

dr hab. Marek Fol, prof. UŁ
Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Konrad
pt. „Ocena stylu życia oraz stanu odżywienia osób z zespołem przerostu bakteryjnego jelita cienkiego”
sporządzona dla Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska ma formę monografii poświęconej prezentacji i omówieniu wyników prac nad związkiem między stylem życia i nawykami żywieniowymi a objawami zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO, ang. Small Intestinal Bacterial Overgrowth).

W szesnastostronicowym wstępie pracy Doktorantka zamieściła najistotniejsze informacje związane z zespołem SIBO, m.in. przyczyny rozwoju, objawy, metody diagnostyczne, sposoby terapii, w tym zastosowanie suplementacji z udziałem probiotyków i modyfikacji codziennej diety. Autorka zwraca uwagę na podstawowe funkcje jakie pełnią jelita i chociaż nie poświęca tym funkcjom osobnego podrozdziału, to stanowią one punkt odniesienia dla omawianego zagadnienia. A jelita to zdecydowanie niezwykle interesujący narząd, najdłuższy w naszym organizmie, liczący ok. 6-8 m, przy czym na jelito cienkie przypada aż 5-6 m. I chociaż średnica jelit nie jest imponująca, wynosi 2,5-3 cm, to już ich powierzchnia robi wrażenie i wynosi 200-250 m², co odpowiada powierzchni kortu tenisowego, odpowiednio do gry pojedynczej lub podwójnej. Tę olbrzymią powierzchnię jelita zawdzięczają obecności kosmków i mikrokosmków, które znacznie zwiększają powierzchnię wchłaniania ostatecznych produktów trawienia, które to wchłanianie zachodzi głównie w jelicie krętym. W sposób zrozumiały najwięcej uwagi poświęcone zostało funkcjom trawiennym jelit (za co odpowiadają m. in. amino- i karboksypeptydazy trawiące białka, diastaza, maltaza, laktaza trawiące węglowodany czy lipaza trawiąca tłuszcze) i wchłanianiu produktów końcowego rozkładu składników pokarmowych. Doktorantka wspomina również o skurczach perystaltycznych jelit (w pracy określone jako czynności motoryczne, str. 4), które rozpoczynają się w dwunastnicy i przesuwiają w postaci fali aż do odbytnicy, i dzięki którym sprawnie zachodzi przesuwanie treści pokarmowej do kolejnych odcinków układu pokarmowego, a ponadto, jak wspomniano w pracy, „nadmiar bakterii jest wydalany z kałem” (str. 4). To co dzieje się w jelitach wpływa pośrednio na wiele procesów w organizmie, w tym na proces krwiotwórczy, a to dzięki temu, że jelita umożliwiają wchłanianie witaminy B12, o której wspomniała również Doktorantka pisząc, że przerost flory bakteryjnej może powodować nadmierne „zużywanie” wspomnianej witaminy i prowadzić do niedokrwistości megaloblastycznej (str. 6), w domyśle jedynie sugerując udział witaminy B12 w procesie krwiotworzenia, a dokładniej jej udział w produkcji krwinek czerwonych, co wykazali Whipple, Minot

i Murphy już w latach 20. i 30. ubiegłego wieku (Nagroda Nobla 1934 r.). We wstępie bardzo oszczędnie nawiązano do jeszcze jednej, niezmiernie ważnej funkcji jelit, a mianowicie ich współudziału w budowaniu odporności. Dochodzi do tego za pośrednictwem m. in. grudek chłonnych, znajdujących się na błonie śluzowej, jak i za pośrednictwem naturalnej mikrobioty jelitowej wchodzącej w interakcje z komórkami odpornościowymi, jak i enterocytami partycypującymi w przebiegu procesów odpornościowych, czy to poprzez uwalniane cytokiny, czy też poprzez ekspresję określonych receptorów. Doktorantka wśród przyczyn rozwoju SIBO wymienia również zabiegi chirurgiczne, w tym usunięcie zastawki krętniczno-kątnicznej (str. 4) nie wspominając jednak, że prawidłowo działająca zastawka jest gwarantem tego, iż jelito cienkie jest niemal wolne od bakterii, podczas gdy niezwykle złożony mikrobiom jelitowy zasiedla głównie jelito grube. Czy Doktorantka mogłaby w nieco bardziej szczegółowy sposób odnieść się do roli zastawki krętniczno-kątnicznej w kontekście kolonizacji jelit przez mikroorganizmy?

Odnosząc się do metod diagnostycznych Doktorantka, słusznie, najwięcej uwagi poświęciła nieinwazyjnym badaniom oddechowym. Testy z użyciem laktulozy (LBT, ang. Lactulose Breath Test) lub glukozy (GBT, ang. Glucose Breath Test) zostały opisane wystarczająco obszernie. Jednakże, przy opisie testu GBT, w sposób mało precyzyjny stwierdzono, że wchłanianie glukozy zachodzi „w bliższej części jelita cienkiego” (str. 10). Czy Doktorantka mogłaby odnieść się do tego stwierdzenia? Pełniejsze zrozumienie przez czytelnika koncepcji testu GBT ułatwiłoby umieszczenie informacji, że glukoza jest transportowana (głównie z udziałem białek SGLT) do wnętrza enterocytów w jelicie cienkim i właściwie nie dociera do jelita grubego, podstawowego siedliska mikrobioty jelitowej. Dopiero w sytuacji, kiedy kolonizacji ulega również jelito cienkie, wówczas dochodzi do fermentacji bakteryjnej substratu i powstawania produktów, które mogą podlegać detekcji. Pewne wątpliwości budzi użycie terminu „niestrawny” (ta sama strona) w odniesieniu do laktulozy. Czy właściwszym określeniem nie byłoby użycie frazy „nie ulegający trawieniu”? Dobrze byłoby również wyjaśnić, że dwa piki wodoru obserwowane w teście LBT, a o których Doktorantka wspomina na stronie 11, są pochodną tego, iż enterocyty nie posiadają transporterów laktulozy i ten syntetyczny dwucukier złożony z fruktozy i galaktozy, pozostaje w świetle jelita cienkiego, w którym, jeśli są w nim obecne bakterie, podlega fermentacji, tak jak dzieje się to również w jelicie grubym, do światła którego laktuloza również się dostaje, zatem w SIBO jeden pik jest odzwierciedleniem fermentacji zachodzącej w jelicie cienkim, a drugi – tej w jelicie grubym. Wspomina się o tym dopiero w „Dyskusji” (str. 62). Nieco niefortunnym sformułowaniem jest, że wodór i metan, będące produktami procesu bakteryjnej fermentacji, „wydalane są drogą układu oddechowego”, proponowałbym określenie – obecne są w wydychanym powietrzu. Kontrowersyjną kwestią wydaje się podawanie we wstępie pracy nazw producentów aparatury służącej określeniu poziomu stężenia określonych produktów rozkładu wspomnianych cukrów. Przy okazji, w odniesieniu do aparatury właściwszym określeniem jest specjalistyczna aparatura niż użyte w pracy „wyspecjalizowana aparatura” (str. 10). Skrótem myślowym wydaje się również stwierdzenie, że fałszywie dodatnie wyniki badań bakteriologicznych w diagnostyce SIBO mogą się zdarzyć „jeśli u pacjenta występują zanieczyszczenia florą jamy ustnej, przełyku i żołądka” (str. 8). Co dokładnie Doktorantka miała na myśli? W jaki sposób do takiego zanieczyszczenia dochodzi? Czy chodzi o to, że podczas badania drobnoustroje mogą zostać przeniesione na powierzchnię gastrokopu? Proszę również sprecyzować, czy w rozpoznaniu SIBO bierze się pod uwagę całkowitą liczbę bakterii przypadającą na 1 ml aspiratu, czy też liczbę CFU uzyskaną po wysianiu aspiratu na podłoża do wzrostu mikroorganizmów tlenowych i beztlenowych i po przeliczeniu na 1 ml płynu pobranego w trakcie badania?

Doktorantka słusznie zwraca uwagę czytelnika na terapię z wykorzystaniem rifaksyminy. Mechanizm działania tego antybiotyku polega na jego nieodwracalnym wiązaniu z podjednostką β DNA-zależnej polimerazy RNA i wskutek tego hamowaniu syntezy bakteryjnego RNA oraz białek. W USA średni koszt terapii z użyciem tego antybiotyku szacowany jest na 1500 USD, a terapia trwa 2-3 tygodnie, niestety nie zawsze daje trwały efekt. Może dochodzić do ponownej kolonizacji jelita cienkiego i wówczas niekiedy postuluje się powtórzenie antybiotykoterapii, co nie zawsze jest powszechnie akceptowanym i rekomendowanym rozwiązaniem. Czy Doktorantka posiada informacje na temat tego jak często rifaksymina stosowana jest w Polsce w leczeniu SIBO oraz jak wygląda sytuacja, jeśli chodzi o lekooporność drobnoustrojów względem tego antybiotyku?

Cel badań (str. 20) został jasno sformułowany i wyrażony w postaci trzech zadań, których wspólnym mianownikiem było zidentyfikowanie potencjalnych zależności między stylem życia i sposobem odżywiania się a rozwojem zespołu SIBO, z uwzględnieniem obrazu klinicznego i nasilenia objawów. Sposób sformułowania celu, zamieszczony w rozdziale 2., znajduje swoje odzwierciedlenie w wynikach i sposobie ich prezentacji. Stąd, w opinii recenzenta, podobna semantyka wskazana byłaby w tytule monografii.

Doktorantka, w dwóch rozdziałach zatytułowanych: „Materiał” i „Metody badań” (str. 21-26), opisuje w sposób dość szczegółowy najistotniejsze elementy z zakresu metodyki badań. Pewną niezręcznością wydaje się rozpoczęcie rozdziału „Materiał” od stwierdzenia: „Badania przeprowadzono w grupie 110 osób...” bowiem niejako uprzedmiatawia to uczestników badań. Grupy badawcze zostały prawidłowo ustalone i według jasnych kryteriów: grupa I – kontrolna (bez żadnych dolegliwości ze strony układu pokarmowego), grupa II – SIBO-D (z biegunką jako objawem dominującym) i grupa III – SIBO-C (z zaparciem jako objawem dominującym). Nie zamieszczono informacji czy osoby te znajdowały się pod opieką specjalistycznej poradni oraz czy zostały poinformowane o charakterze badań i wyraziły zgodę na udział w badaniu naukowym. Załączona do pracy doktorskiej kserokopia uchwały Komisji Bioetycznej (numer RNN/11/17/KE) z dnia 17 stycznia 2017 roku pozwala domniemywać, że takie wymogi formalne zostały dopełnione. SIBO diagnozowano na podstawie testu LBT przyjmując za wynik pozytywny wzrost stężenia wodoru w wydychanym powietrzu o 20 ppm, nie podano natomiast od jakiej wartości wyjściowej ten wzrost był liczony. Czym umotywowano decyzję o wyborze właśnie testu LBT, a nie GBT? Czy dlatego, że jak Doktorantka wspomina, „część badaczy poddaje w wątpliwość jego czułość i swoistość” (str. 11)? W pracy zamieszczono wzór ankiety, na podstawie której, po wypełnieniu przez uczestnika badania, dokonywano oceny jego stanu zdrowia pod kątem dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Czy zamieszczona w pracy ankieta jest tą, o której wspomina się na stronie 22 pod nazwą Sating Scale of the Gastrointestinal Symptoms (GSRs)? Jak wygląda w związku z tym 10-stopniowa wizualna analogowa skala, opisana skrótem VAS (w jej przypadku nie zamieszczono pełnej nazwy anglojęzycznej - Visual Analogue Scale)? Oczywiście można to sobie wyobrazić, ale dla poprawności opisu metodycznego powinno znaleźć się wyjaśnienie, że pozwala ona pacjentowi sprecyzować poziom intensywności badanego parametru w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak odczuwania danego parametru a 10 - maksymalne jego nasilenie. Wzór takiej skali byłby szczególnie interesujący w odniesieniu do oceny stanu psychicznego pacjenta. Oceniając aktywność fizyczną wyróżniono trzy stopnie: mała aktywność, duża aktywność i systematyczny wysiłek fizyczny, przy czym jedynie względem trzeciego stopnia podano, jak jest on rozumiany. Bardziej precyzyjnych kryteriów zabrakło odnośnie dwóch pierwszych stopni.

Wyniki badań zaprezentowano na 36 stronach rozdziału 5. Składa się na niego 29 rycin i 15 tabel opatrzonych lapidarnymi tekstowymi komentarzami. Zostały one ułożone w logiczną całość i w sposób kompleksowy prezentują zebrane dane. Część tabel i rycin wydają się być sparowane, tzn. pewien wycinek danych zawartych w tabeli został też zobrazowany na wykresie. Z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku Ryciny 1. i Tabeli 1., aż po Rycinę 7. i odpowiadającą jej tabelę. Ryciny 1-7 charakteryzują, w postaci wykresów słupkowych (?), poszczególne grupy badawcze, tj. kontrolną, SIBO-D i SIBO-C, odpowiednio, pod kątem wieku, wskaźnika WHR, wskaźnika BMI, zawartości tłuszczu, wody, wskaźnika FFMI i wreszcie wyniku testu LBT. Parametry te w sposób skondensowany opisują poszczególne grupy badawcze. Doktorantka przeprowadziła analizę statystyczną zebranych wyników pomiarowych. Na wszystkich wykresach nie zostały zobrazowane parametry statystyczne tj. mediana, odchylenie statystyczne itd., zestawione w tabelach przypisanych do każdego wykresu. Prosiłbym Doktorantkę o wyjaśnienie, dlaczego dokonano takiego sparowania wyników? Co dokładnie przedstawiają słupki obecne na wykresach? Jeśli są to wartości minimalne i maksymalne poszczególnych parametrów to nie korespondują one z wartościami obecnymi w tabelach, np. Rycina 1. obrazująca wiek (lata) uczestników badania; słupek dla grupy SIBO-K mieści się w przedziale 31-57, podczas gdy wartości tabelaryczne dla tej grupy to odpowiednio 22-62. W tabelach parametrów statystycznych nie zostały wyjaśnione skróty, takie jak: min, max, Me, SD, v(%). W tabeli uwzględniającej obliczone parametry statystyczne zamiast χ^2 powinno być χ^2 lub chi-kwadrat.

W opinii Recenzenta, przydatnym byłoby wyjaśnienie, dlaczego do charakterystyki badanych grup zastosowano trzy różne wskaźniki: BMI, WHR, FFMI (w przeciwieństwie do innych skrótów zastosowanych w pracy, tych nie rozwinięto w wersji anglojęzycznej). Wskaźnik BMI (ang. Body Mass Index) poprzez proste zestawienie masy ciała ze wzrostem nie uwzględnia w jakim stopniu masę ciała tworzy tkanka mięśniowa i tłuszczowa oraz w jaki sposób ta ostatnia jest rozmieszczona. Czynniki te uwzględnia właśnie wskaźnik WHR (ang. Waist-Hip Ratio), czyli wskaźnik obwodu talii do obwodu bioder. I wreszcie wskaźnik FFMI (ang. Fat-Free Mass Index), czyli wskaźnik masy beztłuszczowej pozwalający określić niską masę mięśniową. Ponieważ do poszczególnych grup badawczych wchodziły osoby w wieku od 21 do 63 lat to czy przy wyliczaniu wskaźnika FFMI rozpatrywano możliwość uwzględnienia osobnej wartości granicznej dla osób starszych i wyliczenia punktów odcięcia osobno u osób wieku podeszłym by rozpoznać niską masę mięśniową? Powyżej jakiej wartości FFMI wyrażonej w kg/m^2 nie stwierdzano niedoboru masy beztłuszczowej? Odnotować należy pewne nieścisłości; otóż grupa kontrolna nie ma ujednoczonego nazewnictwa, Doktorantka używa w odniesieniu do tej grupy zarówno określenia Grupa K, jak i SIBO-K, a niekiedy również słowa „zdrowi”. Co więcej, w opisie rycin pojawia się określenie grupa kontrolna (K), a na samej rycinie umieszczono podpis SIBO-K. W części wynikowej Autorka posługuje się skrótem LHBT dla opisanego wodoroowego testu oddechowego z użyciem laktulozy, podczas gdy we wcześniejszych częściach pracy widnieje skrót LBT. W „Dyskusji” nadal obowiązuje skrót LHBT. W ocenie Recenzenta, w przypadku Tabeli 1. i Tabeli 1a. wszystkie dane można było skondensować i umieścić w jednej z nich. Być może dzięki temu udałoby się, po pierwsze – uniknąć powtarzania wyników, po drugie – zapobiec nieścisłości w postaci wymiennego przypisania średniej wieku dla danej grupy badawczej, i tak – w Tabeli 1. średnia wieku dla grupy SIBO-D wynosi 43,3, podczas gdy w Tabeli 1a. tej samej grupie przypisano wartość 44,2 i dalej – średnia wieku w grupie SIBO-C to 44,2 (Tabela 1.) lub 43,3 (Tabela 1a.), i po trzecie – formułowania dwóch nieco odmiennych wniosków: „Nie stwierdzono różnic statystycznych w ocenie wieku badanych między poszczególnymi grupami” (Tabela 1.) oraz „Jak widać, w grupie SIBO-C średnia wieku była nieznacznie większa niż w grupach SIBO-D” (dlaczego w grupach, a nie w grupie?);

Tabela 1a). Które zatem wartości są właściwe dla danej grupy? Wskazana byłaby również nieco większa staranność przy składaniu tekstu bowiem Rycina 8. obrazująca zależność między wynikami wodorowego testu oddechowego a uciążliwością zaburzeń wypróżniania u osób z dominującą biegunką została zdublowana, podczas gdy Rycina 17. mająca zilustrować zależność między wynikiem wodorowego testu oddechowego a stanem łaknienia u pacjentów z dominującym zaparciem pozostała pusta. Nie zostały naniesione punkty doświadczalne potwierdzające stwierdzenie Doktorantki: „Nie stwierdzono statystycznej zależności między nasileniem przerostu bakteryjnego jelita cienkiego a stanem łaknienia ($p=0,824$, ryc.17, tab. 9)”. Rycina 8. przedstawiająca zależność między wynikiem wodorowego testu oddechowego a uciążliwością zaburzeń wypróżniania u osób z dominującą biegunką przypomina bardziej rozrzut statystyczny, a nie liniową zależność korelacyjną. Być może należy zastanowić się nad zwiększeniem liczebności analizowanej populacji lub zastosować inną funkcję matematyczną do aproksymowania zestawionych punktów doświadczalnych.

Zamieszczone pod Ryciną 18. stwierdzenie: „Stwierdzono ujemnie statystyczną zależność między nasileniem przerostu bakteryjnego jelita cienkiego a obniżeniem nastroju ($p=0,0202$, ryc.18, tab. 9)” nie jest precyzyjne. Przedstawiona korelacja na bardzo słabym poziomie aproksymacji ($R^2=0.19$) opisuje liniową malejącą zależność nastroju psychicznego w funkcji wyniku wodorowego testu oddechowego. Oznacza to, że wraz ze wzrostem wyniku wodorowego testu oddechowego obniża się nastrój pacjenta.

Podjęta próba wyznaczeni korelacji wyniku wodorowego testu oddechowego w funkcji wskaźnika WHR u pacjentów z dominującym zaparciem (Ryc. 25.), na podstawie wartości współczynnika determinacji $R^2 = 0.07$ wskazuje, że mamy tu do czynienia raczej z rozrzutem statystycznym niż z zależnością w postaci korelacji funkcji liniowej. Być może należy zastanowić się nad zastosowaniem innej funkcji matematycznej do aproksymowania zestawionych punktów doświadczalnych.

Na Rycinie 26. przedstawiona korelacja zależności między wynikiem wodorowego testu oddechowego a wskaźnikiem BMI u pacjentów z dominującym zaparciem jest na bardzo słabym poziomie statystycznym, o czym świadczy wartość współczynnika determinacji $R^2 = 0.2$. Sformułowanie: „Stwierdzono statystycznie dodatnią zależność między nasileniem przerostu bakteryjnego jelita cienkiego a wzrostem wskaźnika BMI ($p=0,001$, ryc. 26, tab. 9)” nie jest poprawne, powinno się unikać zwrotu „dodatnia zależność”. Proponuję następujące sformułowanie: przedstawiona korelacja ($R^2 = 0.2$) opisuje liniową rosnącą wartość wskaźnika BMI w funkcji wyniku wodorowego testu oddechowego co należy interpretować, że wraz ze wzrostem wyniku wodorowego testu oddechowego obserwowany jest wzrost wartości wskaźnika BMI.

W tekście używany jest symbol współczynnika determinacji r^2 a na graficznych zależnościach matematycznych R^2 . Poprawne jest stosowanie symbolu współczynnika determinacji R^2 . Dodatkowo, na Rycinie 15. wartość tego współczynnika wyrażono w zapisie 8E-06.

Dziewięciostronicowa dyskusja (str. 62-70) została napisana bardzo starannie. Doktorantka w sposób szczegółowy odnosi się do wyników uzyskanych przez inne zespoły badawcze przytaczając liczne pozycje literaturowe. Podejmuje próbę wytłumaczenia niekiedy sprzecznych obserwacji odnoszących się do zależności między określonymi kryteriami a obserwowanymi dolegliwościami ze strony układu pokarmowego, w tym rozwojem SIBO. Szczególnie dużo uwagi poświęcone zostało roli serotoniny i tryptofanu będącego źródłem tego neuroprzekaźnika, a także ich oddziaływaniu na stan psychoemocjonalny pacjentów. Doktorantka stwierdza, że brak różnic w wynikach wodorowego testu oddechowego między badanymi grupami wskazuje na znaczenie nie tylko zmian ilościowych, ale i jakościowych w składzie mikrobioty jelitowej (str. 64). Jakie przestanki przemawiają

za tym i czy rozważano podjęcie badań w kierunku ustalenia ilości i składu mikrobioty u pacjentów z SIBO? Na zakończenie dyskusji Autorka przechodzi do najważniejszych ustaleń, o których pisze, że do ich sformułowania posłużyły „korzystne wyniki badań”. Co należy przez to rozumieć?

Obszerna lista piśmiennictwa obejmująca aż 236 pozycji świadczy o bardzo dobrej znajomości analizowanej tematyki badawczej przez Doktorantkę. Niemal 33% pozycji literaturowych pochodzi z ostatnich 5 lat, a aż 11% ukazało się nie później niż 3 lata temu. Doktorantka zapoznała się zatem z najnowszą wiedzą dotyczącą szeroko rozumianych zaburzeń ze strony układu pokarmowego, co z pewnością przyczyniło się do sprawnego i przemyślanego zaprojektowania zadań badawczych, wykonanie których dostarczyło wyników, na podstawie których sformułowano wnioski końcowe (str. 71). Zostały one przedstawione w siedmiu punktach. W lapidarny sposób ujmują najistotniejsze spostrzeżenia będące efektem analizy danych, m.in. wskazują, że szczególnie spożywanie produktów bogatych w tryptofan lub fenyloalaninę może oddziaływać na obraz kliniczny SIBO. Kwestię dyskusyjną natomiast może stanowić to, czy wniosek 1. („Przerost bakteryjny jelita cienkiego może być przyczyną zarówno przewlekłej biegunki (SIBO – D) jak i zaparc (SIBO – C)”) powinien znaleźć się na tej liście bowiem już we „Wstępie” jest mowa o tym, iż SIBO manifestuje się różnymi dolegliwościami, obejmującymi również biegunki i zaparcia. Prosiłbym również o doprecyzowanie, które z uzyskanych wyników skłoniły Doktorantkę do wyciągnięcia wniosku, iż „Różnicowanie postaci klinicznych SIBO zależy raczej od zmian jakościowych niż ilościowych mikrobioty jelitowej”. Tematyka pracy doktorskiej jest niezwykle złożona i jak sama Autorka przyznaje, często trudno jest ustalić co jest następstwem, a co przyczyną obserwowanych dolegliwości i zjawisk. Często również w materii będącej obiektem zainteresowania Doktorantki, mamy do czynienia z wieloma rozbieżnymi opiniami. Stąd prosiłbym Doktorantkę o wskazanie, w jaki sposób poczynione przez Nią ustalenia doprecyzowują bądź poszerzają wcześniejsze obserwacje w omawianym zakresie.

Inne uwagi:

Praca pod względem edytorsko-redakcyjnym generalnie została przygotowana starannie, chociaż dla rzetelności recenzenckiej należy odnotować:

- ÷ brak ujednoczenia zapisu rozwinięć skrótów anglojęzycznych: niekiedy poprzedzone są skrótem „ang.”, a niekiedy nie, poszczególne człony nazw pełnych pisane są wielką literą, w innych miejscach małą literą, niekiedy zapisywane są z użyciem zwyczajnej czcionki, a niekiedy pisane kursywą;
- ÷ powszechnie przyjętym sposobem zapisu łacińskich nazw drobnoustrojów jest stosowanie kursywy, czego w kilku miejscach pracy zabrakło (np. str. 8, 9, 13, 62, 70);
- ÷ nazwy: oligo-, di- i monosacharydy zapisuje się małą literą (str. 14);
- ÷ drobne niedociągnięcia interpunkcyjne i niekiedy brak kropki po skrócie słowa „współpracownicy” i „między innymi”;
- ÷ na str. 8 zamieszczono informację, iż w drugiej połowie XIX wieku okazało się, iż wiele chorób ma pochodzenie bakteryjne, po czym, dwa wersy niżej znalazło się stwierdzenie, że (w domyśle) pierwsze testy oddechowe związane z pomiarem wodoru zaczęto stosować „w latach 70-tych”, nie podając o jaki wiek chodzi; sprawa wydaje się oczywista, ale dla porządku powinno znaleźć się uzupełnienie, że mowa jest o latach 70. XX wieku;
- ÷ sformułowanie „zakażenie patogennymi organizmami” (str. 62) należałoby zastąpić następującym: „zakażenie patogenami różnego pochodzenia/o różnym pochodzeniu”;

÷ trzy pozycje w spisie piśmiennictwa (101, 164 i 236) wymagają uzupełnienia danych bibliograficznych.

Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska została przygotowana w sposób prawidłowy. Jej struktura jest typowa dla opracowań monograficznych. Dobór metod badawczych nie budzi zastrzeżeń i jest adekwatny do postawionych celów. Dane poddano analizie statystycznej. Wyniki ułożono w spójną i logiczną całość, a na ich podstawie sformułowano prawidłowe wnioski.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone 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. nr 65, poz. 595 z późn. zm.).



Marek Fol