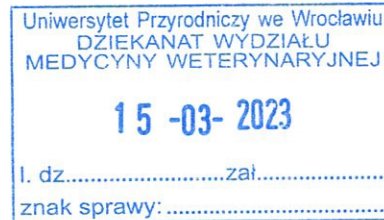


Olsztyn, 10-03-2023

Prof. dr hab. Andrzej Pomianowski
Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
W Olsztynie



Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. wet. Pauliny Lis-Lenartowicz nt.: Ocena zmian wybranych parametrów
biofizycznych skóry w przebiegu leczenia niedoczynności tarczycy u psów

Podstawą prawną recenzji jest uchwała Rady Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu podjęta 24 stycznia 2023 roku.

Dermatologia weterynaryjna należy do najbardziej rozwijających się dyscyplin klinicznych. Poszukiwanie metod, które mogłyby poszerzyć zestaw diagnostyczny dermatologa weterynaryjnego trwa nieprzerwanie. Szczególną grupą chorób są dermatozy endokrynne, które wciąż przysparzają lekarzom trudności diagnostycznych i terapeutycznych. Próby poznania złożonych mechanizmów regulujących metabolizm skóry w przebiegu procesów chorobowych są przedmiotem wielu badań zarówno w medycynie człowieka jak i weterynaryjnej.

Tym trudnym zagadnieniom wychodzi naprzeciw praca wykonana przez lek. wet. Paulinę Lis-Lenartowicz. Doktorantka podjęła badania mające na celu wykorzystanie pomiarów wybranych właściwości biofizycznych skóry u psów w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu leczenia niedoczynności tarczycy. Temat ten uważam za aktualny oraz uzasadniony dla nauki i praktyki klinicznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje 120 stron wydruku komputerowego zawierającego 9 tabel i 12 rycin oraz 83 pozycji piśmiennictwa ma klasyczny układ, na który składają się wstęp, cel pracy, materiał i metody, zestawienie i omówienie wyników, dyskusja, wnioski i wykaz piśmiennictwa. Dołączono również streszczenie pracy w języku polskim i angielskim oraz wykaz skrótów. W spisie treści dysertacji nie uwzględniono rozdziału 2 zatytułowanego „cel pracy”, który znajduje się na stronie 25 manuskryptu.

W obszernym wstępie Autorka opisuje wybrane aspekty anatomii i fizjologii gruczołu tarczowego u psów, patogenezę niedoczynności tarczycy u psów, objawy kliniczne, diagnostykę oraz leczenie tej choroby. Oddzielnie odnosi się do wykorzystania wybranych parametrów biofizycznych skóry w rozpoznawaniu chorób dermatologicznych w medycynie człowieka i weterynaryjnej. W dalszej części wstępu Doktorantka wskazuje na brak danych udokumentowanych naukowo o wpływie niedoczynności tarczycy u psów na parametry biofizyczne skóry, co wiąże się bezpośrednio z tematem podjętej pracy.

Całość wstępu jest opracowana jasno i wyczerpująco, z uwzględnieniem piśmiennictwa krajowego jak i zagranicznego. Ukazane są różnice poglądów i szereg niewyjaśnionych zagadnień, co uzasadnia podjęcie badań własnych.

Cele pracy obejmowały oznaczenie wartości wybranych parametrów biofizycznych skóry u psów zdrowych oraz ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy: przesnaskórkowej utraty wody (TEWL), uwodnienia warstwy rogowej naskórka (CORNEO), odczynu skóry (pH), natłuszczenia powierzchni skóry (SEBU), temperatury powierzchni skóry (TEMP), stężenia hemoglobiny w skórze (MEXA ERYTH), stężenia melaniny (MEXA), wiskoelastyczności oraz anizotropii skóry. Określenie najbardziej wiarygodnego obszaru powierzchni ciała do wykonywania pomiarów właściwości biofizycznych skóry w przebiegu niedoczynności tarczycy u psów. Określenie ewentualnych zmian w parametrach biofizycznych skóry przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie leczenia psów z niedoczynnością tarczycy a także korelacji pomiędzy stężeniami hormonów tarczycy (T4 i fT4) a poszczególnymi parametrami określającymi właściwości biofizyczne skóry u psów z niedoczynnością tarczycy oraz w czasie ich leczenia.

Rozdział Materiał i metody zawiera informacje dotyczące zwierząt zakwalifikowanych do badań oraz metodyki badań, które przedstawione zostały w sposób szczegółowy i zrozumiały. Przebadano 41 psów z których 25 stanowiło grupę kontrolną, a kolejne 16 grupę badaną. Do grupy badanej zakwalifikowano osobniki ze zdiagnozowaną na podstawie objawów klinicznych oraz badań laboratoryjnych niedoczynnością tarczycy. U psów z grupy kontrolnej badanie parametrów biofizycznych skóry przeprowadzono jednokrotnie, natomiast u psów z grupy badanej trzykrotnie – przed rozpoczęciem leczenia oraz 4 i 10 tygodni po jego rozpoczęciu. Obszary skóry w których dokonywano pomiarów wybrano biorąc pod uwagę najczęstszą lokalizację objawów dermatologicznych w przebiegu niedoczynności tarczycy u psów tj. doogonowe powierzchnie ud, przedpiersie oraz boki klatki piersiowej. Dodatkowo, ze względu na często występujące powikłania w przebiegu niedoczynności tarczycy w postaci

zapalenia zewnętrznych kanałów słuchowych, włączono do badania również wewnętrzne powierzchnie małżowin usznych.

U wszystkich psów wykonano badania kliniczne, dermatologiczne, badania hematologiczne, badania biochemiczne krwi, badania kardiologiczne (EKG i ECHO) oraz oznaczenia stężenia tyroksyny całkowitej (T4) oraz tyroksyny wolnej (fT4). Jednak głównym założeniem badań była ocena parametrów biofizycznych skóry. Podczas badania oceniano następujące parametry: przelnaskórkową utratę wody (ang. TEWL – *transepidermal water loss*), uwodnienie warstwy rogowej naskórka (korneometria, ang. *corneometry*), odczyn skóry (pH), natłuszczenie powierzchni skóry (sebumetria, ang. *sebumetry*), temperaturę powierzchni skóry, a także stężenie hemoglobiny w skórze, co odpowiada za stopień rumienia oraz stężenie melaniny warunkujące stopień jej pigmentacji (mexametria, ang. *mexametry*). Pomiary wyżej wymienionych parametrów biofizycznych skóry przeprowadzono przy użyciu systemu wielosondowego MPA® (Multiprobe Adapter System, Courage + Khazaka electronic GmbH, Kolonia, Niemcy) oraz dedykowanych sond – Tewametriu®TM 300 (TEWL), Corneometru® TM 825 (korneometria), pH-metru PH 850 (odczyn skóry), Sebumetru®TM 815 (sebumetria), Skin-Thermometru® ST 500 (temperatura powierzchni skóry) oraz Mexametru® MX 18 (mexametria) [Courage + Khazaka, 2022]. Do pomiaru wiskoelastyczności oraz anizotropii skóry wykorzystano urządzenie CutiScan CS100 produkcji Courage+Khazaka electronic GmbH, Kolonia, Niemcy [Courage + Khazaka, 2022a]. Wykorzystane do badań urządzenia wskazują na nowoczesność stosowanych metod instrumentalnych.

Dane zgromadzone podczas części badawczej doświadczenia zostały poddane analizie statystycznej przy pomocy języka programowania oraz środowisk R (wersja 4.2.1, Vienna, Austria) [R Core Team, 2022]. Statystyki opisowe badanych zmiennych zostały przedstawione przy pomocy średniej, odchylenia standardowego, mediany oraz kwartyła pierwszego i trzeciego (dla zmiennych ilościowych) lub przy pomocy liczebności i procentów (dla zmiennych jakościowych). Dopasowanie danych do rozkładu normalnego zostało zbadane przy pomocy testu D'agostino-Pearsona, a homogeniczność wariancji przy pomocy testu Levene'a. Za poziom istotności każdego z testów przyjęto 0,05.

W rozdziale Wyniki Doktorantka odwołując się do odpowiednich tabel i rycin przedstawia wyniki badań laboratoryjnych krwi, badania kardiologicznego, wartości parametrów biofizycznych skóry u psów zdrowych i z niedoczynnością tarczycy oraz wpływ leczenia niedoczynności tarczycy na parametry biofizyczne skóry. Uzyskane wyniki oraz ich interpretacja stanowią oryginalny i wartościowy wkład w rozwój dermatologii weterynaryjnej.

W rozdziale Dyskusja Autorka komentując uzyskane wyniki badań przeprowadza wnikliwą analizę i co warte podkreślenia czyni to w sposób krytyczny, wykazując przy tym umiejętność interpretacji i dojrzałość badacza. Porównuje wyniki badań własnych z wynikami innych autorów. Trafny wybór cytowanych pozycji świadczy o bardzo dobrym opanowaniu przez lek. wet. Paulinę Lis-Lenartowicz zagadnień związanych z oceną zmian wybranych parametrów biofizycznych skóry w przebiegu niedoczynności tarczycy u psów. Na początkowym etapie doświadczenia Doktorantka wyznaczyła wartości zakresów referencyjnych parametrów biofizycznych skóry u psów zdrowych oraz u psów ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy, co stanowi niezaprzeczalne osiągnięcie z uwagi na brak wartości odniesienia tych wskaźników w dostępnym piśmiennictwie. W doświadczeniu zbadano również wpływ długości okrywy włosowej na wartości badanych parametrów. W tym celu dokonano podziału grupy kontrolnej oraz badanej na dwie podgrupy – psy krótko- oraz długowłose. Jedynym parametrem w grupie kontrolnej w obrębie którego stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy psami krótko- i długowłosymi była temperatura powierzchni skóry – wyższa u psów długowłosych, ale tylko w jednym z badanych obszarów – na doogonowej powierzchni prawego uda ($p=0,035$). Z kolei w grupie badanej jedynymi parametrami na które miał wpływ rodzaj okrywy włosowej była temperatura skóry (wyższa u psów długowłosych na doogonowej powierzchni lewego uda, $p=0,048$) oraz zawartość hemoglobiny w skórze (wyższa u psów długowłosych na przedpiersiu, $p=0,024$).

W kolejnym etapie porównano otrzymane wartości parametrów biofizycznych skóry w grupie kontrolnej i grupie badanej. Przeznaskórkowa utrata wody była wyższa u psów z grupy kontrolnej jedynie na powierzchni prawego boku klatki piersiowej ($p=0,002$). Z kolei uwodnienie warstwy rogowej naskórka było wyższe u psów z grupy kontrolnej na wewnętrznej powierzchni małżowiny usznej prawej ($p=0,003$) i lewej ($p=0,007$). Odnotowano wyższe natłuszczenie powierzchni skóry u psów z grupy badanej na doogonowej powierzchni lewego uda ($p=0,006$). Badanie wiskoelastyczności i anizotropii skóry wykazało istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w prędkości powrotu podczas fazy odprężania (V2) której wartości były wyższe u psów z grupy badawczej dla kątów 90° ($p=0,019$), 135° ($p=0,024$), max ($p=0,033$) oraz max-min ($p=0,044$). Natomiast wartości zdolności opierania się przemieszczeniu w stosunku do powrotu do pierwotnej pozycji (V3) były istotnie statystycznie wyższe w grupie badawczej dla kątów 90° ($p=0,022$) oraz 135° ($p=0,024$).

Ostatnim etapem doświadczenia było prześledzenie zmian w wartościach badanych parametrów biofizycznych skóry pod wpływem leczenia niedoczynności tarczycy lewotyroksyną. Jedynymi parametrami w obrębie których zaobserwowano statystycznie istotne

zmiany były pH oraz temperatura powierzchni skóry. Odczyn skóry wzrósł w trakcie leczenia na powierzchni lewego boku klatki piersiowej ($p=0,027$). Z kolei temperatura powierzchni skóry była wyższa po 10 tygodniach leczenia lewotyroksyną w jednym z badanych obszarów – na wewnętrznej powierzchni prawej małżowiny usznej ($p=0,037$).

W toku całej przedstawionej dyskusji Doktorantka wykazuje wszechstronną znajomość opracowanego zagadnienia a także obiektywizm i niezbędną ostrożność, wskazując na pewne ograniczenia przeprowadzonego doświadczenia polegające na przykład na nie uwzględnieniu czynników diety i warunków utrzymania psów czy też na konieczność przeprowadzenia dalszych badań z udziałem większej liczby zwierząt. Chciałbym przy tym podkreślić trudność wykonania badań naukowych na pacjentach klinicznych, zwłaszcza o charakterze długofalowym. Doktorantka w pełni sprostала temu zadaniu, wynikającemu z założeń przedstawionej dysertacji.

Trzy wnioski kończące pracę stanowią oryginalne osiągnięcia Autorki. Zostały one sformułowane w sposób zwięzły i w pełni znajdują uzasadnienie merytoryczne w uzyskanych wynikach badań. Wynikającym z wniosków fundamentalnym osiągnięciem recenzowanej pracy jest fakt dokonania przez Autorkę kompleksowej i szczegółowej analizy możliwości diagnostycznych pomiarów właściwości biofizycznych skóry w przebiegu niedoczynności tarczycy psów.

W mej ocenie istotnym *novum* zrealizowanych badań był fakt, iż pomiary sebumetryczne, mexametrii oraz wiskoelastyczności i anizotropii nie były wcześniej wykonywane u psów.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że oceniana rozprawa została zaplanowana, wykonana i przedstawiona poprawnie. Ma dużą wartość poznawczą i aplikacyjną oraz rozszerza wiedzę dotyczącą diagnostyki dermatoz u psów.

W konkluzji stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytułach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65 poz. 595 z późn. zm.) w zw. z art. 179 ust.3 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. z późn. zm. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z dn. 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669).

W związku z powyższym przedstawiam Radzie Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu wniosek o przyjęcie rozprawy doktorskiej oraz dopuszczenie jej Autorki lek. wet. Pauliny Lis-Lenartowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Andrzej Pomianowski