Wpr 23.06.23

WYŻSZA SZKOŁA ZARZĄDZANIA
W CZĘSTOCHOWIE

ul. 1 Maja 40, 42-200 Częstochowa, tel. (0048) 34 368 30 53, fax 34 368 33 77,
e-mail: rektorat@wsz.edu.pl

http://www.wsz.edu.pl

MNiSW 76

2000 r. - 2006 r.
Krajowy System Usług dla Małych i Średnich Przedsiębiorstw

2000 r.
Akredytacja Universita' degli Studi di Perugia

2000 r.
Akredytacja Universiteit van Amsterdam

2001 r. - 2004 r.
Akredytacja Stowarzyszenia Edukacji Menedżerskiej FORUM

2002 r.
Złoty Laur Umiejętności i Kompetencji

2003 r.
PRZEDSIĘBIORSTWO FAIR PLAY

Częstochowa 21.06.2023 r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych
mgr Małgorzaty Maraj
pt.: „Wpływ podania rywaroksabamu na rozwój i przebieg eksperymentalnego zapalenia trzustki".

Ostre zapalenie trzustki w krajowych badaniach epidemiologicznych wskazują, Iż Polska ma jeden z najwyższych współczynników zachorowalności w Europie. Główną przyczyną ostrego zapalenia trzustki w populacji polskiej jest kamica żółciowa w 1/3 a alkohol w ¼ przypadków. Czynnikiem wyzwalającym ostre zapalenie trzustki może być stosowanie większości leków, ale jedynie w 2% przypadków. 10% zapaleń ma postać idiopatyczną. Trzustka jest gruczołem niezwykle aktywnym produkującym w ciągu godziny około 20mg białek enzymatycznych na 1 gram suchej masy. Regulacja wydzielania soku trzustkowego odbywa się przy udziale licznych hormonów, aktywacji nerwów cholinergicznych, ale także przy udziale ośrodkowego układu nerwowego, za pośrednictwem wagalnego kompleksu grzbietowego pnia mózgu. W ostrym zapaleniu trzustki rozdział nieaktywnych białek enzymatycznych i hydrolaz w aparacie Golgiego zostaje zaburzony co skutkuje uaktywnieniem enzymów trawiennych i samostrawieniem trzustki i okolicznych tkanek. Poza silną reakcją miejscową, nierzadko występuje uogólniona reakcja zapalna z niewydolnością wielonarządową i z zaburzeniami krzepnięcia. U większości

przebieg ostrego zapalenia trzustki (OZT) ma charakter łagodny, aczkolwiek w postaci ciężkiej śmiertelność jest znaczna i wynosi od 30 - 60%. Pomimo postępu medycyny nadal nie ma specyficznego leczenia ostrego zapalenia trzustki.

Zagadnienia związane z etiologią i patogenezą OZT stanowią ciągle aktualny przedmiot badań w wielu ośrodkach naukowych na świecie, zajmujących się badaniami podstawowymi w tym zakresie medycyny.

Dyzertacja została wykonana w wiodącym ośrodku w skali kraju i publikującym w renomowanych, światowych czasopismach wyniki uzyskanych badań doświadczalnych. Dlatego też, z prawdziwym zainteresowaniem podjęłam się recenzji rozprawy doktorskiej magister Małgorzaty Maraj. Doktorantka postanowiła wyjaśnić w eksperymentalnym zapaleniu trzustki udział leku przeciwzakrzepowego i przeciwzapalnego, rywaroksabanu, inhibitora czynnika Xa, na różne mediatory uczestniczące w procesie zapalnym trzustki.

Przedstawiona mi do recenzji praca posiada typowy układ rozpraw doktorskich. Składa się ze wstępu oraz rozdziałów, które są poświęcone celowi pracy, materiałom i metodom badań wraz z wynikami, dyskusją, wnioskami oraz spisem piśmiennictwa. Do rozprawy dołączono streszczenie pracy w języku polskim i angielskim oraz wykazy opisanych skrótów, tabel i rycin.

We wstępie Doktorantka wprowadza nas w zagadnienia współczesnych poglądów na epidemiologię ostrego zapalenia trzustki u ludzi. Omawia związek OZT ze stresem oksydacyjnym i przybliża rolę i źródła reaktywnych form tlenu i ich wpływ na dysfunkcję organelli komórkowych. Bardzo szczegółowo omawia enzymy uczestniczące w procesach oksydoredukcyjnych w ustroju. Ocenia korzystne znaczenie dysmutazy ponadtlenkowej w różnicowaniu postaci OZT u ludzi. Z kolei wybór MDA do oznaczeń, może być dobrym wskaźnikiem określającym poziom stresu oksydacyjnego. Następnie Autorka przybliża szczegółowo związek pomiędzy procesami: zapalnym i prozakrzepowym w ostrym

zapaleniu trzustki. Omawia dokładnie bardziej lub mniej korzystne działanie leków przeciwzakrzepowych np.: acekumarolu, warfaryna i heparyny. Więcej uwagi poświęca rywaroksabanowi, lekowi doustnemu, inhibitorowi czynnika Xa o równoczesnym działaniu przeciwzapalnym. W obszernym wstępie Doktorantka omawia wiele modeli eksperymentalnego ostrego zapalenia trzustki sugerując, iż najwłaściwszym jest model ceruleinowy, ponieważ pozwala on uzyskać różny stopień nasilenia zapalenia. Ceruleina jest analogiem cholecystokininy i wywołuje hiperstymulację części zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Oceniając ogólnie całość wstępu, należy podkreślić, że zapoznaje on czytelnika z zakresem wyczerpującej, aktualnej wiedzy i szerokim spektrum badań dotyczących ostrego zapalenia trzustki. Przedstawione przez Autorkę teorie i cytowane doniesienia są wynikami najnowszych międzynarodowych badań i publikacji naukowych z ostatnich lat w zakresie tej tematyki.

Cele pracy Autorka zawarła w pięciu punktach dotyczących dwóch zasadniczych części badań. Celem pierwszej części było sprawdzenie na podstawie parametrów biochemicznych, badania histopatologicznego skrawków, badań w homogenatach trzustki oraz przepływów krwi w gruczole po wywołaniu ostrego zapalenia ceruleiną u szczurów, które przed indukcją zapalenia otrzymywały rywaroksaban. Celem drugiej części badań była obserwacja w kilku dobach przebiegu ostrego zapalenia trzustki wywołanego ceruleiną u zwierząt, które otrzymywały codziennie lek począwszy od 2 doby od momentu zainicjowanej hiperstymulacji.

W rozdziale materiał i metody zawarto szczegółowy opis eksperymentu, którego protokół został zatwierdzony przez I Lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Krakowie, Pozwolenie 143/2018 wydane 30 maja 2018 roku.

Badania wykonano na 248 szczurach rasy Wistar, które przechowywano w standaryzowanych warunkach doświadczalnych, temperatury, wilgotności i oświetlenia. Zwierzęta podzielono w I części

doświadczenia na 8 grup. Każdej grupie doświadczalnej odpowiadała grupa kontrolna zwierząt zdrowych, otrzymujących fizjologiczną sól i z pozorowaniem zabiegu. Podobnie, schemat drugiej części badań, w którym obserwowano przebieg eksperymentalnego procesu zapalenia został zaplanowany właściwie. Do badań pobierano krew z aorty, żyły głównej dolnej, ważono trzustkę, badano przepływy oraz zabezpieczano materiał do badań histopatologicznych oraz badań wykonywanych w homogenatach tkankowych. Autorka w swoich badaniach posłużyła się parametrami związanymi z procesami zapalnymi i krzepliwością. Oznaczała INR, D-dimery, w badaniu hist-pat. oceniała nacieki zapalne, wakuolizację, ogniska krwotoczne i martwicę pęcherzyków. W próbkach krwi badała aktywność lipazy, amylazy, interleukiny 1-beta, w homogenatach tkankowych, dwualdehyd malonowy aktywność dysmutazy sodowej, mieloperoksydazę w neutrofilach. Badała także przepływy naczyniowe w trzustce. Oznaczenia wykonywano przy użyciu standaryzowanych metod.

Wyniki poddano analizie statystycznej z podanym błędem stanardowym przy użyciu programu GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), wykorzystując analizę wariancji oraz test Tukey'a. Różnice były istotne statystycznie, jeśli wartość p była mniejsza niż 0,05.

Wyniki przedstawiono na czytelnych 22 rycinach i w dwóch tabelach.

W pierwszej części badań nie wykazano zmian w zakresie INR zarówno po samym leku jak i w grupach po indukowanym zapaleniu z uprzednim stosowaniem leku. Świadczy to o braku istotnych zaburzeń zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia i ewentualnego ryzyka krwawień. D-dimery w grupach z zapaleniem były wysokie i uprzednie podanie rywaroksabanu nie miało istotnego wpływu na wyniki co wskazuje na nasilone procesy krzepnięcia i fibrynolizy. W tej części pracy dawki 5 i 20 mg rywaroksabamu u szczurów z zapaleniem działały korzystnie na obniżenie amylazy, interleukiny 1 beta, dwualdehydu malonowego,

mieloperoksydazy oraz wzrostu SOD. Te wyniki wskazywałyby na korzystne działanie tych dawek leku na procesy utleniania lipidów, właściwości enzymu zmiatającego wolne rodniki i obniżenie prozapalnych właściwości interleukiny. Zdolności utleniające granulocytów na podstawie oznaczeń MPO również uległy osłabieniu. Masa trzustki najmniej wzrosła przy stosowaniu niskich dawek lekua a w badaniu histopatologicznym obserwowano mniejszy obrzęk i mniej nacieków co korespondowało z zachowanym przepływem naczyniowym.

W drugiej części eksperymentu już po wywołanym zapaleniu trzustki ryboksaban wyraźnie poprawia badane parametry w 3 i z powrotem do wartości wyjściowych 5, 7 i 10 dobie. Tu najskuteczniejszą dawką okazała się 20 mg.

W dyskusji Autorka w sposób systematyczny, obiektywnie ustosunkowuje się do przedstawionego materiału i uzyskanych wyników swoich badań. Doktorantka na podstawie swoich wyników uważa, iż w przebiegu ostrego zapalenia trzustki bardzo skuteczny jest rywaroksaban. W dyskusji przytacza szereg publikacji u ludzi stosowania tego leku np. w zespołach wieńcowych, migotaniu przedsionków, w profilaktyce udarów, zatorowości płucnej czy zakrzepicy żylnej.

Podsumowując, Doktorantka oparła swoją analizę o 216 publikacji naukowych poświęconych temu zagadnieniu i cytowanych w tej pracy. W szerokim wprowadzeniu analizuje ostre zapalenie trzustki, czynniki i zmiany na poziomie komórkowym oraz możliwości badań i przebiegu w trakcie stosowania leków przeciwkrzepliwych. Pracę kończy 5 wniosków wysnutych na podstawie przeprowadzonych badań, uzyskanej analizy wyników i odpowiadających postawionym celom pracy.

Recenzowana praca liczy 104 strony komputerowego maszynopisu w której znajdują się wspomniane uprzednio rozdziały; wnioski, streszczenia, wykaz skrótów i rycin oraz tabel i spis piśmiennictwa. Znakomita większość cytowanych publikacji pochodzi z renomowanych czasopism zagranicznych

ogłoszonych drukiem w ciągu ostatnich kilku lat. Praca jest napisana w sposób zwięzły, przejrzysty z rozległą znajomością tego nowatorskiego i dość trudnego tematu w dziedzinie nauk podstawowych.

Z obowiązku Recenzenta, muszę odnieść się do pojedynczych błędów w maszynopisie, które są moim zdaniem przypadkowe: np. str..35,, dawka 5, 20,100mg/kg/dawkę napisano a powinno być ..kg/masy ciała. Wiersz 4 strona 13 maszynopisu cyt.,, liczba leukocytów <4000 lub >1200" a powinno być > 12000.

Uważam również, że w publikacji do druku dobrze byłoby umieścić opisy pod dwoma rycinami hist.pat. z zaznaczeniem obrzęku, wakuolizacji, nacieków.

Ważnym podkreślenia jest fakt, że prezentowany materiał jest pionierski i bardzo interesujący i może być przedstawiamy z powodzeniem na każdym kongresie naukowym.

Oceniania dyzertacja doktorska mgr Małgorzaty Maraj jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autorki, która wykazuje dobrze ugruntowaną wiedzę w badanej dziedzinie, a także umiejętność prowadzenia badań naukowych. Rozprawa spełnia warunki określone w art.13 ust.1 z dnia 14 marca o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (tj.Dz.U.z 2017 r. poz.1789).

Stawiam, przeto wniosek Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Collegium Medicum Jagiellońskiego Uniwersytetu Medycznego w Krakowie o jej przyjęcie i dopuszczenie magister Małgorzaty Maraj do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Żwirska -Korczala