

Warszawa, 1.06.2016

dr hab. Jarosław Kaba, prof. nadzw. SGGW
Samodzielna Pracownia Epidemiologii i Ekonomiki Weterynaryjnej
Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. wet. Oliwiera Teodorowskiego

pod tytułem

„Wpływ immunostymulatora Zylexis na immunogenność
szczepionki Nobivac Tricat Trio u kotów”

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana pod opieką prof. dr. hab. Barbary Majer-Dziedic w Katedrze Mikrobiologii Weterynaryjnej Instytutu Biologicznych Podstaw Chorób Zwierząt na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, a podstawą prawną do wykonania niniejszej recenzji jest Uchwała Rady Wydziału z dnia 19.05.2016 roku.

Rozprawa doktorska ma formę maszynopisu. Układ rozdziałów jest standardowy dla tego typu prac.

Tematem pracy są zagadnienia związane z możliwością wpływania na procesy odpornościowe u kotów szczepionych przeciwko kaliciwirozie i herpeswirozie (zakaźnemu zapaleniu jamy nosowej i tchawicy). Oba zakażenia występują pospolicie w populacji kotów w Polsce i stanowią istotny problem kliniczny. Powszechnie też stosowane są w rutynowej praktyce lekarsko-weterynaryjnej szczepienia przeciwko tym chorobom. Wydaje się więc, że wybór tematyki badań jest w pełni uzasadniony i ma duże znaczenie praktyczne dla lekarzy klinicystów.

Potwierdzeniem właściwego wyboru tematyki badań są informacje zebrane i przedstawione zarówno w rozdziale „Wstęp” jak i „Cel i uzasadnienie badań”. Zawierają one obszerny i właściwie przeprowadzony przegląd piśmiennictwa dotyczącego podjętej

tematyki badań. Sądzę jednak, że bez straty dla całej pracy w rozdziale tym można było pominąć podstawowe, typowo podręcznikowe informacje. Przy wielu przytoczonych danych warto natomiast podać odpowiednie cytowania (np. przy omówieniu immunostymulatorów w rozdziale „Immunostymulacja i immunostymulatory”). W akapicie poświęconym immunostymulatorom homeopatycznym powinien się, moim zdaniem, znaleźć komentarz dotyczący ich dyskusyjnej skuteczności.

Autor określił 3 cele badań. Wydaje się, że opisując trzeci cel niefortunnie użyto sformułowania „zmniejszenia dawki szczepionki”, skoro w metodyce badań podano, że koty otrzymywały zawsze jedną dawkę szczepionki (str. 24). Rozumiem, że Autor miał na myśli zmniejszenie liczby dawek szczepionki.

Prezentowane badania własne miały charakter eksperymentalnych badań klinicznych. Przeprowadzono je na 28 kotach podzielonych na 4 grupy. Jest zrozumiałe, że w tego typu doświadczeniach liczebność grup jest limitowana względami praktycznymi. Zastosowany układ doświadczalny i dobór zwierząt był w pełni właściwy. Zwierzęta były w bardzo podobnym wieku, zadbano także, aby wyeliminować ewentualną zmienność wynikającą z warunków utrzymania zwierząt i z przynależności do określonej rasy. Z prezentowanych na wykresie 9. i 10. (str. 42 i 43) danych jasno wynika również, że do doświadczenia wybrano koty o zbliżonym poziomie swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko obu badanym wirusom. Szkoda, że Autor nie podkreślił tego ważnego faktu opisując dobór zwierząt do doświadczenia. Wydaje się także, że warto było nieco bardziej dokładnie wyjaśnić, co mieści się pod pojęciem „ujednolicona standardowa karma”. Jednocześnie prezentująca układ doświadczenia tabela 2. (str. 23) wymaga dodatkowego opisu. Można się jedynie domyślać, że znak „+” oznacza podanie odpowiedniego preparatu, a cyfra „0” brak jego podania. Podobnie tabela 3. (str. 23) jest mało zrozumiała. W tabeli warto wyjaśnić, że podany czas mierzony jest od momentu immunizacji (informacja ta jest przytoczona w treści pracy, ale powinna się także znaleźć w opisie tabeli). Jednocześnie warto się zastanowić nad innym sformułowaniem używanych w całej pracy pojęciach „czas badania” i „okres badania”. Brzmiały one bardzo podobnie i utrudniają zrozumienie metodyki pracy. Stąd wzięła się zapewne nieścisłość w opisie podawania szczepionki zawartym na str. 24. Znajduje się tu informacja, że „...podano ją w czasie badania 1 (czas 0)...”, a wydaje się, że sformułowanie to powinno brzmieć „... w czasie 0 (okres badania 1)...”.

Wybór badanej szczepionki (Nobivac Tricat Trio; Intervet) jak i immunostymulatora (Zylexis, Zoetis) wydaje się również być w pełni uzasadniony merytorycznie – zarówno podstawami teoretycznymi jak i praktycznymi względami klinicznymi. Drobnym szczegółem wynikającym z przekształceń własnościowych w firmie jest wyjaśnienie nazwy producenta preparatu Zylexis (Pfizer jak podano w pracy czy też Zoetis jak to ma miejsce obecnie). Wybrane metody oceny wpływu badanych produktów leczniczych na układ immunologiczny kotów (badania hematologiczne, badania serologiczne, badania metodą cytometrii przepływowej, badanie aktywności lizozymu, badanie poziomu haptoglobiny) wydają się być również w pełni uzasadnione. Opis metodyki badań techniką ELISA (serologicznych na str. 25 i poziomu haptoglobiny na str. 26) można uzupełnić o informacje dotyczące czytnika wykorzystanego do wykonania pomiarów.

Bardziej szczegółowych wyjaśnień wymaga natomiast metodyka zastosowanej analizy statystycznej. Opis wykorzystanych metod jest nieco zdawkowy i trudno jest ocenić, czy ich wybór był właściwy. Nie wiadomo, do testowania jakich hipotez (różnic pomiędzy jakimi parametrami i jakimi grupami) używano „testu rang Manna-Whitney’a” (bardziej właściwe nazwy testu to: test Manna-Whitneya-Wilcoxona, test U Manna-Whitneya lub test sumy rang Wilcoxona). Brak jest również informacji, dla jakich zmiennych obliczano współczynnik korelacji Spearmana.

Uzyskane wyniki należy uznać za rzetelne. Nieco uwag budzi jednak ich prezentacja. Pierwsze trzy zdania zawarte w rozdziale „Wyniki” mają charakter wniosku i w tym miejscu są raczej niepotrzebne. Opisy wykresu 1. na str. 27 („...średnia wartość leukocytów...”) oraz wykresu 2. na str. 29 („...średnia wartość limfocytów...”) wymagają korekty. W całej pracy (a szczególnie w opisie tabeli 4. na str. 28 i tabeli 5. na str. 30) warto zastąpić sformułowania „poziom leukocytów (limfocytów)” i „wartość leukocytów (limfocytów)” sformułowaniem „liczba leukocytów (limfocytów)”, tak jak to prawidłowo zrobiono w opisie tabeli 10. na str. 35 i tab. 11. na str. 37. Wykresy 1., 2., 4., 7., 8. są mało czytelne. Może warto wykresy kolumnowe zastąpić liniowymi, tak jak to zrobiono np. na wykresie 3. na str. 31.

Uzyskane wyniki zostały poddane obszernej analizie w rozdziale „Omówienie wyników”. Wydaje się jednak, że niektóre zawarte tu sformułowania mają charakter

bardzo ogólny i są albo powtórzeniem informacji przytoczonych w rozdziale „Wstęp” albo właśnie do tego rozdziału powinny być przeniesione.

Przeprowadzone badania stały się podstawą do wyciągnięcia 5 wniosków. Wydaje się, że pierwsza część wniosku drugiego, bez szkody dla wartości pracy, może być pominięta jako dość oczywista. Szczepionka Nobivac Tricat Trio ma dobrze opisaną i udokumentowaną immunogenność i właśnie na podstawie wyników wcześniejszych badań klinicznych została dopuszczona od stosowania w Polsce i innych krajach UE. Wniosek 4. jest sformułowany dość niefortunnie, co utrudnia jego zrozumienie. Myślę, że wymaga on przeredagowania. Podobnie, trudno jest jednoznacznie zrozumieć wniosek piąty. Wydaje się, że wymaga on innego sformułowania.

W przedstawionym maszynopisie znalazło się nieco błędów natury technicznej. Nie wpływają one w żadnym stopniu na rzetelność przeprowadzonych badań ani, tym bardziej, na wiarygodność uzyskanych wyników. Z obowiązku recenzenta zwracam jedynie uwagę na pewne niedociągnięcia redakcyjne (np. używanie w pracy zarówno nazwy „kaliciwirus kotów” jak i „kaliciwirus koci”, oznaczenia prawdopodobieństwa testowego zarówno jako „p” jak i „P”; oznaczanie okresów badania zarówno cyframi rzymskimi jak i arabskimi, czy też używanie skrótów myślowych np. „szczepione+Zylexis, na str. 28, „...szczepionkami inaktywowanymi+adiuwant...”, na str. 48, czy też skrótu „stosunek limfocytów TCD4 do TCD8” z pominięciem słowa „liczby” oraz „stosunek limfocytów CD4%/CD8%” z pominięciem słowa „procent”) oraz niefortunne sformułowania (np. „... do zajęcia całych układów kończących się często śmiercią”, str. 6; „rasa mieszana kotów”, str. 23; „niewielka ilość badań” na str. 47, czy też używane w wielu miejscach w pracy sformułowań: „aktywność bakteriolityczna typu lizozymu”; „stężenie przeciwciał”; „adsorbancja”). Niedociągnięcia te warto poprawić przygotowując w przyszłości publikację.

Podsumowując należy stwierdzić, że recenzowana praca doktorska podejmuje ważną tematykę. Została napisana na podstawie rzetelnie przeprowadzonych i udokumentowanych badań. Lek. wet. Oliwier Teodorowski bezspornie wykazał się wiedzą teoretyczną niezbędną do przeprowadzenia zaplanowanych badań oraz umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Na szczególne

podkreślenie zasługuje aplikacyjny charakter pracy. Dobrze się stało, że tego typu, ściśle kliniczne i o dużym znaczeniu praktycznym badania, stały się podstawą niniejszego przewodu doktorskiego. W dobie niezwykle szybkiego rozwoju nowoczesnych i bardzo wyrafinowanych metod badawczych wydaje się, że niekiedy zapominamy o klinicznych aspektach nauk weterynaryjnych.

Stwierdzam, że recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska odpowiada warunkom określonym 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. z 2003 r., nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnioskuję o dopuszczenie pana lek. wet. Oliwiera Teodorowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Jarosław Kaba