

Białystok, 14.8.2019 r.

Opinia

na temat pracy doktorskiej p.t.

„Opracowanie eksperymentalnego modelu martwiczego zapalenia jelit u osesków szczurzych”,

wykonanej przez lek. Marka Wolskiego

w Klinice Chirurgii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Andrzeja Kamińskiego

Martwicze zapalenie jelit (NEC) to bardzo ciężka choroba noworodków, obciążona nadal dużą śmiertelnością i kosztowna w leczeniu. Wśród czynników sprzyjających NEC znajduje się m.in. niedojrzałość, niska masa urodzeniowa, niedokrwienie trzewi, kolonizacja bakteryjna przewodu pokarmowego, żywienie sztuczne, stres i niektóre leki. NEC rozpoznaje się w oparciu o objawy kliniczne, wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych. Patomorfologicznym wykładnikiem NEC są zmiany martwicze występujące punktowo, wielomejskowo a nawet obejmujące całość przewodu żołądkowo-jelitowego. Destrukcji bariery jelitowej towarzyszy aktywacja kaskadowych procesów zapalnych, translokacja jelitowych drobnoustrojów i toksyn, ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna i posocznica. W przypadku tak wieloczynnikowej jednostki chorobowej jak martwicze zapalenie jelit opracowanie wiarygodnego, powtarzalnego modelu zwierzęcego jest technicznie bardzo trudne, nawet jeśli opiera się na metodach sprawdzonych i opisanych przez innych autorów.

Praca lek. Piotra Kucharskiego zawiera 46 stron. Tekst poprzedzony jest spisem treści, wyjaśnieniem najważniejszych skrótów oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim.

We „Wstępie” Doktorant umieszcza skondensowane informacje na temat objawów klinicznych, diagnostyki NEC i omawia możliwości wykorzystania czynników sprzyjających uszkodzeniu ściany jelit dla celów swojego doświadczenia. Cel pracy został precyzyjnie ujęty już w jej tytule: „opracowanie eksperymentalnego modelu martwiczego zapalenia jelit u osesków szczurzych”. Autor zdaje sobie sprawę, że zwierzęcy model choroby musi imitować zjawiska obserwowane u ludzi. W przypadku NEC powinien dotyczyć osesków, naśladować znane w przebiegu NEC patomechanizmy i wywoływać określone zmiany patomorfologiczne w ścianie jelit.

Plan doświadczeń został zaakceptowany przez I Lokalną Komisję Bioetyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach przy Wydziale Biologii UW (uchwała nr 161/2016).

Badania przeprowadzono na 79 oseskach, pochodzących od 7 samic szczurzych (Sprague Dowley Mol/Lodz), uzyskanych ze zwierzętarni WUM. Z doświadczenia wyłączono 29 szczurów

uzyskanych po indukcji porodu oksytocyną. Pozostałe oseski poddano działaniu hipotermii, niedotlenieniu i karmieniu sztucznemu w różnej konfiguracji. Po około 72 godzinach od porodu zwierzęta zabijano. Fragmenty ściany jelit poddano ocenie patomorfologicznej w mikroskopie świetlnym, stosując trzystopniową skalę nasilenia uszkodzeń, wzorowaną na literaturze.

Do oszacowania istotności poszczególnych czynników w patogenezie uszkodzenia ściany jelit Autor użył odpowiednich metod statystycznych, które pozwoliły Mu na potwierdzenie hipotezy, że przede wszystkim niedotlenienie i wychłodzenie sprzyjają powstaniu zmian destrukcyjnych. Wykazał, że sposób aplikacji niedotlenienia (co najmniej 1 minutę) oraz wychłodzenia (około 10 minut) był właściwy dla celów tego eksperymentu. U zwierząt nakarmionych mlekiem matki nie obserwowano zmian w ścianie jelita.

Czytelnik niniejszej pracy, zamierzający np. powtórzyć eksperyment Doktoranta, napotka jednak trudności, wynikające z pewnego niedoboru informacji w rozdziale poświęconym metodyce. Ma to znaczenie dla implementacji modelu NEC. Pracę niniejszą, która ma charakter metodologiczny, wzbogaciłby np. dokładniejszy opis zwierząt użytych w doświadczeniu, opis sztucznej mieszanki użytej do karmienia osesków, czy dokładniejszy opis zmian w ścianie przewodu pokarmowego, dotyczący lokalizacji i rozległości zmian patomorfologicznych.

W rozdziale „Piśmiennictwo” większość cytowanej literatury powstała przed 2010 r. Najnowsza publikacja pochodzi z 2016 r. - jest to podręcznik, nie będący tekstem o znaczeniu źródłowym dla badań nad NEC. Niektóre pozycje nie zawierają roku publikacji (np. pozycje 35, 37, 39).

Chcę jednak stwierdzić jednoznacznie, że powyższe uwagi nie umniejszają zasadniczej wartości pracy lek. Marka Wolskiego. Temat pracy jest niezwykle ważny i pożyteczny. Sukcesy notowane w leczeniu NEC w wynikają głównie z doświadczeń zwierzęcych. Należy pogratulować Promotorowi i Doktorantowi idei wprowadzenia do polskiej nauki modelu doświadczalnego NEC. Implementacja modeli zwierzęcych jest bardzo trudna, ale znacznie poszerza możliwości prowadzenia badań naukowych, niewykonalnych u dzieci w przebiegu NEC. Opracowany model może być niewątpliwie udoskonalony, ale już teraz jest poważną zdobyczą polskiej naukowej chirurgii.

Należy podkreślić, że Doktorant użył dla realizacji swojej pracy odpowiednich narzędzi. Takie narzędzia dostępne są jedynie w bardzo dobrych chirurgicznych ośrodkach naukowych. Autor zastosował m.in. nowoczesne, indywidualnie wentylowane klatki, pozwalające na precyzyjną regulację środowiska zwierzęcia, co ma kluczowe znaczenie dla jakości doświadczenia.

Należy uznać, że Doktorant zrealizował podstawowy cel pracy, ponieważ w sposób powtarzalny, stosując kombinacje czynników promujących NEC, był w stanie wywołać u szczurzych osesków zmiany patomorfologiczne w ścianie jelit, które najprawdopodobniej prowadzą do martwiczego zapalenia jelit.

Praca wykonana przez Doktoranta jest w dużym stopniu nowatorska i pionierska na krajowym gruncie. Wychodzi poza krąg opracowań kliniczno-statystycznych, typowych dla polskiej chirurgii dziecięcej, dostarczając jej nowoczesnego warsztatu badawczego. Mam nadzieję, że rozprawa lek. Marka Wolskiego jest wstępem do dalszych prac nad NEC w ośrodku kierowanym przez profesora A. Kamińskiego.

Stwierdzam, że praca p.t. „Opracowanie eksperymentalnego modelu martwiczego zapalenia jelit u osesków szczurzych” autorstwa Marka Wolskiego spełnia wymogi stawiane rozprawie doktorskiej w artykule 13. Ustawy z dn. 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. zmianami) w zw. z art. 175. ust. 1 Ustawy z dn. 3. lipca 2019 r. Przepisy wprowadzające Ustawę – „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zmianami).

W związku z powyższym mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana lek. Marka Wolskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

UNIwersytet Medyczny
w Białymstoku
KLINIKA CHIRURGII I UROLOGII DZIECIĘCEJ
15-269 Białystok, ul. J. Waszyngtona 17
Tel./fax 85 745 09 20

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii i Urologii Dziecięcej
D. Sobch
prof. dr hab. n. med. Wojciech Dąbek