

POSUDEK OPONENTA DIZERTAČNÍ PRÁCE

Uchazeč	MUDr. Lenka Čábalová
Habilitační práce	Pevné anorganické nano a mikročástice nosní sliznice: jejich role v chronické rinosinuitidě
Oponent	Doc. MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.
Pracoviště opONENTA, instituce	Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny a LF MU v Brně
	V Brně, dne: 18.9.2022

MUDr. Lenka Čábalová dizertační práci „Pevné anorganické nano a mikročástice nosní sliznice: jejich role v chronické rinosinuitidě“.

Rozsah a formální úroveň dizertační práce. Strukturace práce je standardní, obsahuje úvod, formulaci hypotéz a teoretickou část v rozsahu 23 stran, 29 stran bylo věnováno popisu průběhu studie a jejích výsledků, 8 stran bylo věnováno diskusi a interpretaci výsledků a 4 strany závěrečnému resumé v českém a anglickém jazyce. Zbytek předloženého materiálu zahrnoval seznam 126 citací, technické informace a informace o publikační činnosti autorky. Téma předložené práce shledávám aktuálním a v odborné literatuře málo prezentovaným. Práci lze ocenit především pro její originalitu a rovněž i interdisciplinární spolupráci, která pravděpodobně byla i nákladná a časově velmi náročná a vyžadovala množství nejen vědeckého zápalu ale i organizačního talentu. Významná je rovněž i publikační činnost autorky, kterou hodnotím jako bohatou a na naše poměry chirurgického oboru nadprůměrnou.

Hodnocení obsahu dizertační práce. Úvodní stat' teoretické části je rozdělena do kapitol zprvu definujících nano a mikročástice, jejich environmentální výskyt a biologický impakt. Další část teoretického úvodu zabývající se Ramanovou spektroskopií/mikrospektroskopií je velmi přínosná, neboť se jedná o poměrně novou a v našem oborovém výzkumu málo využívanou metodu (pozn. u převzatých obrázků, v tomto případě pravděpodobně

z wikipedie, je nutno označit zdroj, přestože obrázek je licencován k obecnému použití). Následující části úvodu popisující elektronovou mikroskopii a anatomii, fyziologii a patofyziologii při chronické rinosinusitidě působí spíše redundantně a doporučoval bych vyšší věcnost a stručnost. **Pracovní hypotéza** je v práci formulována do čtyř tezí, které jsou logické a nejsou nijak spekulativní. Metodika k prokázání těchto tezí je volena zcela adekvátně a zcela odpovídá požadavkům kladeným na úspěšného studenta doktorského studijního programu. **Formulace vstupních kritérií a kritérií exkluze.** V inkluzních kritériích se odráží praktická potřeba získání sliznice dolní skořepy. Jejich definice má tedy hlavně etický rozměr. Exkluzní kritéria vzhledem k validitě výsledků prakticky nebyla formulována. Obvyklé je, aby se ze studie vyloučili ti pacienti, u kterých by vzhledem k přítomnosti dalších přídatných faktorů mohlo dojít ke zkreslení výsledků studie (například existence radioterapie v oblasti hlavy a krku, chemoterapie v anamnéze, obvyklá je absence závažných infekčních chorob, absence autoimunitních onemocnění, stavů po transplantaci s imunosupresí apod.). U pacientů s rinosinusitidou by bylo rovněž vhodné definovat vstup do studie na základě etiopatogeneze rinosinusitidy, aby byl získán homogennější soubor, u něhož lze předpokládat menší statistickou variabilitu sledovaných veličin. Lze však pochopit, že takové restriktce by znamenaly významné zpomalení náboru pacientů a tudíž by mohly být významnou překážkou realizace práce. Samotnou **metodiku analýzy** jednotlivých vzorků z hlediska histopatologického obrazu i Ramanovy spektroskopie lze naopak vyzdvihnout jako velmi precizní. Jako adekvátní je rovněž třeba hodnotit zvolenou statistickou analýzu, která předběžně zpracovává data prostřednictvím multidimenzionální explorativní statistické metody (MCA) a následně precizuje zjištěné informace prostřednictvím konvenčnějších statistických analytických metod srovnání dvou proměnných. Prezentace výsledků je v disertační práci realizována prostřednictvím tabulek s mnoha zkratkami, které jsou poměrně nepřehledné, ale to lze v důsledku mnoha proměnných pochopit. V tabulce 3.4 je potom chybně označen v legendě histopatologický grading rhinosinusitidy (2 místo 3 pro označení nejvyššího gradingu zánětlivých změn). Podstatnější výtku mám k multidimenzionálnímu vektorovému grafu 3.16 prezentujícímu výsledky MCA, kdy zcela chybí popis významu jednotlivých vektorů a jejich interpretační význam. Tuto nesrovnalost by měla studentka objasnit ve své přednášce a odpovědět na položené otázky. Krom zmíněných výtek je prezentace výsledků kvalitní a srozumitelná. **Diskuse a interpretace výsledků** je provedena optikou navržených hypotéz, které byly v experimentu prokázány. Studentka se nepouští do odvážnějších interpretací výsledků a vysvětlení jejich nesouladu s publikovanými pracemi,

spíše se soustředí na technické a časové aspekty analýzy, které se v praxi ukázaly být největší brzdou rozsáhlejšího výzkumu. Výsledky práce tak lze sumarizovat jako analýzu použitelnosti metody Ramanovy spektroskopie k dalšímu výzkumu.

Souhrn

Studentka prokázala dostatečnou schopnost formulovat vědeckou hypotézu, adekvátně navrhnout metody k jejímu prokázání, sestavit protokol studie a ten pak prospektivně realizovat. Práci lze vyzdvihnout zejména z hlediska preciznosti metodiky a náročnosti vyžadující značné prostředky, osobní nasazení i organizační talent. Publikační výstupy v souvislosti s tématem práce hodnotím jako nadprůměrné až vysoce nadprůměrné.

Prezentace výsledků je s výhradou předchozí kritiky adekvátní, závěry jsou logické a uměřené a odpovídají dosaženým výsledkům. Ačkoli nebylo dosaženo žádného nového poznatku, který by bylo možné zobecnit, práce svojí kvalitou rozhodně zcela splňuje nároky na úspěšné doktorské studium, proto doporučuji práci k obhajobě. Kritické připomínky nejsou zásadního charakteru a studentka necht' je vnímá jako další inspiraci pro budoucí vědeckou práci, kterou si s ohledem na její bohatou publikační činnost dovolím předpovědět.

Otázky oponenta

1) Objasněte interpretaci výsledků MCA, dle prezentovaného grafu a vysvětlete výběr statistické metody pro multidimenzionální explorativní statistiku a její výhody proti jiným metodám ?

2) Jaké jsou interakce imunitního systému s nanočásticemi v závislosti na jejich chemickém složení a do jaké míry jsou poznatky z environmentální zátěže nanočásticemi v pneumologii přenositelné do oblasti nosu a PND při hodnocení vlivu nanočástic na patogenезi CRS?

Závěr

Dizertační práce MUDr. Lenky Čábalové splňuje podmínky standardně kladené na úspěšné ukončení doktorského studijního programu dle § 47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb. a přes výše uvedené připomínky doporučuji dizertační práci k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělení akademického titulu Ph.D.

otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
1

doc. MUDr. B. Gál, Ph.D.
36315

Doc. MUDr. Břetislav Gál, PhD.

Přednosta Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

FN u sv. Anny a Lékařská fakulta MU v Brně

Pekařská 53, 656 91, Brno



**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku**

prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.
přednosta
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové 5

**Posudek doktorské dizertační práce:
Pevné anorganické nano- a mikročástice a nosní sliznice:
jejich role v chronické rhinosinuitidě
MUDr. Lenka Čábalová**

Dizertační práce dr. Čábalové je přehledně členěna na část teoretickou a praktickou. Jsou stanoveny cíle práce, jasné a konkrétní hypotézy, na které je zřetelně zodpovězeno v diskusi práce.

V teoretickém úvodu jsou popsány pevné anorganické částice a možnosti jejich detekce, a dále problematika chronické rhinosinuitidy. Jsou uvedeny recentní znalosti stran studované problematiky.

Cíle předkládané studie jsou tři: ověřit přítomnost, složení anorganických částic v nosní sliznici, srovnat jejich přítomnost v nosní sliznici u pacientů s chronickou rhinosinuitidou a kontrolní skupinou, dále provést jejich srovnání ve sliznici a hlenu. Dále byly stanoveny čtyři hypotézy.

Jsou jasné popsány materiál, metodika a výsledky. Diskuse je přehledná a vyvážená stran hodnocení vlastních výsledků a literatury. Závěry jsou jasné a srozumitelné.

Pozitiva práce:

- Téma práce je aktuální
- Dizertační práce splnila stanovené cíle
- Velmi kvalitní experimentální práce s novými vědeckými poznatky a publikačními výstupy s IF
- Velmi dobrý vědecký a český jazyk
- Přehledné řazení textu
- Nové poznatky: v problematice chronické rhinosinuitidy

Negativa práce:

- Drobné, nevýznamné překlepy, např. str. 37 koronární – koronální

Dotazy:

1. Jaká je cena jednotlivých experimentálních metod, které byly využity ve studii?
2. Které zjištěné skutečnosti lze využít v běžné klinické praxi?

Závěr: Práce MUDr. Lenky Čábalové splňuje požadavky na dizertační práci podle paragrafu 47 VŠ zákona 111/98 Sb. doporučuji k obhajobě.

18.9.2022

Lékařská fakulta v Hradci Králové
Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208
-226-

prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.