

**Ocena osiągnięcia będącego podstawą dla postępowania habilitacyjnego
pt.: „Wartość diagnostyczna związków pterynowych oznaczanych w moczu u
chorych na nowotwory śródczaszkowe leczonych operacyjnie”
oraz dorobku naukowego dr n. med. Zygmunta Siedleckiego**

1. Podstawowe dane o Kandydacie

Dr n. med. Zygmunt Siedlecki ukończył studia w 2004 r. na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. L. Rydygiera (aktualnie Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu) w Bydgoszczy. Już w trakcie stażu podyplomowego podjął pracę w Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, gdzie pracował w latach 2004-2013, do 2009 roku w pełnym wymiarze godzin a następnie do 2013 w ramach zajęć dodatkowych. Od 1 marca 2006 zatrudniony jest w Klinice Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Neurochirurgii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 Collegium Medicum im. L. Rydygiera UMK jako młodszy asystent w latach 2006-2011, następnie jako starszy asystent w latach 2011-2012 a od 1.10.2012 jako adiunkt Kliniki, gdzie od 1.09.2021 pełni funkcję zastępcy ordynatora Kliniki Neurochirurgii. Równoległe z pracą kliniczną w trakcie specjalizacji podjął działalność naukową, która zaowocowała przygotowaniem dysertacji doktorskiej złożonej w 2010 roku. Stopień doktora nauk medycznych nadała mu Rada Wydziału Lekarskiego na podstawie rozprawy „Ocena stężenia czynników angiogenezy w osoczu chorych leczonych operacyjnie z powodu nowotworów śródczaszkowych” w 2011 roku. Rok później uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie neurochirurgii a następnie kontynuował karierę naukowo-dydaktyczną jako adiunkt w Klinice Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Neurochirurgii Dziecięcej UMK w Bydgoszczy.

Dr Siedlecki opisane powyżej doświadczenie zawodowe uzupełnił na licznych szkoleniach i kursach, wśród których należy chociażby wymienić staż szkoleniowy na temat wybudzeń śródoperacyjnych w Montpellier u profesora Hugues Duffau.

Konkludując część recenzji poświęconą kwalifikacjom zawodowym i umiejętnościom praktycznym Habilitanta oraz „warsztatowi zawodowemu” w zakresie neurochirurgii należy skonstatować, że dr Siedlecki jest wykształconym neurochirurgiem z wieloletnim stażem klinicznym i umiejętnościami nabytymi i zweryfikowanymi w trakcie pracy w prominentnym ośrodku jakim jest Klinika Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Neurochirurgii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 Collegium Medicum im. L. Rydygiera UMK w Bydgoszczy. Zatem ocena sylwetki Habilitanta jako samodzielnego neurochirurga z kwalifikacjami do piastowania stanowisk kierowniczych zasługuje na ocenę pozytywną.

2. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych Habilitanta

Wg. danych dostarczonych w dokumentacji dorobek naukowy Habilitanta obejmuje 12 artykułów opublikowanych w anglojęzycznych czasopismach indeksowanych w bazie ISI Web of Science oraz 67 artykułów w czasopismach nieindeksowanych. W 33 z prac dr Siedlecki jest 1 autorem, natomiast w 5 drugim współautorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania publikacji Habilitanta wynosi 20,065 (punktacja KBN/MEiN=1938). Liczba cytowań (wg bazy ISI Web of Science) wynosi 50 (bez autocytowań), zaś indeks Hirscha = 5. Kwerenda własna bazy Scopus przeprowadzona przez Recenzenta (20.04.2023) wykazała 18 publikacji z liczbą cytowań 77 (bez autocytowań) oraz indeks Hirscha = 6 co świadczy o rosnącej rozpoznawalności prac, których autorem lub współautorem jest dr Siedlecki. Habilitant jest również współautorem całego szeregu rozdziałów (w sumie 28) w monografiach, z czego 15 powstało jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora co oznacza, że dr Siedlecki był ich współautorem już w trakcie szkolenia specjalizacyjnego.

Ponad to Habilitant brał również czynny udział w konferencjach krajowych i zagranicznych, jest współautorem 20 doniesień zjazdowych, z których 12 przedstawiono na konferencjach międzynarodowych.

Przed obroną doktoratu Habilitant opublikował 8 prac, w czasopismach nie posiadającym współczynnika oddziaływania IF. W tym samym czasie był współautorem 15 rozdziałów w monografiach oraz współautorem 13 aktywnych doniesień zjazdowych. Z powyższych danych wynika więc, że Habilitant znacząco rozwinął się naukowo w okresie po doktoracie, dzięki czemu między innymi powstała monografia naukowa stanowiąca osiągnięcie będące podstawą wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego.

W przedstawionej do oceny monografii Habilitant postanowił przeanalizować potencjalne znaczenie oznaczania związków pterynowych - grupy substancji uczestniczących w powstaniu stanu zapalnego w grupie pacjentów z nowotworami śródczaszkowymi. Dla prowadzonych w ramach prac badawczych analiz szczególnie istotnym jest fakt, że zmienione stężenia związków pterynowych w moczu obserwuje się w przypadku zaburzeń związanych z układową reakcją odpornościową takich jak infekcje, urazy, a przede wszystkim choroby nowotworowe. Prostota i nieinwazyjność pobrania próbki moczu od chorego zachęca do poszukiwania markerów różnych schorzeń których oznaczenie w moczu może mieć wartość diagnostyczną. Istotną luką literaturową w przypadku oznaczania związków pterynowych w moczu w przypadku nowotworów jest jednak brak danych na temat ich poziomów u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi ośrodkowego układu nerwowego, co stało się przyczynkiem do powstania monografii

przedstawionej do oceny jako osiągnięcie będące podstawą wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego.

Celem przeprowadzonych badań było oznaczenie w moczu i wykazanie potencjalnej wartości diagnostycznej pięciu związków pterynowych: neopteryny, biopteryny, pteryny, ksantopteryny i izoksantopteryny u chorych z nowotworami śródczaszkowymi leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii UMK w Bydgoszczy. Badaną grupę stanowiło 107 chorych na nowotwory śródczaszkowe (w tym 77 z nowotworami złośliwymi i 30 z nowotworami łagodnymi), zaś grupę kontrolną stanowiły 33 osoby bez choroby nowotworowej. Materiał do badania gromadzono w 2 punktach czasowych: pierwszym – bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym i drugim w ciągu 48 do 72 godzin po operacji; niezbędne analizy przeprowadzono w Zakładzie Toksykologii Katedry Toksykologii i Bromatologii Wydziału Farmaceutycznego CM UMK posiadającym wieloletnie doświadczenie w metodologii badań związków pterynowych w moczu. Na szczególne podkreślenie zasługuje jakość przeprowadzonej analizy statystycznej, w której poza oceną istotności statystycznej różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie poszczególnych zmiennych przeprowadzono również wielowymiarowe analizy zależności ocenianych parametrów z zastosowaniem modeli regresji logistycznej mające wykazać ewentualną przydatność oznaczanych związków jako potencjalnych markerów rozpoznania nowotworów wewnątrzczaszkowych. Przydatność diagnostyczną niektórych parametrów oceniono następnie za pomocą analizy ROC wykonywanej dwiema metodami: metodą stycznej z podaniem współczynnika kierunkowego która zapewnia najlepszą dokładność wyniku, a także metodą z wyznaczeniem indeksu Youdena, która z kolei zapewnia optymalne wartości i zbilansowanie czułości, swoistości i dokładności.

Uzyskane przez Habilitanta wyniki sugerują, że większość oznaczanych w badaniu związków pterynowych (za wyjątkiem ksantopteryny) charakteryzowało się istotnie niższym stężeniem w moczu chorych z nowotworami śródczaszkowymi w porównaniu z grupą kontrolną po skorygowaniu ich na ciężar właściwy moczu. Ciekawym wydaje się jednocześnie fakt, że ksantopteryna jako jedyna nie wykazała istotnego wyniku w przypadku skorygowania na ciężar właściwy moczu, a jednocześnie była istotnie podwyższona u chorych na nowotwory, jeżeli stężenie było skorygowane na poziom kreatyniny; wynik ten był całkowicie odwrotny niż pozostałych czterech związków odniesionych do ciężaru właściwego moczu. Analiza regresji logistycznej badanych parametrów, wskazała z kolei, że niskie stężenie neopteryny oraz izoksantopteryny w moczu wskazują na wysokie ryzyko występowania u badanych osób nowotworów śródczaszkowych. Przydatność diagnostyczną oznaczanych w moczu związków pterynowych oceniono także na podstawie wykresów ROC a uzyskane wyniki potwierdziły zależność stwierdzoną

wcześniej za pomocą analizy regresji logistycznej.

Porównując stężenia oznaczanych w moczu związków u chorych z nowotworami złośliwymi do chorych z nowotworami niskiego stopnia złośliwości Habilitant wykazał, że większość oznaczanych w badaniu związków pterynowych charakteryzowało się istotnie niższym stężeniem w moczu chorych z nowotworami wysokiego stopnia złośliwości w porównaniu z chorymi na nowotwory niskiego stopnia złośliwości. Co ciekawe, również w tym przypadku, statystycznie istotne wyniki uzyskano głównie dla stężeń związków pterynowych skorygowanych na ciężar właściwy moczu. Analogicznie do wcześniejszych analiz zastosowanie modelu regresji logistycznej pozwoliło wykazać, że izoksantopteryna ma statystycznie istotną wartość w szacowaniu, czy nowotwór jest złośliwy, czy nie. Wartość diagnostyczną izoksantopteryny w moczu w diagnozowaniu złośliwości nowotworu potwierdziły również analizy ROC.

Interesujące wyniki przyniosła również ocena zmian poziomów związków pterynowych we wczesnym okresie pooperacyjnym, która wykazała, że u chorych leczonych operacyjnie z powodu nowotworów wewnątrzczaszkowych rosną stężenia neopteryny oraz biopteryny w moczu, gdy stężenie badanych parametrów było skorygowane na poziom kreatyniny. W badanej grupie nie stwierdzono natomiast, aby zakres leczenia operacyjnego pozostał w związku ze zmianą stężenia oznaczanych w moczu parametrów; jednocześnie przedoperacyjne stężenie izoksantopteryny skorygowane na poziom kreatyniny było istotnie wyższe u chorych, u których zaobserwowano niekorzystny przebieg okołoperacyjny. Wartość diagnostyczną przedoperacyjnego stężenia izoksantopteryny w moczu jako predykatora możliwego niekorzystnego przebiegu okołoperacyjnego potwierdzono również za pomocą analizy ROC.

Uzyskane wyniki, poddane interpretacji poprzez przegląd dostępnego piśmiennictwa pozwoliły na wyciągnięcie wniosków, że neopteryna i izoksantopteryna oznaczone w moczu mają potencjalną wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu nowotworów mózgowia, zaś izoksantopteryna jest także potencjalnym markerem, czy nowotwór śródczaszkowy jest złośliwy. Poza tym izoksantopteryna oznaczona w moczu ma potencjalną wartość jako czynnik predykcyjny wystąpienia niekorzystnego przebiegu okołoperacyjnego. Na podstawie uzyskanych w tej monografii wyników, izoksantopteryna wydaje się mieć największe znaczenie diagnostyczne i predykcyjne w przypadku nowotworów śródczaszkowych.

Podsumowując, stwierdzam, że scharakteryzowana powyżej monografia naukowa wskazana przez Habilitanta jako osiągnięcie wynikające z art. 219 ust. 1, pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, poz. 85 ze zm.)

wnosi istotny, oryginalny i ważny wkład do wiedzy światowej, a zaplanowane, przeprowadzone i przeanalizowane przez Habilitanta eksperymenty jak również będąca ich efektem publikacja wskazują na to, że dr n. med. Zygmunt Siedlecki jest w pełni dojrzałym pracownikiem nauki zasługującym na pozycję samodzielnego pracownika naukowego.

3. Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego oraz współpracy międzynarodowej Habilitanta

Aktywność dydaktyczna Habilitanta w latach 2004 – 2013 obejmowała zajęcia z anatomii prawidłowej dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz Pielęgniarstwa i Fizjoterapii. W latach 2005 - 2007 prowadził również seminaria z patofizjologii układu nerwowego dla studentów logopedii UKW w Bydgoszczy. Aktualne aktywności dydaktyczne dr Siedleckiego obejmują prowadzenie zajęć ze studentami Wydziału Lekarskiego w Klinice Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Neurochirurgii Dziecięcej UMK. Ponadto od 2012 roku jest on opiekunem Studenckiego Koła Naukowego z Neurochirurgii, którego działalność naukowo-badawcza zaowocowała 2 publikacjami oraz szeregiem prezentacji na zjazdach studenckich. Obowiązki dydaktyczne dr Siedleckiego obejmują również prowadzenie szkolenia specjalizacyjnego w zakresie neurochirurgii jako kierownik specjalizacji 3 lekarzy (dwoje zakończyło już szkolenie a 1 jest w trakcie szkolenia).

Aktywność organizacyjna Habilitanta to między innymi pełnienie funkcji delegata do Rady Wydziału Lekarskiego (RWL) CM UMK jako pracownik nie będący samodzielnym pracownikiem nauki przez 3 kadencje jednocześnie związanej z pełnieniem funkcji członka komisji skrutacyjnej na posiedzeniach RWL przez 2 ostatnie kadencje. Aktualnie dr Siedlecki pełni funkcję członka trzech komisji na Wydziale Lekarskim: Wydziałowej Komisji ds. nostryfikacji, Wydziałowej Komisji Programowej oraz Wydziałowej Komisji Wydawniczej. Od 01.09.2021 roku sprawuje także funkcję zastępcy kierownika Kliniki Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Neurochirurgii Dziecięcej. W ramach działalności w Polskim Towarzystwie Neurochirurgów przez 2 kadencje pełnił funkcję sekretarza Oddziału Kujawsko – Pomorskiego Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów.

Międzynarodowa działalność Habilitanta dotyczy organizacji misji medycznej w Etiopii „Polish Medical Team – helping hand”. Dr Siedlecki był odpowiedzialny za ustalenie i dopracowanie całej merytorycznej strony przedsięwzięcia doboru chorych, opracowania planów operacyjnych jak i sporządzenia zapotrzebowania na niezbędne do tego celu implanty medyczne.

4. Podsumowanie

Stwierdzam, że dr n. med. Zbigniew Siedlecki spełnia wszystkie wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w rozumieniu artykułu 219 pkt 2 pp. b ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, poz. 85 ze zm.) a przedstawiona do oceny monografia będąc oryginalnym osiągnięciem autora jednocześnie jest punktem wyjścia do kontynuacji dalszych badań pod kierunkiem Habilitanta. Biorąc powyższe pod uwagę przedkładam wniosek o dopuszczenie dr n. med. Zbigniewa Siedleckiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.



Lublin, dnia 29.04.2023 r.