagmara Hering
specjalista chorób wewnętrznych
HIPERTENSJOLOG, KARDIOLOG
1306699



prof. dr hab. n. med. Dagmara Hering
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel/fax 58 349 25 03