

80 No 2

dr hab. n. med. Michał Spychalski

Brzeziny, 16/08/2023

specjalista chirurgii ogólnej

Kierownik Ośrodka Endoskopii Zabiegowej i Bariatrycznej

Szpital Specjalistyczny w Brzezinach

Szanowna Pani

Prof. dr hab. n. med. Monika Łukomska-  
Szymańska

Prodziekan ds Nauki Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### **Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Moniki Wolak**

**pt: „Wpływ histaminy na czynność miofibroblastów izolowanych z ziarniny ran”**

#### **Aktualność i cele pracy**

Podstawą niniejszej recenzji jest rozprawa doktorska mgr inż. Moniki Wolak wykonana w Zakładzie Patofizjologii Katedry Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. Jacka Drobnika. Tematem przewodnim pracy jest proces gojenia ran przewlekłych ze szczególnym uwzględnieniem roli histaminy.

Trudno gojące się rany to problem nierozzerwalnie związany ze specjalizacją, którą praktykuję. Operujemy pacjentów coraz starszych, z licznymi chorobami współistniejącymi. Bezpośrednio wiąże się to z rosnącą liczbą trudno gojących się ran. Dodatkowo rośnie również częstość cukrzycy typu II, co prowadzi to zwiększonej liczby pacjentów ze stopą cukrzycową. Gojenie ran generuje wysokie koszty dla systemu opieki zdrowotnej, a także wiąże się

przedłużonym upośledzeniem jakości życia pacjentów. Zrozumiałe i niezwykle pożądane jest dla mnie jak najszersze zainteresowanie tą tematyką nie tylko na poziomie klinicznym, ale również na etapie nauk podstawowych. Stąd moje zainteresowanie i zgoda na recenzję pracy doktorskiej mgr inż. Moniki Wolak.

### **Ocena strony formalnej**

Rozprawa doktorska mgr inż. Moniki Wolak została napisana w klasycznej formie redakcyjnej z wydzieleniem poszczególnych rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, podsumowanie i wnioski, wniosek końcowy, literatura, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz publikacje w oryginałach. Całość rozprawy liczy 89 stron, a odliczając oryginały publikacji – 32. Ta zwarta forma rozprawy ma swoje plusy – poruszony przez autorkę problem kliniczny jest opisywany w zwartej, przystępnej formie. Nie można jednak pominąć ewidentnych minusów przyjętej konwencji rozprawy. Doktorantka nie zamieściła spisu rycin i tabel. Powodem może być fakt załączenia tylko jednej ryciny w tekście rozprawy. Pozostałe ryciny i tabele, do których autorka odnosi się omawiając wyniki znajdują się tylko w oryginałach trzech prac będących podstawą rozprawy. W sposób istotny zaburza to odbiór prezentowanej pracy utrudniając jej analizę. Sprawia to również wrażenie pewnej niefrasobliwości podczas przygotowywania manuskryptu. W pracy brakuje również wykazu użytych skrótów – jest to dla mnie niezrozumiałe. Brak rozwlekłości i syntetyczność tekstu naukowego zawsze był dla mnie plusem, ale jestem zdziwiony, że doktorantka zawarła całość swojej rozprawy na 20 stronach (odliczając piśmiennictwo oraz streszczenia). Do tej pory nie spotkałem się jeszcze z tak zwężoną rozprawą doktorską.

### **Ocena merytoryczna pracy**

#### *Wstęp*

Początkowa część pracy, jak cała rozprawa jest bardzo krótka. Liczy 6 stron, z czego 25% autorka poświęca epidemiologii cukrzycy i ran przewlekłych. To ważne w kontekście uzasadnienia przydatności klinicznej badań podstawowych wybranych przez doktorantkę, ale biorąc pod uwagę objętość wstępu, w mojej ocenie proporcje zostały tutaj zachwiane.



Doktorantka nie ustrzegła się w tej części pewnych błędów. Podaje za Medicare, że koszty leczenia ran przewlekłych w USA w 2018 roku wyniosły od 28,1 do 96,8 mld dolarów (skąd ta rozbieżność?), a w kolejnym zdaniu pisze o kosztach ogólnych na poziomie 13-15 bilionów dolarów. Skąd ta suma? Doktorantka nie podaje źródła. Nie rozumiem zdania – „sytuacja ekonomiczna polskiej służby zdrowia nie ma się lepiej w tym względzie”. Czy doktorantka dysponuje danymi pokazującymi nakłady NFZ na leczenie ran przewlekłych w Polsce? Jeśli tak to warto je podać. Jeśli nie to zdanie to nie ma sensu. W kolejnym fragmencie wstępu doktorantka omawia poszczególne etapy gojenia ran – hemostazy, zapalenia, migracji i proliferacji komórek, syntezy białek i przebudowy blizny. Jak sama podkreśla - w czasie tego procesu zachodzą złożone reakcje biologiczne i chemiczne. Ich wyjaśnienie zajmuje doktorantce kilka akapitów. Dwa pierwsze etapy udało jej się streścić w czterech zdaniach (!). Na stronie 7 wstępu odnajdujemy pierwszą i jedyną rycinę zapożyczoną z pracy Guillaumat-Prats i wsp. Obrazuje ona udział poszczególnych komórek w procesie gojenia rany. Autorzy nie zawarli w niej komórek tucznych produkujących histaminę, a więc kluczowego dla pracy doktorskiej elementu tego procesu. Czemu doktorantka nie przestawiła własnej ryciny pokazującej rolę histaminy i komórek tucznych w tym procesie? Temat doktoratu to wpływ histaminy na czynność miofibroblastów. Tym komórkom doktorantka poświęca jedno zdanie w swoim wstępie. Nie wiemy więc dlaczego są one tak ważne w procesie gojenia, dlaczego właśnie na nich skupiła się doktorantka. Równie pobieżnie doktorantka przedstawiła informacje o samej histaminie. Kilka zdań to zdecydowanie za mało biorąc pod uwagę, że badania nad tą aminą to temat doktoratu. Konkludując – wstęp doktoratu sprawia wrażenie napisanego pobieżnie, a informacje w nim zawarte w żaden sposób nie uzasadniają tematu rozprawy doktorskiej.

### *Cele pracy*

W mojej opinii zdecydowanie czytelniejszą formą przedstawienia celów pracy jest ich wypunktowanie. Doktorantka wybrała formę opisową. Pierwsza część podrozdziału powinna w mojej ocenie być elementem wstępu oraz, jak cała praca, powinna być znacznie bardziej rozwinięta. Czy pomiędzy badaniami Dąbrowskiego opublikowanymi w 1981 roku, a badaniami doktorantki nic w tym temacie się nie działo? Budzi to moją dużą wątpliwość co do rzetelnego odnoszenia się doktorantki do badań naukowych w interesującym ją polu, a także w istotny sposób utrudnia ocenę merytoryczną pracy. Pierwszy cel pracy został rozstrzygnięty w

badaniach Dąbrowskiego 40 lat temu. Histamina ma regulacyjny wpływ na gojenie rany, co doktorantka stwierdza w pierwszych dwóch zdaniach podrozdziału. Pozostałe cele są jasno zdefiniowane i nie budzą moich wątpliwości.

### *Materiał i metody*

Badania na modelach zwierzęcych są trudne i wymagają odpowiedniego warsztatu naukowego i zaangażowania badacza w projekt. Jest to dla mnie niewątpliwym plusem tego doktoratu. W opisie metodyki brakuje liczby zwierząt, na których wykonano doświadczenie oraz informacji o zgodzie komisji bioetyki. Są to kluczowe dane. Znajdziemy je dopiero w oryginale pracy, będącej podstawą rozprawy. Co zastanawiające, natrafiłem na rozbieżność w podanej masie zwierząt (280 vs. 210 +/- 30 g). Nie ma to wpływu na uzyskane wyniki, ale pokazuje kolejny raz niestaranność w przygotowaniu rozprawy przez doktorantkę. Nie mam kompetencji do oceny metodyki badań podstawowych wykonanych przez doktorantkę. Zostały one jednak opublikowane w recenzowanym piśmie, więc zakładam poprawność przedstawionej metodyki.

### *Wyniki*

Ta część pracy doktorskiej jest jej największym atutem. Projekt pierwszej pracy doświadczalnej jest przemyślany i w sposób nie budzący wątpliwości dowodzi roli histaminy w procesie gojenia ran. Autorka potwierdziła, że histamina pobudza aktywność metaboliczną miofibroblastów. Udowodniła, że proces ten zachodzi poprzez receptor H1. Wpływ pozostałych receptorów histaminy na proces nasilenia metabolizmu fibroblastów jest nieistotny. Dodatkowo autorka udowodniła, że pobudzenie receptora H1 w określonym stężeniu skutkuje wzrostem wydzielania przez miofibroblasty transformującego czynnika wzrostu beta 1 (TGF- $\beta$ 1) – cytokiny kluczowej dla procesu prawidłowego gojenia ran. W drugiej pracy doświadczalnej autorka udowodniła bezpośredni wpływ zwiększonego stężenia histaminy w hodowli miofibroblastów na poziom kolagenu. Za proces ten odpowiadał również receptor H1. Wyniki te są przedstawione w sposób jasny. Metodologia prac nie budzi moich wątpliwości. Dużym minusem jest pominięcie rycin i wykresów w tekście podrozdziału. Zmusza to do sięgania do oryginałów artykułów co utrudnia odbiór pracy. Trzecia praca zawarta w wynikach jest pracą poglądową nie wnoszącą niczego nowego do dwóch pozostałych artykułów i w mojej ocenie jej streszczenie nie powinno znaleźć się w tej części rozprawy.



### *Podsumowanie i wnioski*

Rozprawę kończą cztery wnioski, które ściśle odpowiadają celom pracy i korespondują z metodologią przeprowadzonych badań.

### *Literatura*

Piśmiennictwo składa się z 33 pozycji. Liczba ta jest typowa dla pojedynczego artykułu, a nie rozprawy doktorskiej. Również dobór piśmiennictwa jest zastanawiający. Tylko pięć pozycji to artykuły opublikowane w ostatnich pięciu latach. Pięć pozycji pochodzi sprzed 30 i więcej lat.

### **Podsumowanie:**

Przedstawiona mi do recenzji praca mgr inż. Moniki Wolak pt „Wpływ histaminy na czynność miofibroblastów izolowanych z ziarniny ran” nie jest pozbawiona istotnych wad, które rzutują na jej ocenę. Konstrukcja wstępu, nie w pełni jasne cele pracy, suboptymalny dobór piśmiennictwa są elementami wpływającymi na odbiór recenzowanej pracy. Błędy popełnione przez doktorantkę nie powinny jednak przesłaniać jasnego zdefiniowania przez nią problemu klinicznego, który został rozwiązany w toku prowadzonych badań. Nie mam również zastrzeżeń do metodologii pracy, a wyniki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. W związku z tym uważam, że recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i wnioskuję o dopuszczenie mgr. Moniki Wolak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z Wyrazami Szacunku



dr hab. Michał Spsychalski