



KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok
Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,
tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat
e-mail: medrat@umb.edu.pl

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



Białystok, 19.12.2023r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Jarosława Sobczaka pt.: „ Wybrane biomarkery odpowiedzi zapalnej, przeciwzapalnej i endokrynej w przebiegu urazów u dzieci „

Reakcja organizmu na uraz jest złożonym procesem immunologiczno-zapalnym, który skutkuje zmianami hormonalnymi i metabolicznymi mającymi na celu inicjowanie procesu naprawczego oraz ochronę tkanek i narządów przed szkodliwymi skutkami stresu. Aktywacja układu immunologicznego, która indukowana jest uszkodzeniem komórek i tkanek, powoduje m.in. pobudzenie neutrofilów i uwalnianie endogennych mediatorów zapalenia (np. prozapalnych cytokin, reaktywnych form tlenu), co w przypadkach niekontrolowanej odpowiedzi obronnej ustroju prowadzić może do rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS). Reaktywność prozapalna indukuje odpowiedź przeciwzapalną będąc ważnym czynnikiem patogenetycznym układowej reakcji zapalnej u pacjentów z ciężkimi urazami oraz poddawanych zabiegom operacyjnym.

Powyższe dane stały się przesłanką do podjęcia badań mających na celu ocenę udziału wolnych rodników tlenowych ROS (*reactive oxygen species*) w patogenezie SIRS oraz siły różnicowania testu neutrofilowego BURSTTEST w trzech grupach pacjentów pediatrycznych (sepsa, oparzenia i złamania kości) oraz określenie roli biomarkerów - białka C-reaktywnego (CRP), prokalcytoniny (PCT) i lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilową (NGAL), interleukiny-6 (IL-6), transformującego czynnika wzrostu beta1 (TGF- β 1) i kortyzolu (HC) w patomechanizmie rozwoju reakcji organizmu na stres pourazowy, z uwzględnieniem możliwego wpływu zastosowanego zabiegu chirurgicznego i/lub zapalenia na stężenia badanych markerów, a także ocena ich przydatności klinicznej, wreszcie analiza zalet i wad zabiegów laparoskopowych w odniesieniu do metody otwartej w chirurgii dziecięcej. Wśród postawionych w rozprawie celów badawczych znalazło się również



KLINIKA MEDYCyny RATUNKOWEJ UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: medrat@umb.edu.pl

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



przedstawienie roli neutrofilów w poszczególnych zjawiskach zachodzących podczas układowej reakcji zapalnej i przeciwzapalnej, z uwzględnieniem ich zdolności bójczych, immunoregulacyjnych i naprawczych. Cele pracy zostały sformułowane precyzyjnie.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech publikacji, powiązanych ze sobą tematycznie, w których Doktorant szczegółowo zaprezentował metodykę swoich badań, wykorzystany materiał badawczy, wyniki wraz z ich omówieniem i wnioski wynikające z przeprowadzonych badań. Są to następujące publikacje, które ukazały się w renomowanych, recenzowanych, czasopismach o wysokiej punktacji w ocenie bibliometrycznej:

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)

Przeprowadzone badania (pierwsza publikacja) ogniskują się na określeniu roli neutrofilów w złożonej i nie do końca wyjaśnionej patogenezie układowej reakcji zapalnej i



KLINIKA MEDYCZYNY RATUNKOWEJ UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: medrat@umb.edu.pl

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



indukowanej przez nią kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej. Podkreślono rolę zaktywowanych granulocytów w patomechanizmie zapalenia, oceniając w szczególności ich metabolizm tlenowy (tj. produkcję wolnych rodników tlenowych – ROS) przy użyciu BURSTTEST-u oraz ekspresję receptorów TNF- α (p 55 i p 75). W dalszej części badań (druga publikacja) rozszerzono je o ocenę poziomów białek ostrej fazy (białka C-reaktywnego (CRP), prokalcytoniny (PCT)), cytokin (IL-6, TGF- β 1, NGAL) oraz hormonów (kortyzolu) w przebiegu pourazowej reakcji stresowej na uraz operacyjny zadany ręką chirurga, uwzględniając możliwy wpływ zastosowanego zabiegu chirurgicznego i/lub zapalenia na ich stężenia. Dodatkowym celem było ustalenie przydatności badanych biomarkerów w praktyce klinicznej. W pracach oryginalnych zastosowano nowoczesne techniki badawcze z zastosowaniem cytometrii przepływowej oraz przy użyciu zestawu odczynników BURSTTEST (do oceny metabolizmu tlenowego neutrofilów) czy przeciwciał monoklonalnych sprzężonych z fluorochromami (do oceny ekspresji receptorów TNF- α).

Z kolei stężenia badanych cytokin, hormonów i białek ostrej fazy oceniano za pomocą metody ELISA (NGAL, TGF- β 1, kortyzol) lub technologii Luminex xMAP (IL-6, PCT) oraz metody immunoturbidymetrycznej (CRP). Przeprowadzone na populacji wieku rozwojowego badania i wykazane rezultaty z pierwszej publikacji wskazują na możliwość wykorzystania oceny metabolizmu tlenowego neutrofilów (BURSTTEST-u) w praktyce klinicznej do różnicowania etiologii SIRS, jak też w aspekcie prognostycznym. Idąc dalej wyniki badań uzyskane z kolejnej publikacji zachęcają do jednoczesnego oznaczania stężenia CRP, NGAL i IL-6 w przypadku podejrzenia zapalenia wyrostka robaczkowego, co obok danych z wywiadu, badania klinicznego czy badań obrazowych, zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania tej choroby. Ponadto, w recenzowanej rozprawie (trzecia publikacja) dokonano oceny zastosowania metod inwazyjnych (klasycznych) i małoinwazyjnych (laparoskopowych) w chirurgii dziecięcej. Podkreślono zalety zabiegów małoinwazyjnych oraz wynikające z tego praktyczne wnioski dla klinicystów, z uwzględnieniem pourazowej immunosupresji zwłaszcza po zabiegach metodą klasyczną. W ostatniej części cyklu prac (czwarta publikacja) przedstawiono rolę neutrofilów w patogenezie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, podkreślając ich zdolności do zabijania patogenów, właściwości



KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok
Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,
tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat
e-mail: medrat@umb.edu.pl

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



immunoregulacyjne oraz naprawcze tkanek. Podkreślono udział ROS, wytwarzanych podczas „wybuchu oddechowego” przez neutrofile zaktywowane w rozwoju SIRS. Zwrócono uwagę na zarówno ochronną rolę jak i prozapalne właściwości ROS w odpowiedzi obronnej ustroju; ponadto, omówiono użyteczne klinicznie biomarkery SIRS związane z neutrofilami i ich rolę w diagnozowaniu i prognozowaniu przebiegu sepsy, oparzeń czy COVID-19.

W rozdziale Dyskusja Autor w sposób dość obszerny, dojrzały, świadczący o pełnej znajomości przedstawianych zagadnień, omawia wyniki swych badań, porównując je i dyskutując z wynikami uzyskanymi przez innych. Doktorant nie ogranicza się jedynie do opisu zachowania się poszczególnych wskaźników, ale trafnie interpretuje uzyskane wyniki, wykorzystując dane z piśmiennictwa.

Pracę kończą wnioski w liczbie sześciu, które są odpowiedzią na zadania postawione w celach pracy.

W dalszej części Doktorant zamieszcza Streszczenie w języku polskim i angielskim, które zwięźle przedstawia wyniki przeprowadzonych badań oraz powtarza część opisową rozprawy przetłumaczoną na język angielski.

Podkreślenia wymaga strona graficzna pracy i jej układ ułatwiający śledzenie toku myśli przez ich ilustrację tabelami i rycinami zamieszczonymi w pełnych tekstach publikacji będących podstawą dysertacji. Język jest prosty i jasny, chociaż Autor nie ustrzegł się dwóch sformułowań, które zwróciły uwagę recenzenta. Otóż obecnie nie stosuje się już określenia „posocznica” zastąpionego przez „sepsę” i stężenia substancji badanych określa się właśnie używając słowa „stężenie”, a nie „poziom”. Są to jednak drobne uwagi natury redakcyjnej, nie umniejszające wartości dysertacji, łatwe do usunięcia podczas przygotowywania kolejnych publikacji do druku.

Podsumowując uważam, że Doktorant wykazał bardzo dobre przygotowanie, znajomość piśmiennictwa dotyczącego omawianego zagadnienia, umiejętność samodzielnego myślenia i rozwiązywania zagadnień oraz krytyczny, rzeczowy stosunek do omawianego tematu. Model badania jest jasny i logiczny, a wytknięte cele zostały konsekwentnie zrealizowane i zapisane we wnioskach. Największym osiągnięciem pracy jest jej wartość praktyczna wskazująca na fakt, iż reakcja organizmu na uraz jest złożonym procesem



KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: medrat@umb.edu.pl


<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



immunologiczno-zapalnym, który skutkuje zmianami hormonalnymi i metabolicznymi mającymi na celu inicjowanie procesu naprawczego oraz ochronę tkanek i narządów przed szkodliwymi skutkami stresu oraz ocena zachowania się stężeń wybranych biomarkerów może stanowić cenne narzędzie diagnostyczne i rokownicze w przebiegu ciężkich urazów i zakażeń u dzieci.

Uważam, że praca mgr Jarosława Sobczaka 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 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule 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.), przeto stawiam Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję w Wyróżnienie rozprawy ze względu na wysoki współczynnik oddziaływania $IF = 14,914$ publikacji będących podstawą dysertacji, bardzo wysoki poziom warsztatowy prowadzonych badań i dużą wartość praktyczną.

KIEROWNIK
Klinika Medycyny Ratunkowej

prof. dr hab. Jerzy Robert Ładny