

### **3. Streszczenie**

#### **Wybrane biomarkery odpowiedzi zapalnej, przeciwzapalnej i endokrynnej w przebiegu urazów u dzieci**

Rozprawa porusza istotne problemy związane z patogenezą układowej reakcji zapalnej 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). W pracy założono, że reaktywność prozapalna indukuje odpowiedź przeciwzapalną będącą ważnym czynnikiem patogenetycznym układowej reakcji zapalnej u pacjentów z ciężkimi urazami oraz poddawanych zabiegom operacyjnym. Weryfikacja tej hipotezy została zrealizowana poprzez postawienie hipotez pomocniczych (cele szczegółowe w poszczególnych publikacjach) i udzielenie na nie odpowiedzi, które zostały zawarte w podsumowaniu wyników i wnioskach przedstawionych na końcu poszczególnych publikacji. Przeprowadzone badania (pierwsza publikacja) ogniskują się na określeniu roli neutrofilów w złożonej i nie do końca wyjaśnionej patogenezie układowej reakcji zapalnej i 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- $\alpha$  (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- $\beta$ 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- $\alpha$ ). Z kolei poziomy badanych cytokin, hormonów i białek ostrej fazy oceniano za pomocą metody ELISA (NGAL, TGF- $\beta$ 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. Z kolei 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 niniejszej 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 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.