

Łódź, dnia 8 grudnia 2023 r.

Dr hab. n. med. Mariusz Piechota

Kierownik Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii

- Ośrodka Pozaustrojowych Technik Wspomagania Czynności Nerek i Wątroby

Wojewódzki Specjalistyczny Szpital

im. dr Wł. Biegańskiego w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. Jarosława Sobczaka pt. „Wybrane biomarkery odpowiedzi zapalnej i endokrynnej w przebiegu urazów u dzieci”

Problematyka badań podjęta w rozprawie doktorskiej mgr. Jarosława Sobczaka dotyczy istotnych problemów związanych z patogenezą układowej reakcji zapalnej w przebiegu urazów u dzieci.

Jako anestezjologowi zajmującemu się od ponad 20 lat prawie wyłącznie intensywną terapią bliskie są problemy układowej reakcji zapalnej, sepsy, wstrząsu septycznego czy dysfunkcji wielonarządowej. W związku z powyższym z dużym zainteresowaniem i ciekawością zapoznałem się z pracą doktorską Pana mgr Jarosława Sobczaka.

Układowa reakcja zapalna, a właściwie zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS - systemic inflammatory response syndrome) był od 1991 roku (consensus SEPSIS 1) uważany za jeden z niezbędnych elementów do rozpoznania sepsy: sepsa = SIRS + infekcja. Obecnie definicja sepsy nie jest oparta na zespole ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (Consensus Sepsis 3), ale nie znaczy to, że jego znaczenie w patogenezie zmalało. Mimo, iż nasza wiedza znacznie się poszerzyła, to nadal wiele mechanizmów jest bardzo niejasnych i nie wiemy dlaczego u jednych chorych SIRS po pewnym czasie ulega samoograniczeniu, a u innych dochodzi do

niewłaściwej, nieprawidłowej odpowiedzi organizmu prowadzącej do sepsy czy nawet wstrząsu septycznego, w którym śmiertelność przekracza 40%. Między innymi z tego powodu badania doktoranta uważam za bardzo cenne.

Rozprawa powstała w ramach projektu: „InterDoktorMen – Budowanie nowej jakości i efektywności kształcenia w formule studiów doktoranckich dla menedżerów ochrony zdrowia na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi” współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego. Promotorem pracy jest dr. hab. n. med. Janusz Sikora (afiliacja: II Katedra Pediatrii, Zakład Medycyny Ratunkowej dla Dzieci, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi), a promotorem pomocniczym dr n. o zdrowiu Monika Burzyńska (afiliacja: Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi).

Rozprawa doktorska opracowana przez mgr. Jarosława Sobczaka przygotowana została w formie spójnego tematycznie zbioru czterech publikacji wieloautorskich, z których trzy zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopiśmie zamieszczonych w JCR w latach 2021-2023:

1. Respiratory Burst and TNF- α Receptor Expression of Neutrophils after Sepsis and Severe Injury-Induced Inflammation in Children, authors: Janusz P. Sikora, Jarosław Sobczak, Dariusz Zawadzki, Przemysław Przewratil, Anna Wysocka, Monika Burzyńska. International Journal of Environmental Research and Public Health 2021, 18, 2187, doi.org/10.3390/ijerph18042187. IF=4,614, MNiSW – 140 pkt (original article);
2. Post-Traumatic Stress Response and Appendicitis in Children—Clinical Usefulness of Selected Biomarkers, authors: Jarosław Sobczak, Monika Burzyńska, Anna Sikora, Anna Wysocka, Jakub Karawani, Janusz P. Sikora. Biomedicines 2023, doi.org/10.3390/biomedicines11071880, IF=4,7, MNiSW – 100 pkt (original article);

3. Advantages and disadvantages of laparoscopic procedures in relation to the open method in pediatric surgery, authors: Jarosław Sobczak, Przemysław Przewratil, Janusz P. Sikora. *Emergency Medical Service* 2023, 10, 3, 183-191, MNiSW – 70 pkt (review article);
4. Neutrophils and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), authors: Janusz P. Sikora, Jakub Karawani, Jarosław Sobczak. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, doi.org/10.3390/ijms241713469, IF=5,6, MNiSW – 140 pkt (review article).

W dwóch opublikowanych pracach Doktorant jest pierwszym autorem (druga i trzecia praca w cyklu publikacji), a w pozostałych drugim (pierwsza praca w cyklu publikacji) i trzecim (czwarta praca w cyklu publikacji). Według oświadczeń współautorów Doktorant mgr Jarosław Sobczak ma znaczący udział we wszystkich publikacjach cyklu: 50% w pierwszej (IF 4,614), 60% w drugiej (IF 4,7), 80% w trzeciej (MNiSW – 70 pkt.) i 20% w czwartej (IF 5,6). Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF wszystkich czterech prac w cyklu publikacji wynosi 14,914, z łączną liczbą punktów przyznanych przez MNiSW równą 450.

Skład autorski powyższych publikacji i współautorstwo Promotora we wszystkich pracach, wskazuje na duże wsparcie i doskonałe współdziałanie zespołu badawczego, a zastosowanie bardzo dobrze opanowanego i właściwie dobranego warsztatu badawczego zaowocowało cennymi wynikami.

Pewnego komentarza wymaga jednakże autorstwo pierwszej pracy w cyklu publikacji, w której Doktorant jest drugim autorem, pomimo iż jego udział został oceniony przez wszystkich współautorów na 50%, a w opisie udziału własnego Doktoranta podano udział w koncepcji, metodologii, analizie danych i redakcji manuskryptu.

Powszechną praktyką jest, iż pierwszym autorem jest zazwyczaj osoba, która wniosła największy wkład w publikowane badania (przede wszystkim merytorycznie). Kryteria znaczenia ostatniego autora bywają różne. Najczęściej jest to członek zespołu wyższego szczebla, który przyczynił się do ekspertyzy i wskazówek, zazwyczaj jest to kierownik grupy

badawczej lub jednostki badawczej (szef zespołu). Osoba ta jest często także autorem korespondencyjnym czyli osobą, odpowiedzialną za całokształt publikacji wysyłanej do druku, która otrzymuje komentarze recenzentów i odpowiada na nie. Autor korespondencyjny jest często utożsamiany ze stażem pracy, nie dziwi więc, że zazwyczaj jest to kierownik grupy badawczej lub jednostki badawczej (szef zespołu), ale może to być dowolny ze współautorów, ustalony na podstawie zgody wszystkich, posiadający wystarczającą wiedzę do podjęcia tej roli.

Biorąc pod uwagę powyższe - moim zdaniem - Doktorant mgr Jarosław Sobczak powinien być w pierwszej publikacji w cyklu pierwszym autorem, natomiast pierwszy autor dr hab. n. med. Janusz P. Sikora powinien być ostatnim autorem i autorem korespondencyjnym (co miało miejsce). I tak w tym aspekcie będzie w niniejszej ocenie traktowana pierwsza publikacja w cyklu.

Publikacje składające się na cykl zostały już ocenione przez niezależnych ekspertów z danej dziedziny.

W odniesieniu do prac doktorskich przedstawionych jako zbiór powiązanych ze sobą tematycznie publikacji, dysertacja mgr. Jarosława Sobczaka nieco odbiega od klasycznego układu, ale nie ma to większego znaczenia (dysertacja poza publikacjami jest praktycznie dwujęzyczna). Rozprawa doktorska obejmuje: wykaz skrótów, cykl publikacji będący przedmiotem rozprawy doktorskiej (wykaz), dorobek publikacyjny, streszczenie w języku polskim, wstęp, cel badań, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku angielskim, wersję angielską wstępu, celu badań, materiału i metod, wyników, dyskusji i wniosków, cykl publikacji w pełnym tekście, załączniki (oświadczenia autorów oraz zgody komisji etycznej) oraz rozdział o wykształceniu i doświadczeniu zawodowym doktoranta.

Według mojej subiektywnej oceny największą wartość naukową i praktyczną ma pierwsza praca w cyklu: „Respiratory Burst and TNF- α Receptor Expression of Neutrophils after Sepsis

and Severe Injury-Induced Inflammation in Children”. Zwrócono w niej uwagę na udział, generowanych przez zaktywowane neutrofile, reaktywnych form tlenu w patogenezie SIRS w przebiegu ciężkich urazów i uogólnionego zakażenia. Jak wynika z badań Doktoranta i współautorów pracy, ocena wybuchu oddechowego neutrofilów może być przydatna w praktyce klinicznej w różnych postaciach SIRS w aspekcie diagnostycznym i prognostycznym. Indywidualna analiza badanych dzieci z uogólnionym zakażeniem wykazała, że te, które umierały w przebiegu sepsy prezentowały wybitnie niskie wyjściowe wartości wybuchu oddechowego neutrofilów. Zatem – według autorów pracy - niska produkcja ROS w pierwszej fazie SIRS, jako wynik nadprodukcji prozapalnych cytokin i wyczerpywania rezerw czynnościowych neutrofilów, przy zaangażowaniu kolejnej puli granulocytów ze zwiększonym czasem przeżycia i zahamowaną apoptozą oraz uruchomieniu kompensacyjnych mechanizmów przeciwzapalnych, może skutkować odbudowywaniem potencjału energetycznego tych komórek i w efekcie zwiększaniem metabolizmu tlenowego neutrofilów w końcowej fazie choroby (w prezentowanych badaniach obserwowano wyjściowo niski metabolizm tlenowy granulocytów dzieci z ciężkimi urazami, a następnie zwiększający się po zastosowanym leczeniu). Ponadto według autorów publikacji wartość prognostyczna wybuchu oddechowego może polegać na ocenie skuteczności wdrożonej terapii jak i przewidywać nasilenie objawów klinicznych, a w konsekwencji wystąpienie ciężkich powikłań warunkujących zgon pacjenta. Autorzy publikacji podsumowując stwierdzają, że aktywowane neutrofile odgrywają istotną rolę w patogenezie SIRS, a ekspresja receptora TNF- α jest kluczowa w rozpoczęciu i podtrzymywaniu stanu zapalnego. Warto zaznaczyć, że przeprowadzone w prezentowanej pracy wyniki potwierdzają użyteczność testu BURSTTEST w kontekście przewidywania progresji zmian chorobowych i identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań – co może znacznie poszerzyć nasze spektrum diagnostyczne w najbliższej przyszłości.

Z obowiązku recenzenta chciałabym wyrazić swoje stanowisko w sprawie tłumaczenia i używania w języku polskim pojęcia MODS (multiple organ dysfunction syndrome). Uważam, że zdecydowanie nie powinno się używać tłumaczenia tego zespołu jako zespołu niewydolności wielonarządowej (patrz np. strona 11 pracy doktorskiej), ale jako zespołu dysfunkcji wielonarządowej, do oceny którego najczęściej używana jest skala SOFA. Niniejsza uwaga, ma charakter marginalny i nie umniejsza zupełnie wartości rozprawy.

Podsumowując **stwierdzam, że przedłożona do oceny dysertacja Pana mgr. Jarosława Sobczaka w formie cyklu monotematycznych prac pt. „Wybrane biomarkery odpowiedzi zapalnej, przeciwzapalnej i endokrynnej w przebiegu urazów u dzieci” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie medycyna ratunkowa oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim** określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.), a w przypadku gdy rozprawę doktorską stanowi samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej, także ocenę indywidualnego wkładu kandydata w powstanie tej pracy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora) oraz jednocześnie **wniosuję o dopuszczenie Pana mgr. Jarosława Sobczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.** Jednocześnie, biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom recenzowanej rozprawy, wartość naukową przeprowadzonych badań oraz dorobek naukowy Doktoranta **wniosuję o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr. Jarosława Sobczaka.**