



Klinika Pediatrii i Gastroenterologii

III Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-093 Lublin, ul. Prof. A.Gębali 6

 (081) 71 85 420

(081) 74 31 353

e-mail: elzbieta.packozuchowska@umlub.pl

Recenzja dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej p.t.

„Oddziaływanie colostrum bovinum na wybrane parametry zdrowotne człowieka,
ze szczególnym uwzględnieniem homeostazy bariery jelitowej”

dr n. med. Macieja Hałasy, aktualnie starszego wykładowcy w Zakładzie Żywienia
Człowieka i Metabolomiki Pomorskiego Uniwersytetu

Medycznego w Szczecinie.

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

wpłynęło dnia 19.07.2021

044-2-P-351/07/21

Dr n. med. Maciej Hałasa jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (obecnie Pomorski Uniwersytet Medyczny). Dyplom lekarza uzyskał w 1985 roku.

W 1997 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Analiza apoptozy i proliferacji w procesie dojrzewania limfocytów krwi obwodowej” otrzymał tytuł doktora nauk medycznych w zakresie medycyny w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotorem był prof. dr hab. Mariusz Z. Ratajczak.

Od roku 2014 jest zatrudniony jako strażny wykładowca w Zakładzie Biochemii i Żywienia Człowieka, który w 2019 roku zmienił nazwę na Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki. W latach 1994-1995 był zatrudniony na stanowisku asystenta w Zakładzie Patofizjologii, w latach 1995-2001 w Zakładzie Patologii Komórki, natomiast w latach 2001-2015 na stanowisku adiunkta w Zakładzie Patologii Ogólnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Ocena osiągnięć naukowych

Zgodnie z informacją bibliometryczną z Biblioteki Głównej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (stan z dnia 01.10.2020) na całkowity dorobek naukowy habilitanta składa się:

- 29 publikacji w czasopismach medycznych (w tym 10 publikacji poglądowych),
- 7 rozdziałów w polskich podręcznikach,
- autorstwo monografii,
- publikacje w suplementach czasopism,
- 46 doniesień zjazdowych (w tym 17 na zjazdach międzynarodowych),

Łączny IF publikacji wynosi **53,473**, wg punktacji KBN/MNiSW **469 pkt.** Suma punktów KBN/MNiSW z uwzględnieniem punktacji za prace z IF, nie posiadających IF, monografie, rozdziały wynosi **677 pkt.** Prace zostały zacytowane 754 razy, bez autocytowań 733, a H-indeks wynosi: 8 (Web of Science), wg Scopus 9.

Ocena cyklu publikacji stanowiących podstawę do ubiegania się w aktualnym postępowaniu o tytuł naukowy doktora habilitowanego.

Habilitant do oceny osiągnięcia naukowego przedstawił cykl trzech oryginalnych publikacji naukowych powiązanych tematycznie, którym nadał tytuł: „Oddziaływanie colostrum bovinum na wybrane parametry zdrowotne człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem homeostazy bariery jelitowej”.

Publikacje te były opublikowane w recenzowanych czasopismach w latach 2017-2020. Ponadto elementem cyklu jest monografia naukowa wydana przez Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w 2020 roku: „Colostrum-naturalny regulator układu immunologicznego”.

Łączna wartość wskaźnika IF prac przedstawionych do oceny osiągnięcia naukowego wynosi **6.956 (MNiSW – 115 pkt)**. Monografia naukowa to 80 pkt MNiSW. Sumaryczne punkty MNiSW wynoszą 195 pkt.

W dokumentacji znajdują się oświadczenia współautorów, że brali udział w powstawaniu tych publikacji, natomiast nie określono procentowo

indywidualnego wkładu wszystkich współautorów w pracach stanowiących cykl pracy habilitacyjnej dr n. med. Macieja Hałasy. We wszystkich pracach Habilitant określił swój wkład tj.: postawienie hipotezy badawczej, projektowanie badania, koordynacja i nadzór nad przebiegiem badania, przygotowanie zestawów testowych, gromadzenie próbek badanych i danych, analiza danych, graficzna prezentacja wyników, przygotowanie manuskryptu do druku. Informacje te potwierdzają, że kandydat odgrywał wiodącą rolę w ramach powstawania współautorskich prac.

Projekt obejmuje prace, które powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

1. Hałasa Maciej, Maciejewska D., Bańkiewicz-Hałasa M., Machaliński B., Safranow K., Stachowska E.: Oral supplementation with bovine colostrum decreases intestinal permeability and stool concentrations of zonulin in athletes. *Nutrients* 2017, 9(4):370. doi.org/10.3390/nu9040370 (IF - 4.546, MNiSW – 35 pkt)
2. Hałasa Maciej, Maciejewska D., Ryterska K., Bańkiewicz-Hałasa M., Safranow K., Stachowska E.: Assessing the association of elevated zonulin concentration in stool with increased intestinal permeability in active professional athletes. *Medicina* 2019, 55(10):710. doi.org/10.3390/medicina55100710 (IF – 1.205, MNiSW – 40 pkt)
3. Hałasa Maciej, Maciejewska-Markiewicz D., Bańkiewicz-Hałasa M., Safranow K., Stachowska E.: Post-Delivery Milking Delay Influence on the Effect of Oral Supplementation with Bovine Colostrum as Measured with Intestinal Permeability Test. *Medicina* 2020, 56:495. doi.org/10.3390/medicina56100495 (IF – 1.205, MNiSW – 40 pkt)
4. Hałasa Maciej.: Colostrum - naturalny regulator układu immunologicznego. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2020; monografia: 107 s. (MNiSW – 80 pkt)

Cele projektu

1. Zgromadzenie i usystematyzowanie informacji na temat składu, właściwości i potencjalnych oddziaływań prozdrowotnych produktu naturalnego *colostrum bovinum* dostępnych w wiarygodnych źródłach naukowych.
2. Zaproponowanie możliwych mechanizmów prozdrowotnego wpływu colostrum w oparciu o ugruntowaną wiedzę z dziedziny immunologii, fizjologii i patofizjologii człowieka, a także o udokumentowane badaniami oddziaływanie colostrum na organizm.
3. Ocena zdolności colostrum do przywracania szczelności bariery jelitowej za pomocą testu L/M (z laktulozą i mannitolem) oraz badania zawartości zonuliny w kale.
4. Próba ustalenia wartości testu L/M i zonulinowego w badaniu szczelności bariery jelitowej w kontekście ich potencjalnego użycia do oceny oddziaływania biologicznego colostrum na jelito.
5. Ocena aktywności biologicznej *colostrum bovinum* w zależności od czasu jego pobrania wpływającego od porodu cielaka w oparciu o test L/M.

Siara bydlęca to wczesne mleko krów, które wykazuje wiele właściwości zdrowotnych ze względu na niezwykle bogactwo składników aktywnych. Najbardziej wartościowe jest w pierwszych kilku godzinach po ocieleniu się krowy. Pobudza naturalne procesy biologiczne człowieka. Siara produkowana jest przez komórki nabłonkowe gruczołu sutkowego ssaków bezpośrednio po porodzie. Colostrum bovinum stanowi doskonałe połączenie substancji ochronnych, przeciwwirusowych, przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych oraz czynników wzrostu. Jest to naturalny środek, który wzmacnia działanie całego organizmu. Od dawna uważano colostrum za suplement immunomodulujący, pozwalający przygotować organizm do skutecznego przeciwstawienia się infekcjom, ale także wywierający silne, bezpośrednie działanie przeciwko czynnikom infekcyjnym. Bezpośrednie działanie przeciwinfekcyjne zapewniają, zarówno immunoglobuliny (szczególnie IgA) zawarte w siarze, jak i inne składniki siary, takie jak lizozym czy laktoferyna.

Działanie immunomodulujące colostrum pozwala nie tylko skuteczniej przeciwstawiać się infekcjom, ale umożliwia również korekcję błędów odpowiedzialnych za nadwrażliwości. Wymaga to jednak najprawdopodobniej uruchomienia również pewnych zjawisk ogólnoustrojowych. Próby odkrycia mechanizmów prowadzących do takiego efektu regulacyjnego colostrum na układ odpornościowy przez lata nie przynosiły definitywnych rozwiązań. Dopiero stosunkowo niedawny postęp w badaniach nad immunologiczną funkcją przewodu pokarmowego, pozwolił na bardziej kompleksowe próby wyjaśnienia roli colostrum w regulacji zjawisk odpornościowych. Dzięki swym właściwościom zależnym od współdziałania ponad 250 bioaktywnych składników wpływa ono bezpośrednio na zachowanie homeostazy jelitowej, która jest niezbędnym warunkiem prawidłowej pracy jednego z najważniejszych ośrodków immunologicznych w organizmie człowieka. Homeostaza jelita to utrzymywanie równowagi strukturalnej tego narządu, która umożliwia zachowanie zbalansowanej funkcji, zarówno trawienno-absorpcyjnej, jak i immunologicznej. W ścianie jelita pozostającego w stanie równowagi nie powinno dochodzić do rozwoju zapaleń. Ze względu na rozregulowujący wpływ związanych z nimi cytokin, zapalenia są największym wrogiem systematycznego procesu alternatywnego nabywania odporności lub tolerancji w kępkach Peyera. Właściwy proces generowania odporności i tolerancji zależny jest od rodzaju analizowanych w grudkach chłonnych antygenów, co wywołuje odpowiednie lokalne środowisko cytokinowe i gwarantuje z jednej strony zdolność do odpierania infekcji, a z drugiej brak rozwoju nadwrażliwości.

Przedstawione przez Habilitanta prace jak najbardziej wpisują się w tematykę badań oceniających oddziaływanie colostrum bovinum na wybrane parametry zdrowotne człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem homeostazy bariery jelitowej. Habilitant badał zdolności colostrum do przywracania szczelności bariery jelitowej za pomocą testu L/M (z laktulozą i mannitolem) oraz prowadził badania zawartości zonuliny w kale, a także podjął próbę ustalenia wartości testu L/M i zonulinowego w badaniu szczelności bariery jelitowej w kontekście ich potencjalnego użycia do oceny oddziaływania biologicznego



colostrum na jelito. Oceniał aktywność biologiczną *colostrum bovinum* w zależności od czasu jego pobrania wpływającego od porodu cielaka w oparciu o test L/M.

W pierwszej pracy składającej się na cykl badań: Hałasa M., Maciejewska D., Baśkiewicz-Hałasa M., Machaliński B., Safranow K., Stachowska E.: Oral supplementation with bovine colostrum decreases intestinal permeability and stool concentrations of zonulin in athletes. *Nutrients* 2017, 9(4):370.doi.org/10.3390/nu9040370 (IF - 4.546, MNiSW – 35 pkt) autorzy badając czynniki prowadzące do zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej oceniali czy podanie colostrum sportowcom w trakcie intensywnego wysiłku może zredukować już rozwinięte rozszczelnienie bariery jelitowej. Do oceny szczelności BJ użyto dwóch testów. Jednym z nich był test wchłaniania cukrów- laktulozy i mannitolu (test L/M). Po doustnym podaniu tych dwóch cukrów, oceniano ich obecność w moczu. Natomiast drugi oceniał stężenie zonuliny w stolcu. Przeprowadzone badanie potwierdziło założenie, że suplementacja colostrum może przywracać utraconą w wyniku intensywnego wysiłku sportowego szczelność BJ. Badanie to po raz pierwszy wykazało, że suplementacja niewielkimi dawkami colostrum, typowymi dla suplementacji prozdrowotnej (500 mg dwa razy na dobę) przez 20 dni, skutecznie zmniejsza przepuszczalność bariery jelitowej podwyższonej w warunkach treningu sportowego. Efekt redukcji przepuszczalności zmierzony był zarówno klasycznym testem różnicowego wchłaniania cukrów (L/M), jak i testem na stężenie zonuliny w stolcu. Tylko przepuszczalność mierzona testem L/M wykazała powrót szczelności BJ do normy u wszystkich badanych. W teście zonulinowym taki efekt stwierdzono tylko u 62,5% badanych, co sugeruje tylko częściową zależność przepuszczalności bariery jelitowej od poziomu zonuliny. Bardzo ciekawą obserwacją wynikającą z porównania wyników obu badanych testów jest fakt, że w przeciwieństwie do testu L/M, test zonulinowy wykazywał znacznie silniejszy wpływ colostrum na jelito w badaniu jawnym (open-label) niż w badaniu podwójnie zaślepionym. Na tej podstawie Autorzy wnioskujeją, że istotny jest udział

regulacji psychogennej w uwalnianiu zonuliny. Wyniki badania wskazują, że test L/M pokazuje obniżenie przepuszczalności bariery jelitowej po zastosowaniu colostrum lepiej niż test zonulinowy. Ponadto sugerują, że suplementacja już niewielkimi dawkami dobrej jakości colostrum przynosi efekt uszczelniający BJ.

Uzyskane wyniki wymagały potwierdzenia i dlatego autorzy wykonali dalsze badania, których wyniki opublikowano w pracy: Hałasa M., Maciejewska D., Ryterska K., Baśkiewicz-Hałasa M., Safranow K., Stachowska E.: Assessing the association of elevated zonulin concentration in stool with increased intestinal permeability in active professional athletes. *Medicina* 2019, 55(10):710.doi.org/10.3390/medicina55100710 (IF – 1.205, MNiSW – 40 pkt.)

Wyniki tego badania potwierdzają wcześniejsze doniesienia, że intensywny trening sportowy zwiększa predyspozycję do podwyższonej przepuszczalności bariery jelitowej. W przeprowadzonym badaniu tylko grupa poddawana najintensywniejszemu wysiłkowi, wykazała statystycznie znamienne odmiennosc w zakresie parametrów związanych z podwyższoną przepuszczalnością BJ w stosunku do grupy kontrolnej.

Autorzy sugerują, że istnieje następująca zależność - im większe obciążenie intensywnym treningiem, tym większa skłonność do rozszczelnienia BJ. Innym istotnym wnioskiem wynikającym z badania jest obserwacja, że wyższy poziom zonuliny w stolcu nie zawsze prowadzi do zwiększonej przepuszczalności mierzonej testem L/M. Z drugiej strony nie wszyscy uczestnicy mający wyższe wyniki w teście L/M mieli podwyższone stężenie zonuliny w stolcu. Te obserwacje wskazują, że podwyższone uwalnianie zonuliny nie tylko nie jest niezbędnym warunkiem rozszczelnienia, ale również wzrost jej stężenia w jelicie niekoniecznie wywołuje rozszczelnienie. Wniosek ten potwierdza również stwierdzony brak korelacji pomiędzy wynikami tych dwóch testów w grupie obciążonej intensywnym treningiem.

Badanie to potwierdziło wcześniejsze podejrzenia, że zonulina nie jest jedynym czynnikiem mogącym być odpowiedzialnym za rozszczelnienie BJ u osób aktywnie uprawiających sport. Wykazało ono również, że wyniki testu na stężenie zonuliny w stolcu nie odzwierciedlają w pełni faktycznego rozszczelnienia BJ stwierdzanego za pomocą testu L/M uznawanego powszechnie za złoty standard w ocenie jej szczelności.

Kolejną pracą składającą się na osiągnięcie naukowe jest praca: Hałasa M., Maciejewska-Markiewicz D., Baśkiewicz-Hałasa M., Safranow K., Stachowska E.: Post-Delivery Milking Delay Influence on the Effect of Oral Supplementation with Bovine Colostrum as Measured with Intestinal Permeability Test. *Medicina* 2020, 56:495.doi.org/10.3390/medicina56100495 (IF – 1.205, MNiSW – 40 pkt).

Celem opisywanego badania było ustalenie, czy czas upływający od porodu cielaka do pobrania colostrum ma istotny wpływ na jego aktywność biologiczną. Do wyjaśnienia tego zagadnienia wybrano model badania klinicznego w układzie podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Jako wskaźnik aktywności biologicznej colostrum użyto sprawdzonego wcześniej modelu opartego na suplementowaniu colostrum aktywnych sportowców z wysoką przepuszczalnością BJ dwa razy dziennie po 500 mg przez 20 dni.

Wyniki tego badania sugerują, że czas pobrania colostrum ma istotne znaczenie dla jego aktywności biologicznej w postaci wpływu na przepuszczalność BJ mierzonej testem L/M.

Najlepsze pod tym względem okazało się colostrum pobierane 2 i 24 godziny po porodzie, przy czym tylko colostrum 2-godzinne okazało się statystycznie znamienne różnie od placebo i od colostrum 72-godzinne. Wyniki tego badania po raz pierwszy wykazały w teście in vivo u ludzi, że zmiana w składzie colostrum związana z czasem jego pobierania ma wpływ na aktywność biologiczną.

Innym wnioskiem z tego badania jest obserwacja, że test różnicowego wchłaniania cukrów z laktulozą i mannitolem może być pierwszym dostępnym testem in vivo pozwalającym ocenić zdolność danego preparatu colostrum do wywoływania

jednego z jego kluczowych aspektów aktywności biologicznej, jakim jest przywracanie szczelności BJ. Może on zatem umożliwić istotne poszerzenie zestawu narzędzi dostępnych do oceny jakościowej produktów zawierających colostrum.

Ponadto elementem cyklu jest monografia naukowa: Hałas M.: Colostrum - naturalny regulator układu immunologicznego. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2020; monografia: 107 s. (MNiSW – 80 pkt).

W publikacji tej Autor dokonał przeglądu prac badawczych oraz artykułów poglądowych poświęconych wpływie colostrum na stan zdrowia człowieka, zarówno w okresie rozwojowym jak i dorosłym. Autor łączy posiadaną wiedzę o układzie odpornościowym z danymi z piśmiennictwa światowego na temat roli colostrum w poprawieniu funkcji tego układu i neutralizacji negatywnych zjawisk w nim zachodzących. Monografia wpisuje się w nurt współczesnych rozważań dotyczących naturalnych możliwości wzmacniania układu odpornościowego.

Reasumując stwierdzam, że oceniany cykl publikacji, wskazany przez Habilitanta jako osiągnięcie naukowe, spełnia ustawowe kryteria będące podstawą rozpraw naukowych na stopień doktora habilitowanego. W mojej ocenie prowadzone badania stanowią istotny wkład w rozwój nauki na temat nabłonkowej bariery jelitowej oraz czynników mających wpływ w utrzymaniu homeostazy jelitowej.

Habilitant udawania znaczenie suplementacji colostrum w regulacji prawidłowego funkcjonowania jelit oraz przywracania szczelności nabłonkowej bariery jelitowej. Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań mają nie tylko znaczenie poznawcze, ale również praktyczne.

Habilitant wnioskuje, że suplementacja colostrum może mieć istotne pozytywne skutki zdrowotne dla pacjentów. Warto podkreślić, że Habilitanta cechuje konsekwencja w pracy naukowej oraz duża umiejętność pracy zespołowej.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Habilitant wykazał się już istotną aktywnością naukową realizując studia podyplomowe i pracując w latach 1991-1994 w laboratorium immunologicznym Wydziału Medycznego Uniwersytetu Alberta w Edmonton w Kanadzie.

W ciągu trzech i pół lat pracy w laboratorium immunologicznym pod opieką Dr Bruce R. Yacyshyna zajmował się przede wszystkim cytometryczną analizą limfocytów krwi obwodowej.

Głównym przedmiotem jego badań była analiza apoptozy w różnych subpopulacjach limfocytów u pacjentów z chorobą Crohna. Owocem tej pracy były badania, których wyniki stały się podstawą rozprawy doktorskiej pod tytułem „Analiza apoptozy i proliferacji w procesie dojrzewania limfocytów krwi obwodowej” obronionej w 1997 roku w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Ponadto wyniki prowadzonych badań znalazły odbicie w kilku znaczących publikacjach. Autor wykazał, że limfocyty krwi obwodowej podzielone według stopnia dojrzałości na podstawie różnicowej ekspresji izoform antygenu CD45(RA i RO) wykazywały różną częstość zjawisk apoptozy i proliferacji.

Poza tym Habilitant uczestniczył w badaniach dotyczących roli bakterii w wybranych patologich dróg oddechowych. Wspólne badania z prof. J. Hałasą wykazały między innymi, że u wielu pacjentów z cechami obturacji, a zarazem z objawami infekcji, dochodziło do kolonizacji bakteriami, a pacjenci ci wykazywali reaktywność na autologiczne bakterie w testach skórnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że zauważono takie reakcje również w stosunku do bakterii niepatogennych. Te obserwacje potwierdzono, uzyskując poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu swoistej immunoterapii autoszczepionką. Badaniom nad zastosowaniem autoszczepionki i komercyjnie dostępnych, leczniczych



szczepionek bakteryjnych poświęcone były publikacje, w których współautorem był dr. M. Hałasa.

Pracując w Zakładzie Patologii Komórki, następnie przemianowanym na Zakład Patologii Ogólnej, którego pracownikiem był blisko 20 lat, włączył się w główny nurt badań prowadzonych w tej jednostce. Zainteresowania naukowe zespołu i Habilitanta skupiły się na badaniach nad pozyskiwaniem komórek macierzystych, optymalizacją warunków hodowli, a następnie znalezieniem ich zastosowania w różnych stanach klinicznych.

Wyniki tych badań stały się tematem cyklu publikacji, których współautorem był Habilitant. Ponadto w ciągu kolejnych lat zespół brał udział w wielu projektach wielośrodkowych mających na celu przygotowanie klinicznego wdrożenia terapii komórkami macierzystymi.

Jednym z najważniejszych i pionierskich w skali światowej osiągnięć, w którym brał Habilitant bezpośredni i wiodący udział, było pozyskanie bardzo małych komórek macierzystych o cechach embrionalnych (VSEL – *very small embryonic-like cells*) z krwi pępowinowej. Odkrycie i opracowanie metody pozyskiwania VSEL otworzyło drogę do możliwości zastosowania, najpierw badawczego, a w dalszej kolejności, również klinicznego tych wyjątkowych komórek. W ciągu kolejnych lat zespół, w którego skład wchodził Habilitant, brał udział zarówno w lokalnych, jak i wielośrodkowych projektach mających za główny cel przygotowanie klinicznego wdrożenia terapii komórkami macierzystymi.

W latach 2009-2015 znaczą część aktywności naukowej stanowił udział w prowadzonym w Zakładzie Patologii Ogólnej projekcie, mającym na celu optymalizację procedur służących wywoływaniu mieszanego chimeryzmu u myszy. Projekt ten obejmował również ocenę wpływu wywieranego przez te procedury na wybrane efekty biologiczne, w tym na rozwój tolerancji w stosunku do allogenicznego przeszczepu płata skórnoego. Zjawisko mieszanego chimeryzmu od kilku dekad stanowi obiekt zainteresowania naukowców, jako potencjalna metoda wzbudzania tolerancji w stosunku do przeszczepionych tkanek w układzie allogenicznym. Mieszany chimeryzm uzyskuje się w wyniku przeszczepienia

krwiotwórczych komórek macierzystych pochodzących od dawcy narządu, dzięki czemu we krwi biorcy znajduje się od 1% do 99% leukocytów dawcy.

Warunkiem wywołania zjawiska mieszanego chimeryzmu jest wytworzenie dostępnych dla przeszczepionych komórek nisz hematopoetycznych, co uzyskuje się napromieniowując biorcę przeszczepu. Aby procedura wytworzenia mieszanego chimeryzmu była skuteczna w generowaniu tolerancji w stosunku do przeszczepu allogenicznego, należy dodatkowo zastosować protokoły hamujące działanie limfocytów znajdujących się w tkankach obwodowych. Optymalizacja tego rodzaju protokołów stosowanych u myszy była jednym z celów badań całego zespołu. Na podstawie przeprowadzonych badań, ustalono optymalną dawkę wytworzenia mieszanego chimeryzmu. Stwierdzono także, że skuteczność wytworzenia mieszanego chimeryzmu zależy również od rodzaju przeszczepianych komórek. Potwierdzono również, że stopień i trwałość uzyskanego mieszanego chimeryzmu korelowały ze skutecznością uzyskania trwałego efektu tolerancji wobec przeszczepionych płatów skóry u myszy, które nie zostały odrzucone i zagoiły się bez konieczności stosowania immunosupresji. Innym aspektem badania była analiza subpopulacji komórkowych i profilów cytokinowych będących następstwem wytworzenia mieszanego chimeryzmu. Wykazano ponadto, że wytworzenie mieszanego chimeryzmu znacząco wpływa na populacje różnych komórek macierzystych badanych w 8 tygodniu doświadczenia. Ważną obserwacją było również stwierdzenie, że eliminacja składowej dopełniacza C3a, istotnej z punktu widzenia udziału w odrzucaniu przeszczepu, negatywnie wpływa na zdolność do wytworzenia mieszanego chimeryzmu.

Analizując osiągnięcia naukowe Kandydata zwraca uwagę ukierunkowany i konsekwentny rozwój naukowy. Bardzo często kolejne publikacje były kontynuacją i rozwinięciem już wcześniej prowadzonych badań.

Podsumowując tę część dorobku można stwierdzić, że stanowi ona dowód systematycznego i ukierunkowanego rozwoju naukowego. Liczba cytowań artykułów i wartość Indeksu Hirscha świadczą o tym, że prace Habilitanta zostały zauważone i docenione przez innych badaczy.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Osiągnięcia dydaktyczne

Habilitant jest zaangażowany w pracę dydaktyczną. Od roku 1995 prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów wszystkich kierunków medycznych w Pomorskiej Akademii Medycznej a następnie w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym. Prowadzone zajęcia to przede wszystkim tematy związane z patofizjologią i immunologią, a w latach 1998-99 również z medycyną chorób wewnętrznych. Prowadzi zajęcia na wydziale lekarskim i stomatologii oraz dietetyce, zarówno dla studentów polsko-, jak i anglojęzycznych. Opracował i prowadził złożony z dziesięciu seminariów (30 godzin) kurs podstawowy z Immunologii dla I roku II stopnia dietetyki, oraz złożony z pięciu wykładów (15 godzin) oryginalny kurs dla III roku kierunku lekarskiego pod tytułem: Immunologia w praktyce - kluczowe elementy i mechanizmy.

W roku 2015 uczestniczył w komisji oceniającej w sesji nauk podstawowych XLV Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Studentów Uczelni Medycznych w Szczecinie zorganizowanej w dniach 2-5 kwietnia 2014 roku przez Studenckie Towarzystwo Naukowe Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego.

Osiągnięcia organizacyjne

Wspólnie z Prof. Józefem Hałasą zorganizował siedem konferencji naukowo-szkoleniowych poświęconych głównie roli bakterii w rozwoju stanów zapalnych w przebiegu infekcji i alergii.

W roku 2009 brał aktywny udział w pracach nad uzyskaniem certyfikacji ISO 2000 dla procesów laboratoryjnych w Zakładzie Patologii Ogólnej.

Osiągnięcia popularyzujące naukę

Od roku 2000 wygłosił ponad 60 wykładów naukowych i popularno-naukowych dla różnych środowisk medycznych i pacjentów na tematy związane głównie z immunologią infekcyjną, immunomodulacją, funkcją immunologiczną jelit oraz rolą colostrum jako suplementu prozdrowotnego.

W ramach programu Inicjatywa Wspólnotowa INTERREG; RPO „Europejska Współpraca Terytorialna” - „Współpraca transgraniczna” krajów Meklemburgia-Pomorze Przednie /Brandenburgia i Rzeczpospolita Polska (Województwo Zachodniopomorskie) prowadził w języku angielskim szkolenia z zakresu cytometrii przepływowej i sortowania komórek:

- . Interreg IIIA - Szkolenie Izolacja komórek macierzystych kwiecień 2007 - trzy dni szkolenia
- . Interreg IVA - Szkolenie Cytometria przepływowa i sortowanie komórek czerwiec 2010 - cztery dni szkolenia
- . Interreg VA - Szkolenie Nowoczesne techniki w hematologii doświadczalnej. Izolacja i obrazowanie komórek macierzystych maj 2018 - dwa dni szkolenia

Współpracował z firmami farmaceutycznymi i laboratoryjnymi, m.in.: Pierre Fabre Medicament, Medial, Sanum, Genactiv i Alab. Wszystkie te firmy działają w obszarze wymagającym okresowych konsultacji z dziedzin związanych z odpornością i szerzej immunologią, a współpraca polegała na udzielaniu konsultacji i oparta była również na popularyzacji wiedzy naukowej z zakresu immunologii dla szerokiej publiczności. Zaowocowało to kilkoma publikacjami wyjaśniającymi zagadnienia związane z odpornością i opisującymi sposoby jej wsparcia, a także serią wykładów w całej Polsce dla pracowników z różnych gałęzi ochrony zdrowia, jak i środowisk zainteresowanych zdrowiem pacjentów.

Należy podkreślić, że Habilitant jest bardzo zaangażowany w przekazywanie wiedzy i propagowanie zagadnień związanych z szeroko rozumianą odpornością, jej zaburzeniami oraz możliwościami naturalnej regulacji i poprawy jej funkcjonowania. Jest to bardzo ważny aspekt, ponieważ istnieje duże zapotrzebowanie społeczne w tym obszarze tematycznym.

Udział w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych.

Wykonawca projektów:

- Grant Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego
- Grantów Unii Europejskiej
- Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego
- Grantów NIH
- Kilku Grantów PBZ-KBN

Szkolenia krajowe i międzynarodowe

1986 rok – 2 tygodnie uczestniczył w kursie : Podstawowe techniki immunologiczne – Zakład Mikrobiologii I Immunologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

1987 rok – uczestniczył w tygodniowym kursie :Metody serologiczne w typowaniu HLA – Instytut Immunologii im. Ludwika Hirszwelda we Wrocławiu.

1991-1994 rok – Staż i praca badawcza w dziedzinie immunologii i studia podyplomowe (kursy z immunologii, hematologii doświadczalnej i statystyki) - Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada. W czasie pracy w laboratorium dr B.R. Yacyshyna rozpoczął studia podyplomowe i zaliczył w ich trakcie następujące kursy – dwusemestralny kurs z immunologii ogólnej, jednosemestralny kurs z metod statystycznych i jednosemestralny kurs dyskusyjny z hematologii doświadczalnej. Wyniki prowadzonych badań stały się podstawą rozprawy doktorskiej pod tytułem „Analiza apoptozy i proliferacji w procesie dojrzewania limfocytów krwi obwodowej” obronionej w 1997 roku w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

2004 rok – 3 miesięczne szkolenie i praca badawcza w dziedzinie sortowania komórek opartego o zasadę cytometrii przepływowej - Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital Regensburg, Germany.

Staż w laboratorium cytometrycznym Instytutu Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego w Regensburgu, Niemcy – maj - lipiec

2004 Grant Unii Europejskiej QLK3-CT-2002-30307

Przez 3 miesiące pracy w referencyjnym laboratorium cytometrycznym Prof. Gerda Schmitza zajmował się uruchomieniem pierwszego na rynku sterowanego cyfrowo sortera komórkowego opartego na zasadach cytometrii przepływowej BD FacsAria. Jego zadaniem było ustawienie metody i przeprowadzenie pierwszych eksperymentalnych sortowań granulocytów obojętnochłonnych krwi obwodowej. Opanowane wówczas metody i poznanie aparatury pozwoliły pół roku później, po zakupieniu FacsAria przez Zakład Patologii Ogólnej PAM, na dokonanie przełomowego, pierwszego w historii wyodrębnienia z tkanek poza-embrionalnych człowieka (z krwi pępowinowej) pluripotencjalnych komórek macierzystych o cechach embrionalnych (VSEL – very small embryonic-like cells).

Informacja o recenzowanych pracach naukowych

Recenzent pracy:

Shil A., Olusanya O., Ghufloor Z., Forson B., Marks J, Chichger H. Artificial sweeteners disrupt tight junctions and barrier function in the intestinal epithelium through activation of the sweet taste receptor T1R3. *Nutrients* 2020;12(6):1862. <https://doi.org/10.3390/nu12061862>

W latach 2005-2006 recenzent prac dla *Pediatric Allergy Immunology*, m.in. na temat bakteryjnej etiologii zapalenia nosa i zatok u dzieci, oraz wpływu obecności antygenów grzybiczych w otoczeniu na stan zdrowia dzieci.

Członkostwa w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

- Canadian Society for Immunology – członek (w przeszłości)
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne – członek
- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej – sekretarz Zarządu Oddziału Szczecińskiego 2006-2008
- Polskie Towarzystwo Cytometrii – przewodniczący Zarządu Oddziału Szczecińskiego 2010-2012



Podsumowanie recenzji

Po dokonaniu oceny dotychczasowej działalności zawodowej, dorobku naukowego oraz aktywności dydaktycznej i organizacyjnej, a także popularyzującej naukę kandydata uważam, że dr n. med. Maciej Hałasa w pełni odpowiada warunkom stawianym kandydatom i spełnia kryteria pozytywnej oceny w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

W mojej ocenie osiągnięcie naukowe dr n. med. Macieja Hałasy w pełni odpowiada warunkom stawianym kandydatom do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego zgodnie z kryteriami określonymi w art. 219 ust.1 pkt.2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku.

Elżbieta Pac-Kożuchowska

Lublin, 12.07.2021 r.

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska
Kierownik Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii
Kierownik III Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Prof. A.Gębali 6
20-930 Lublin

