



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Department of Pharmaceutical Biochemistry
and Molecular Diagnostics
with Laboratory of Molecular Diagnostics
& Pharmacogenomics

Zakład Biochemii Farmaceutycznej
i Diagnostyki Molekularnej
z Pracownią Diagnostyki Molekularnej
i Farmakogenomiki

tel/fax: +48 42 677-91-26
e-mail: marek.mirowski@umed.lodz.pl

prof. dr hab. n. farm. Marek Mirowski

Łódź, 8 kwietnia 2022 r.

Recenzja

dotycząca oceny osiągnięcia naukowego dr n. med. Dariusza Kotłegi, działalności naukowo-badawczej, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w związku z decyzją Rady Doskonałości Naukowej z dnia 31 stycznia 2022.

Ocenę przygotowano w oparciu o wymagania określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.). Pełną dokumentację otrzymano w dniu 4 marca 2022 r.

Informacje o Kandydacie

Dr n. med. Dariusz Kotłega ukończył Wydział Lekarski Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w 2006r. i odbył roczny staż w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Nr 2 PUM w Szczecinie. W 2007 r. rozpoczął trzyletnie dzienne studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W tym samym roku ukończył studia podyplomowe – „Zarządzanie w opiece zdrowotnej” – Zachodniopomorskiej Szkole Biznesu w Szczecinie. W roku 2011 uzyskał stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Dwa lata później został specjalistą w dziedzinie neurologii. W tym okresie aktywności zawodowej (2008-2013) był związany z Pomorskim Uniwersytetem Medycznym (PUM) w Szczecinie pracując jako młodszy asystent, a następnie lekarz rezydent w Klinice Neurologii z Pododdziałem Udarowym SPSK 1 PUM następnie jako asystent i wykładowca w Katedrze i Klinice Neurologii PUM. Od 2013 pracuje jako lekarz specjalista neurolog w poradni neurologicznej w Zielonej Górze. W 2014r. został zatrudniony na dwa lata w Urzędzie Marszałkowskim Województwa Lubuskiego jako koordynator przygotowań do utworzenia kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Zielonogórskim. W tym samym roku został biegłym sądowym w dziedzinie neurologii przy Sądzie Okręgowym w Zielonej Górze i funkcję sprawował przez 4 lata. Od 2015 jest Ordynatorem Oddziału Neurologii i Leczenia Udarów Mózgu i od 2018 Ordynatorem Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej w Głogowskim Szpitalu Powiatowym w Głogowie. Jest także pracownikiem naukowym zatrudnionym na etacie adiunkta w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii, Instytutu Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego, w którym jak wynika ze strony internetowej, pełni funkcję Prorektora ds. Collegium Medicum.

Ocena dorobku naukowego i działalności badawczej przed uzyskaniem stopnia dr n. medycznych

Dorobek naukowy tego okresu obejmuje 5 publikacji, o punktacji MNiSW wynoszącej 6 dla każdej z nich oraz 3 komunikaty naukowe. Dwie pierwsze, tematyką nawiązującą do ukończonych

studiów podyplomowych z zakresu „Zarządzania w opiece zdrowotnej” i dotyczą outsourcingu w szpitalu klinicznym (Ann. Acad. Med. Stetin. 2011, 57, 3: 93-100; Studia Mater. Pol. Stow. Zarz. Wiedzą 2011, 54: 278-287). Kolejne dwie prace dotyczą porównania skuteczności operacyjnego leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu (Perinatol. Neonatol. Ginekol. 2011, 4,3: 185-191; Perinatol. Neonatol. Ginekol. 2011; 4: 206-212) i ostatnia w tym cyklu przedstawia efekty leczenia pochodnymi tamsulozyny u pacjentek z rozpoznaną przeszkodą podpęcherzową (Perinatol. Neonatol. Ginekol. 2010, 3: 232-235). Ponadto, Kandydat w tym okresie był autorem 3 krajowych doniesień zjazdowych dotyczących czynników prognostycznych lepszej skuteczności leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu, wiedzy o udarze niedokrwiennym mózgu wśród osób obciążonych czynnikami ryzyka chorób naczyniowych. Ostatnie z doniesień dotyczyło zespołu pozapiramidowego i polineuropatii.

W 2011r. Habilitant uzyskał stopień doktora nauk medycznych zakresie medycyny, który obronił na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie na podstawie dysertacji zatytułowanej „Polimorfizm 717 A/G genu CRP a stężenie białka C-reaktywnego u chorych w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu, leczonych simwastatyną”, której promotorem był prof. Przemysław Nowacki i w której przeprowadził analizę polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) -717A>G (rs 2794521:C>T) w promotorze genu CRP (C-reactive protein, pentraxin-related) metodą PCR-RFLP z użyciem enzymu restrykcyjnego Bsh12361.

Omówienie osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe Habilitanta pt.: „Znaczenie kwasów tłuszczowych oraz mediatorów zapalnych wywodzących się z kwasów tłuszczowych (eikozanoidów) u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu” składa się z cyklu 5-ciu prac oryginalnych oraz 1 pracy poglądowej o sumarycznym IF wynoszącym 27,398 pkt. i punktacji MNiSW 690 pkt.. Zaprezentowane prace są dobrze wyselekcjonowane, charakteryzują się wysokimi współczynnikami oddziaływania, stanowią spójną całość i posiadają elementy nowości naukowej. Do osiągnięcia zostały wybrane prace eksperymentalne opublikowane w latach 2020 i 2021 w *Mediators Inflamm.* 2020; *Int. J. Mol. Sci.* 2020; *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021; *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2021, w których dr Dariusz Kotłęga jest pierwszym autorem i swój udział w przygotowanie tych prac ocenia na 80% co pozwala na uznanie wiodącej Jego roli w tych publikacjach. Kolejna (piąta w cyklu) praca eksperymentalna jak również praca przeglądowa zamykająca osiągnięcie to publikacje w których Habilitant jest drugim autorem, który miał znaczący udział w ich powstaniu i opublikowaniu i procentowo określił go odpowiednio na 45% i 40%.

Osiągnięcie naukowe dotyczy udaru niedokrwiennego mózgu, którego konsekwencją jest niepełnosprawność i wysoki wskaźnik umieralności. W patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu ważną rolę odgrywają czynniki ryzyka - z grupy modyfikowalnych oraz niemodyfikowalnych. Tym pierwszym przypisywana jest wiodąca rola, określana na 90% w wystąpieniu udaru mózgu. Tak więc dieta i styl życia są kluczowymi czynnikami ryzyka udaru mózgu, które mogą bezpośrednio bądź pośrednio (przy udziale mediatorów zapalnych) wpływać na wystąpienie udaru. Istotnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu są wolne kwasy tłuszczowe (FFA, *ang. free fatty acids*), nasycone - kwas palmitynowy (C16:0) lub stearynowy (C18:0) i nienasycone - jednonienasycone (MUFA, *ang. monounsaturated fatty acids*) i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *ang. polyunsaturated fatty acids*). W patogenezie udaru mózgu, istotną rolę odgrywają kwasy tłuszczowe wielonienasycone: - omega-3: kwas α -linolenowy (ALA, C18:3), kwas eikozapentanowy (EPA, C20:5), kwas dokozaheksaenowy (DHA, C22:6), - omega-6: kwas linolowy (LA, C18:2), kwas γ -linolenowy (GLA, C18:3), kwas arachidonowy (AA, C20:4). Kwasy α -linolenowy i linolowy które muszą być dostarczone w diecie są ważnymi kwasami nienasyconymi, będącymi substratami do syntezy kwasów omega-6 i omega-3. Spośród wielu funkcji pełnionych przez nie w organizmie szczególnie ważne jest ich działanie immunomodulujące, wpływające na stan zapalny. Aktywację stanu zapalnego wywołują długołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe poprzez tworzenie kompleksów wielobiałkowych,

aktywację TLR4, generowanie inflammasomu NLRP3 (*ang. NOD-like receptor family, pyrine domain containing 3*) jak i kumulację triacylogliceroli w tkance tłuszczowej.

Ciekawymi i ważnymi związkami o działaniu wpływającym na układ immunologiczny są pochodne kwasu arachidonowego określane mianem eikozanoidów. Znanym jest fakt, że kwas arachidonowy jest prekursorem kilku grup związków o silnym i bardzo zróżnicowanym działaniu biologicznym i jego pochodne, syntetyzowane przez lipooxygenazy (15-LOX, 5-LOX) do form ostatecznych, takich jak lipoksyny w dwóch izoformach – lipoksyna A4 (LXA4) oraz lipoksyna B4 (LXB4) jak również pochodne kwasów omega-3 - rezolwiny, protektyny i marezyny są mediatorami niwelującymi stan zapalny.

W piśmiennictwie można znaleźć informacje na temat udziału eikozanoidów w patogenezie szeregu chorób zapalnych m. in. zapaleniu otrzewnej, zapaleniu płuc, generowaniu bólu, retinopatii, posocznicy, zapaleniu jelit, w chorobach układu krążenia, w tym w udarze mózgu, miażdżycy, cukrzycy, angiogenezie, zapalnej aktywności tkanki tłuszczowej i gospodarki lipidowej.

Dlatego przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr D. Kotłegi które analizuje znaczenie kwasów tłuszczowych i ich pochodnych zapalnych (eikozanoidów) w poszczególnych aspektach klinicznych u pacjentów z udarem mózgu jest nowatorskie i może stymulować dalsze badania zmierzające do określenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu jak i działań prewencyjnych opartych o nowe, personalizowane interwencje dietetyczne jak i farmakologiczne.

Omawianie wyników w osiągnięciu Habilitant rozpoczął od pracy opublikowanej w *Sci. Rep.* 2020; vol. 10, 1, art. 12849. DOI: 10.1038/s41598-020-69831-0. IF: 4,379, MNiSW: 140 pkt.. Określono w niej związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu, a obecnością (jakościową i ilościową) kwasów tłuszczowych, ich pochodnych zapalnych. Badania zostały przeprowadzone na osoczu pobranym od 75 pacjentów z dobrze zdiagnozowanym udarem niedokrwienym mózgu (tomografia komputerowa - TK, jądrowy rezonans magnetyczny – NMR w odniesieniu do grupy kontrolnej (n=35). Kwasy tłuszczowe identyfikowano za pomocą chromatografii gazowej posługując się wzorcami. Pochodne eikozanoidów (mediatory zapalenia) oznaczono techniką HPLC. W obu pulach osocza zidentyfikowano i oznaczono ilościowo 33 wolne kwasy tłuszczowe. W 21 przypadkach uzyskano istotne statystycznie różnice. Analiza 17 mediatorów stanu zapalnego w 11 przypadkach wykazała istotnie statystycznie różnice. U pacjentów z udarem mózgu zaobserwowano **wyższy poziom** kwasu palmitynowego C16:0, kwasu oleopalmitynowego C16:1, kwasu olejowego C18:1n9, kwasu wakcenenowego C18:1, kwasu gamma-linolenowego C18:3n6, kwasu arachidonowego C20:0, kwasu behenowego C22:0, kwasu erukowego C22:1cis13, kwasu lignocerynowego C24:0 i kwasu nerwonowego C24:1. **Niższy poziom** w tej grupie został stwierdzony dla kwasu tridekanowego C13:0, kwasu cis-10-pentadekanowego C15:1, kwasu heptadekanowego C17:0, kwasu cis-10-heptadekanowego C17:1, kwasu stearynowego C18:0, kwasu linolowego C18:2n6c, kwasu linoleaidowego C18:2n6t, kwasu linolenowego C18:3n3, kwasu cis-11-eikozadienowego C20:2, kwasu cis-11-eikosatrienowego C20:3n3, kwasu eikozapentanowego C20:5n3, kwasu cis-dokodienowego C22:2, kwasu dokozaetraenowego C22:4n6, kwasu dokozapantenowego C22:5w3, kwasu dokozaheksaenowego C22:6n3.

Analiza HPLC eikozanoidów, wykazała wyższy poziom dla prostaglandyny E2, 18RS HEPE, 15S HETE i niższe dla lipoksyny LTX A4 5S(6R) 15R, 16RS HETE, 13S HODE, 9S HODE, 17RS HDHA, 5 oxo ETE, 5 HETE i rezolwiny D1.

Ciekawą obserwacją było stwierdzenie różnic w dystrybucji kwasów tłuszczowych w zależności od płci. Różnice wykazano dla kwasu tridekanowego C13:0, kwasu tetradecenowego C14:1, kwasu cis-10-pentadekanowego C15:1, kwasu palmitynowego C16:0, kwasu oleopalmitynowego C16:1, kwasu cis-10-heptadekanowego C17:1, kwasu stearynowego C18:0, kwasu olejowego C18:1n9. Takich różnic nie odnotowano dla eikozanoidów.

Autorzy zwracają uwagę na istotną rolę kwasów tłuszczowych i eikozanoidów w patogenezie różnych chorób. Kwas tridekanowy C13:0 po elongacji i metabolizmie może być substratem do syntezy mediatorów prozapalnych. Kwas olejowy C18:1w9, może powodować kumulację lipidów, rozwój miażdżycy i zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Eikozanoidy prozapalna (HETE,

prostaglandyna E2, tromboksan i leukotrieny serii 4 i 5), towarzyszą udarowi mózgu i prawdopodobnie wpływają na ryzyko jego wystąpienia.

W pracy przeglądowej (Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(8), 4207; <https://doi.org/10.3390/ijms22084207>. IF: 5,923, punktacja MNiSW: 140 pkt. ze współautorstwem dr D. Kotłegi podsumowano dostępne dane piśmiennictwa w których poruszono problem terapeutycznego wykorzystania lipoksyn w kontekście udaru niedokrwiennego mózgu w którym obserwowana jest dezintegracja bariery krew-mózg, co skutkuje zaburzeniami metabolicznymi i powstaniem kaskady zapalnej, prowadzącej do uszkodzenia komórek poprzez stres oksydacyjny z następującymi reakcjami cytotoksycznymi i obrzękiem mózgu, w którym istotną rolę przypisuje się aquaporynie 4 i która może stanowić potencjalny cel terapeutyczny. Korzystne efekty obserwowano po podaniu analogu lipoksyny A4 – BML-111, polegające na znacznym zmniejszaniu rozmiarów udaru i ochronie kory mózgowej, wynikającej prawdopodobnie ze zmniejszenia przepuszczalności bariery krew-mózg w modelach zwierzęcych udaru niedokrwiennego mózgu. Co więcej, lipoksyna A4 działała przeciwzapalnie poprzez hamowanie produkcji cytokin prozapalnych i zwiększanie ilości cytokin przeciwzapalnych. Lipoksyny i ich analogi, jak sugerują Autorzy, mogą znaleźć zastosowanie w zmniejszaniu szkód spowodowanych udarem.

W kolejnej pracy Mediators Inflamm. 2020; art. 6676247. DOI: 10.1155/2020/6676247, IF: 4,711, MNiSW: 100 pkt., w której dr D. Kotłega jest pierwszym autorem zbadano wpływ FFA i eikozanoidów na poziom BDNF (*ang. the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor*) u pacjentów po udarze mózgu. Białko BDNF poprawia plastyczność mózgu, wpływa na neurogenezę i neuroprotekcję. BDNF zyskał miano markera w ocenie rokowania i deficytu neurologicznego u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Za przeprowadzeniem takiej analizy przemawiał fakt, że poziom BDNF może być modulowany przez czynniki obecne w diecie. Badania przeprowadzono u 73 pacjentów po udarze mózgu. Poziomy FFA i eikozanoidów oceniono za pomocą chromatografii gazowej i cieczowej do oznaczenia czynnika BDNF zastosowano test immunoenzymatyczny ELISA. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniem BDNF a kwasem oleopalmitynowym C16:1 ($R_s = 0,264$) i kwasem eikozatrienowym C20:3n6 -DGLA ($R_s = 0,398$), oraz ujemną korelację z kwasem erukowym C22:1n9 ($R_s = -0,301$) i kwasem omega-3 α -linolenowym (ALA, 18:3n-3; $R_s = -0,238$). Spośród badanych eikozanoidów jedynie lipoksyna A4 15-epi-LxA4 wykazywała ujemną korelację ze stężeniem BDNF ($R_s = -0,268$).

W kolejnej pracy w ocenianym cyklu Int. J. Mol. Sci. 2020; vol. 21, 15, art. 5220. DOI: 10.3390/ijms21155220. IF: 5,923, MNiSW: 140 pkt. przeprowadzono analizę wpływu kwasów tłuszczowych i ich pochodnych zapalnych – eikozanoidów, na nasilenie objawów depresji u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. W okresie 5-ciu lat po udarze częstość występowania depresji sięga 50%. W ostrej fazie udaru mózgu objawy depresyjne mogą również wystąpić u 50% pacjentów. Tak więc problem depresji jest częsty co uzasadnia podjęcie tego typu analiz. Badaniu poddano 74 pacjentów u których w ostrej fazie udaru oznaczono chromatograficznie FFA i ich pochodne zapalne. Wszyscy pacjenci zostali ocenieni w 21-punktowej skali depresji Becka (Beck Depression Inventory-II, BDI-II) w okresie 7 dni po wystąpieniu udaru oraz po upływie 6 miesięcy. W siódmej dobie od wystąpienia udaru mózgu, wyniki w skali BDI-II wykazały ujemną korelację z kwasami tłuszczowymi (kwasem tridekanowym C13:0, kwasem cis-10-pentadekanowym C15:1, kwasem cis-10-heptadekanowym C17:1, kwasem stearynowym C18:0, kwasem eikozatrienowym C20:3n6, kwasem erukowym C22:1cis13 i DHA C22:6n3. W dodatkowej analizie podgrup poziom kwasu omega-3 DHA był istotnie wyższy w grupie pacjentów z niższym wynikiem w skali BDI-II. Podobną korelację stwierdzono dla kwasu omega-6 eikozatrienowego C20:3n6. W badaniu kontrolnym po upływie 6 miesięcy wynik w skali BDI-II był dodatnio skorelowany z poziomem kwasu palmitynowego C16:0. Lipoksyna A4 15-epi-LxA4 była dodatnio skorelowana z wynikiem w skali BDI-II w pierwszym badaniu, a po 6 miesięcy nie stwierdzano istotnego związku. Pewne zależności pomiędzy zmianami w skali BDI-

II w ciągu 6 miesięcy odnotowano w odniesieniu do eikozanoidów, takich jak protektyna D1 i 5-oxo-ETE.

Przedstawione korelacje ryzyka depresji w zależności od poziomów kwasów tłuszczowych i mediatorów zapalnych w okresie bezpośrednio po wystąpieniu udaru oraz 6 miesięcy po udarze wnoszą nowe elementy do wyjaśnienia patogenezy depresji. Oryginalnym wynikiem jest powiązanie nasilonych objawów depresji z poziomem kwasu palmitynowego C16:0 w badaniu przeprowadzonym po upływie 6 miesięcy jak również zaobserwowanie, że w okresie bezpośrednio następującym po wystąpieniu udaru mózgu występuje ujemna korelacja z kwasem tridekanowym C13:0, długołańcuchowym kwasem stearynowym C18:0 i kwasem C17:1 cis-10-heptadekanowym z grupy MUFA. Meta-analiza poziomu kwasu palmitynowego u pacjentów z depresją wykazuje podwyższony jego poziom, przy czym zależności pomiędzy tymi kwasami tłuszczowymi a ryzykiem depresji u pacjentów po udarze mózgu zostały po raz pierwszy zasugerowane przez Autorów pracy ocenianego osiągnięcia. Interesujące jest zaobserwowanie ujemnej korelacji pomiędzy poziomem kwasu omega-3 DHA i kwasem z grupy omega-6 (C20:3n6 kwas eikozatrienowy) a nasileniem objawów depresji. Co więcej, Autorzy wykazali korelację w ostrej fazie udaru mózgu z lipoksyną A4 15-epi-LxA4 (0,446) i nie odnotowywali jej po 6 miesiącach.

Przeciwnie znaczenie miał prozapalny metabolit wywodzący się z kwasu arachidonowego, tj. 5-oxo-ETE. Pozostałe badane eikozanoidy nie miały znaczenia w odniesieniu do nasilenia objawów depresji. Podsumowując omawianą pracę istotne wydaje się zwrócenie uwagi na znaczenie eikozanoidów, takich jak lipoksyna A4 i protektyna D1 w obecności objawów depresji u pacjentów z udarem mózgu.

Kolejna praca w cyklu *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, 18, 6500. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126500>. IF: 3,39, MNiSW: 70 pkt. poświęcona jest określeniu wpływu wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) na ryzyko udaru, potencjalnej demencji w tym także na funkcje poznawcze u pacjentów po udarze mózgu. Badania przeprowadzono na osoczu pobranym od 72 pacjentów z udarem niedokrwiennym, których funkcje poznawcze oceniono siedem dni po udarze. Obserwacja późniejsza (po sześciu miesiącach) była możliwa u 41 pacjentów.

Analizę poziomów wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy po siedmiu dniach po udarze wykonano za pomocą chromatografii cieczowej. Wykazano bezpośrednią korelację pomiędzy wynikami przeprowadzonego testu neuropsychologicznego, mającego na celu ocenę funkcji poznawczych (*test Cognitive Verbal Learning Test*) i poziomami kwasu arachidonowego C20:4n6 i kwasu eikozapentaenowego C20:5n3, natomiast ujemne korelacje zaobserwowano dla kwasów ALA C18:3n3, stearynowego C18:4n3 i trikozanowego C23:0. Wyniki testu rozpiętości cyfr i testu płynności werbalnej korelowały dodatnio z kwasem mirystynowym C14:0 i kwasem mirystolenowym C14:1, i ujemnie z kwasem wakcynowym C18:1, kwasem cis-11-eikozatrienowym C20:3n3, C22:1/C20:1. Na podstawie otrzymanych wyników sugerowano, że nasycone kwasy tłuszczowe odgrywają negatywną rolę w długoterminowych wynikach poznawczych u pacjentów po udarze, a wielonienasycony kwas tłuszczowy (n3 PUFA) może brać udział w patogenezie zaburzeń poznawczych związanych z udarem.

Dr D. Kotłęga i wsp., podjęli również próbę określenia wpływu eikozanoidów na stan poznawczy pacjentów po udarze (*Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2021, 156, 106576. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2021.106576>. IF: 3,072, MNiSW: 100 pkt.).

Zaobserwowano ujemną korelację prostaglandyny E2 z wynikami testu Montreal Cognitive Assessment (MOCA) w 7 dniu po udarze. Poziom kwasu 9-hydroksyoktadekadienowego (9S-HODE) był istotnie wyższy u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych w teście MOCA na tle pozostałych chorych. We wstępnej ocenie neuropsychologicznej marezyna kwas 1-, 5-hydroksyeikozatetraenowy (HETE), 12S-HETE i 15S-HETE były ujemnie skorelowane z Kalifornijskim Testem Nauczania Werbalnego (CVLT) i z funkcjami poznawczymi.

W badaniu kontrolnym stwierdzono negatywne korelacje dla prostaglandyny E2, merezyny 1, leukotrienu B4, 13S HODE, 9S-HODE. Jediną pozytywną korelację zaobserwowano dla 15S-HETE.

Habilitant wykazuje, że eikozanoidy mogą odgrywać rolę w zapaleniu układu nerwowego. Mogą wpływać na stan poznawczy na początku udaru. Wyższy poziom szeregu eikozanoidów, tj. marezyny 1, 5 HETE, 12S HETE, 15S HETE, 9S-HODE i 13S-HODE związany jest z gorszą sprawnością poznawczą.

W Innych testach neuropsychologicznych dr D. Kotłęga wraz ze współautorami wykazują korzystny wpływ rezolwiny D1 na lepszą sprawność poznawczą. Autorzy wysuwają wniosek neuroprotekcynnego działania rezolwiny D1 poprzez wpływ na receptor GPCR oraz zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego wynikającego z obecności amyloidu β -42. Ten kierunek, dotyczący badań efektów działania egzogennej rezolwiny D1 w urazowym uszkodzeniu mózgu w modelu zwierzęcym był realizowany już poza osiągnięciem naukowym Habilitanta (Int J Mol Sci. 2020 Oct 15;21(20):7628. doi: 10.3390/ijms21207628. IF 5,923, MNISW: 140).

Podsumowując osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr D, Kotłęgę należy stwierdzić, że jest oryginalne, wnoszące nowe elementy w badania w zakresie patogenezy udaru niedokrwienego mózgu. Do istotnych konkluzji należy udokumentowanie, że wolne kwasy tłuszczowe (kwas palmitynowy, kwas arachidonowy, EPA, DHA) i ich zapalne pochodne – eikozanoidy (lipoksyny, rezolwina D1, 9S-HODE i 13S-HODE) wpływają na ryzyko wystąpienia udaru mózgu.

Lipoksyny i ich analogi, dzięki możliwości zmniejszania szkód spowodowanych udarem mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w farmakoterapii u pacjentów z udarem niedokrwienym mózgu.

Kwas erukowy C22:1n9, kwas α -linolenowy C18:3n3 - ALA, kwas oleopalmitynowy C16:1 i kwas eikozatrienowy (DGLA) C20:3n6 jak również lipoksyna A4 15-epi-LxA4 będąca mediatorem z grupy eikozanoidów mogą modulować poziomy białka neurotroficznego BDNF.

Udokumentowanie, że kwasy tłuszczowe - kwas tridekanowy C13:0, kwas cis-10-pentadekanowy C15:1, kwas cis-10-heptadekanowy C17:1, kwas stearynowy C18:0, kwas eikosatrienowy C20:3n6 (DGLA), kwas cis-13- dokosenowy C22:1, kwas dokosaheksaenowy C22:6n3 (DHA), kwas palmitynowy C16:0 jak i lipoksyna A4 15-epi-LxA4 wpływają na występowanie objawów depresji u pacjentów z udarem niedokrwienym mózgu.

Interesujące jest wykazanie, że kwasy tłuszczowe - kwas arachidonowy C20:4n6, kwas eikozapentaenowy C20:5n3, kwas α -linolenowy C18:3n3 (ALA), kwas stearydynowy C18:4n3, kwas trikozanowy C23:0, kwas pentadekanowy C15:0, kwas γ -linolenowy C18:3n6, kwas trikozanowy C23:0, kwas mirystynowy C14:0, kwas tetradecenowy C14:1, kwas wakceny C14:1 C18:1, kwas cis-11-eikozatrienowy C20:3n3, kwas cis11- eikozanowy C22:1/C20:1, kwas cis-11-eikodienowy C20:2 a także eikozanoidy - prostaglandyna E2, 9S-HODE, 13S-HODE i rezolwina D1 mogą wpływać na zaburzenia poznawcze u pacjentów po udarze niedokrwienym mózgu.

Prace wybrane przez Habilitanta są wieloautorskie, w których współautorzy swoimi podpisami potwierdzili zgodę na ich wykorzystanie w osiągnięciu naukowym. W oświadczeniach podkreślono wiodący wkład dr D. Kotłęgi w ich przygotowanie i upublicznienie. We wszystkich pracach jest autorem/współautorem koncepcji, analizy i interpretacji wyników. Z racji swojej specjalizacji i pełnionych funkcji ma dostęp do pacjentów, materiału badawczego jak i danych klinicznych, które w tego typu pracach są kluczowe. Nie należy jednak minimalizować innych członków zespołu, którzy wykonują żmudne oznaczenia za pomocą nowoczesnych technik chromatograficznych i które określono jako „wykonanie identyfikacji laboratoryjnej badanych wskaźników”. Oznaczenia te są prowadzone przez 2 do 4 specjalistów w zależności od publikacji. Godnym podkreślenia jest fakt utworzenia takiego zespołu badawczego i jego skutecznego funkcjonowania.

Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Poza przedstawionym do recenzji osiągnięciem w działalności naukowej dr D. Kotłęgi po uzyskaniu stopnia dr n. med. wyróżnić można kilka innych problemów badawczych. Jednym z nich jest problematyka poświęcona **aspektom patogenetycznym udaru mózgu z uwzględnieniem udziału**

czynników zapalnych, gospodarki lipidowej i uwarunkowań genetycznych. Pierwszy panel tematyczny związany jest ze statynami.

W pracy opublikowanej w Arch. Med. Sci. 2019; vol. 15, 2: 385-392. DOI: 10.5114/aoms.2019.82925. IF: 2,807, MNiSW: 70 określono rolę statyn u pacjentów z udarem mózgu na tle zakrzepowym i na tle zatorowym. Wyniki odniesiono do grupy kontrolnej (pacjenci nie przyjmujący statyn). U pacjentów, którzy nie przyjmowali statyn przed udarem mózgu stwierdzono większy deficyt neurologiczny i większą śmiertelność.

Analizy statyn pod kątem ich mechanizmów działania w odniesieniu do potencjalnych punktów uchwytu w leczeniu krwotoku śródmózgowego i krwawienia podpajęczynówkowego dokonano w pracy przeglądowej opublikowanej w Neurol. Neurochir. Pol. 2015; 49, 5: 322-328. DOI: 10.1016/j.pjnns.2015.07.007. IF: 0,747, MNiSW: 15.

Kolejna praca przeglądowa Post. Hig. 2016; 70: 435-447. DOI: 10.5604/17322693.1201197. IF: 0,690, MNiSW: 15 podsumowuje związki pomiędzy zmiennością genetyczną (polimorfizmami) genów kodujących białka, które mają znaczenie w metabolizmie statyn, ze szczególnym uwzględnieniem ich znaczenia w udarze mózgu. Opisane zostały polimorfizmy genów, które mogą wpływać na metabolizm statyn i kodują cytochrom P450, białkową rodzinę ATP-az, rodzinę transporterów ABC (*ang. organic anion transporter family*), apolipoproteinę E, zależną od lipoprotein fosfolipazę A2), lipoproteinę (a), receptor LDLR, inhibitory PCSK9 (*ang. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), reduktazę HMGCR, białko transportujące estry cholesterolu (CETP).

Patogenetyczne uzasadnienie stosowania statyn w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu w świetle zapalnej teorii rozwoju miażdżycy przedstawiono w publikacji przeglądowej Neurol. Neurochir. Pol. 2012; 46, 2: 176-183 IF: 0,486, MNiSW: 15, w której omówiono rolę leków z grupy statyn i ich wpływ na układ immunologiczny.

Autorzy kontynuując problematykę związaną ze statynami zbadali również efekt wywołany przez simwastatynę na poziom białka C-reaktywnego i profil lipidowy w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu w odniesieniu do polimorfizmu SNP -717A>G genu kodującego CRP (Pomeranian J. Life Sci. 2017; 63, 2: 22-26. DOI: 10.21164/pomjlifesci.246. MNiSW: 9).

Kolejną ścieżkę tematyczną podsumowują prace poświęcone **zagadnieniom przeciwciał przeciw utlenionym formom cholesterolu LDL (anty-oxLDL)** w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu (Neurol. Res. 2014; 36, 1: 86-91. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000268 IF: 1,439, MNiSW: 20). Wyniki pokazały, że przeciwciała anty-oxLDL występują częściej u pacjentów z udarem mózgu w porównaniu do grupy kontrolnej co więcej zaobserwowano korelację pomiędzy ich obecnością a hiperechogenicznością blaszek miażdżycowych, obecnością cukrzycy i większym stężeniem białka CRP.

Kolejna praca omawia **znaczenie czynnika neurotroficznego BDNF i wariantów polimorficznych kodującego go genu** w obrazie klinicznym pacjentów z udarem mózgu oraz znaczenie tych parametrów w rehabilitacji poudarowej (Neurol. Neurochir. Pol. 2017; 51, 3: 240-246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. IF: 0,817, MNiSW: 15). Problematyka podjęta w pracy wzbudziła zainteresowanie co zostało odnotowane przez redakcję (Editorial Note, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2019, Volume 53, no. 3).

Znaczenie czynników psychologicznych, takich jak stres, w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu zostało podsumowane w pracy przeglądowej opublikowanej w Neurol. Neurochir. Pol. 2016; 50, 4: 265-270. DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.03.006 IF: 0,857, MNiSW: 15.

W kolejnej pracy przeglądowej J. Clin. Neurosci. 2014; 21, 4: 574-577. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.06.016. IF: 1,378, punktacja MNiSW: 15 przedstawiono wpływ polimorfizmu 717A/G genu kodującego białko CRP na deficyt neurologiczny u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, a w pracy eksperymentalnej zbadano zależność pomiędzy tym

polimorfizmem (717A/G) a klasycznymi czynnikami ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu (Neurol. Neurochir. Pol. 2014; 48, 1: 30-34. DOI: 10.1016/j.pjnns.2013.12.001. IF: 0,641, MNiSW: 15).

Podsumowano również dostępne dane z piśmiennictwa dotyczące rezolwiny, czyli pochodnych zapalnych kwasów tłuszczowych EPA (eicosapentaenoic acid) oraz DHA (docosahexaenoic acid) w odniesieniu do aspektów patogenetycznych i możliwości leczenia w udarze niedokrwiennym mózgu (Int J Mol Sci. 2020 Oct 15;21(20):7628. doi: 10.3390/ijms21207628 IF: 5,923, MNiSW: 140). Podczas gdy rolę tromboksanu B2 jako potencjalnego markera w udarze niedokrwiennym mózgu, ze szczególnym odniesieniem do efektu kwasu acetylosalicylowego powodującego hamowanie syntezy tromboksanu przedstawiono w pracy poglądowej Int J Mol Sci 2021 zaakceptowanej do druku IF: 5,923, MNiSW: 140.

Kolejną wyodrębnioną tematyką badawczą zaprezentowaną w cyklu trzech prac eksperymentalnych dotyczy **komórek progenitorowych szpiku u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.**

W pierwszej pracy Curr. Neurovasc. Res. 2019; 16, 1: 19-26. DOI: 10.2174/1567202616666190129164906. IF: 1,649, MNiSW: 70 zbadano wpływ naczyniowych czynników wzrostu, takich jak VEGF (*ang. Vascular Endothelial Growth Factor*) i FGF (*ang. fibroblast growth factor*) na komórki progenitorowe szpiku (CD133+, CD133+/VEGFR2+, CD34⁻/CD133⁻/VEGFR2+) u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Praca opublikowana w Stem Cells Int. 2018; 2018, art. ID 2827580. DOI: 10.1155/2018/2827580. IF: 3,902, punktacja MNiSW: 20 koncentruje się na wpływie stosowanych leków hipotensyjnych z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE I) na komórki progenitorowe szpiku u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Kolejna praca Curr. Neurovasc. Res. 2018; 15, 2: 120-128. DOI: 10.2174/1567202615666180611120546. IF: 1,811, MNiSW: 30 skupia się na komórkach progenitorowych szpiku u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu wykazując, że stosowanie statyn w tej grupie chorych wpływa na mobilizację komórek progenitorowych.

W cyklu prac dotyczących **epidemiologii klasycznych czynników ryzyka udaru mózgu, pomocy przedmedycznej i skuteczności leczenia trombolitycznego** przedstawiono zależność pomiędzy istnieniem jednostronnego lub też obustronnego istotnego hemodynamicznie zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Analizie poddane zostały czynniki wpływające na jedno- lub obustronną lokalizację zmian miażdżycowych, poruszając temat zwapnień w tętnicach szyjnych i czynników hemodynamicznych w rozwoju miażdżycy takich jak zjawisko mechanotransdukcji (Pomeranian J. Life Sci. 2015; 61, 4: 378-382 - MNiSW: 9).

Poruszono także tematykę tzw. „wczesnej skuteczności” leczenia trombolitycznego w udarze mózgu (Stud. Med. 2019; 35, 1: 16-22. DOI:10.5114/ms.2019.84047 - MNiSW: 20).

U pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (n=2000) porównano wykrywalność czynników ryzyka udaru mózgu przed jego wystąpieniem na przestrzeni dekady (Post. Psychiatr. Neurol. 2019; 28, 2: 83-87. DOI: 10.5114/ppn.2019.86252 - MNiSW: 20) jak również przeanalizowano wykrywalność migotania przedsionków i wykrywalność migotania przedsionków podczas hospitalizacji oraz częstość stosowania doustnych antykoagulantów w prewencji udaru mózgu (Neurol. Neurochir. Pol. 2014; 48, 6: 410-415. DOI: 10.1016/j.pjnns.2014.10.002. IF: 0,641, MNiSW: 15). Przedstawiono również problem postępowania przedmedycznego związanego z zapewnieniem pacjentom dostępu do szybkiego wdrożenia leczenia trombolitycznego, mając na uwadze aspekty edukacji w populacji ogólnej (J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2016; 25, 2: 254-258. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.025. IF: 1,517, MNiSW: 20).

W skład pozostałego dorobku naukowego wchodzi jeszcze dwie prace poświęcone chorobie Parkinsona (Parkinsons Dis. 2016, art. ID 2835945. DOI: 10.1155/2016/2835945 IF: 1,702, MNiSW: 25 oraz J. Voice 2018; 32, 6: 715-722. DOI: 10.1016/j.jvoice.2017.08.018 IF: 1,453, MNiSW: 30). Cztery

opisy przypadków dotyczące aspektów analizy neuropsychologicznej u pacjentów ze schorzeniami OUN (Acta Neuropsychol. 2020; 18, 3: 393-401. DOI: 10.5604/01.3001.0014.4157 - MNiSW: 40, Acta Neuropsychol. 2019; 17, 1: 97-102. DOI: 10.5604/01.3001.0013.1852 - MNiSW: 40, Acta Neuropsychol. 2017; 15, 3: 341-355. DOI: 10.5604/01.3001.0010.6097 - MNiSW: 12; Aktual. Neurol. 2019; 19, 3: 145-148. DOI: 10.15557/AN.2019.0020 - MNiSW: 20). Także osiem prac z zakresu tematyki schorzeń neurologicznych, opisy przypadków, prace dotyczące aspektów metabolicznych w gospodarce węglowodanowej oraz dotyczące roli kwasów tłuszczowych i parametrów zapalnych w funkcjonowaniu mięśni. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020; 17, 21, art. 7855. DOI: 10.3390/ijerph17217855. IF: 3,39, MNiSW: 70; J. Physiol. Pharmacol. 2019; 70, 6: 943-953. DOI: 10.26402/jpp.2019.6.12. IF: 2,644, MNiSW: 70; Neurol. Neurochir. Pol. 2016; 50, 6: 474-48. DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.07.003. IF: 0,857, MNiSW: 15; Post. Psychiatr. Neurol. 2015; 24, 4: 239-243. DOI: 10.1016/j.pin.2015.11.002 - MNiSW: 13; Pomeranian J. Life Sci. 2017; 63, 3: 95-100. DOI: 10.21164/pomjlifesci.299 - MNiSW: 9; Pomeranian J. Life Sci. 2019; 65, 2: 42-44. DOI: 10.21164/pomjlifesci.574 - MNiSW: 20; Ann. Agric. Environ. Med. 2013; 20, 3: 528-532 - MNiSW: 30; Pomeranian J. Life Sci. 2016; 62, 3: 85-86.

W dorobku naukowym znajdują się także dwie prace dotyczące patogenezy i możliwości leczenia pęcherza nadreaktywnego (Pomeranian J. Life Sci. 2019; 65, 4: 9-13. DOI: 10.21164/pomjlifesci.626 - MNiSW: 20; Biomed Res. Int. 2019; art. ID 9515242. DOI: 10.1155/2019/9515242. IF: 2,276, MNiSW: 70).

Dr D. Kotłęga jest współautorem 8 doniesień zjazdowych prezentowanych w okresie od 2005 do 2015 roku na konferencji zagranicznej (1) i konferencjach/zjazdach krajowych (6). Jedno z doniesień przedstawione na XLIII Ogólnopolskiej Sesji Naukowej Studenckiego Towarzystwa Naukowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 8-10 marca 2012 roku wskazuje, że dr D. Kotłęga był opiekunem Studenckiego Koła Naukowego funkcjonującego przy Katedrze i Klinice Neurologii, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Analiza bibliometryczna

Z analizy bibliometrycznej publikacji autorstwa dr D. Kotłęgi opracowanej przez Dyrektora Biblioteki Głównej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie mgr Dagmarę Budek na dzień 26 października 2021 roku wynika, że w dorobku naukowym Habilitanta znajduje się 19 prac posiadających IF o łącznej wartości 48,725 i punktacji MNiSW wynoszącej 1090 pkt., oraz 10 prac w czasopismach bez IF o punktacji MNiSW wynoszącej 118; opisy przypadków – jedna praca z IF 0,857 (15pkt. MNiSW) i siedem bez IF o wartości 154 pkt. MNiSW. Ponadto, dr D. Kotłęga jest współautorem 9 prac przeglądowych z których 7 opublikowano w czasopismach z IF – suma 15,443, 335pkt MNiSW i dwóch prac poglądowych bez IF o punktacji MNiSW wynoszącej 23. Jest współautorem jednego streszczenia prezentowanego na zjeździe międzynarodowym i 8 prezentowanych na forum krajowym. Jest także autorem listu do redakcji w czasopiśmie bez IF. **Całość dorobku wyrażona jest IF wynoszącym 65,025 i 1755 pkt. MNiSW. Liczba cytowani 170 bez autocytowań 142 indeks H wynosi 9 wg. bazy Scopus.**

Działalność dydaktyczna

Dr D. Kotłęga rozpoczął swoją pracę naukową i dydaktyczną w Katedrze i Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego jako doktorant, lekarz rezydent i nauczyciel akademicki (asystent). Następnie został adiunktem w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu Zielonogórskiego. Prowadził (ćwiczenia, wykłady, seminaria) ze studentami kierunku lekarskiego, stomatologii, pielęgniarstwa, ratownictwa medycznego i fizjoterapii, także ćwiczenia i seminaria w języku angielskim dla studentów programu anglojęzycznego (kierunku lekarskiego oraz kierunku stomatologii). W latach 2015 – 2021 prowadził wykłady z przedmiotu neurologia oraz farmakologia dla studentów kierunku lekarskiego oraz kierunku pielęgniarstwa Uniwersytetu Zielonogórskiego i w roku 2019/2020 wykłady z przedmiotu neurologia dla studentów kierunku pielęgniarstwo w

Państwowej Wyższej Szkole Zawodowej w Głogowie. W latach 2010-2012 był opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Neurologii PUM. Opiekował się lekarzami odbywających staże kierunkowe z neurologii w trakcie specjalizacji w Oddziale Neurologii w Głogowie. Prowadził wykłady dla słuchaczy Uniwersytetu III Wieku w Zielonej Górze. Powierzano Mu również opiekę nad studentami zagranicznymi odbywającymi praktyki wakacyjne w Klinice Neurologii PUM.

Był koordynatorem utworzenia kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Zielonogórskim.

Pełnił funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr Barbary Pedy pt. „*Rola stylów radzenia sobie w ekspozycji na przewlekły stres jako czynników wpływających na nasilenie miażdżycy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu*” (promotor: dr hab. n. med. Marta Masztalewicz, obrona 09.2021, w dyscyplinie nauk medycznych), która była przygotowana w Oddziale Neurologii w Głogowie i w Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest Kierownikiem specjalizacji w dziedzinie neurologii lekarza rezydenta w Oddziale Neurologii i Leczenia Udarów Mózgu w Głogowie.

Działalność organizacyjna

Zapoznając się z życiorysem dr D. Kotłęgi szybko daje się zauważyć Jego duże zaangażowanie w pracę organizacyjną i społeczną. Już od studiów był zaangażowany w prace Rady Wydziału Lekarskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, pełnił funkcję sekretarza Oddziału Szczecińskiego w Międzynarodowym Stowarzyszeniu Studentów Medycyny IFMSA-Poland, był członkiem Samorządu Studentów Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie reprezentował doktorantów w Senacie Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W późniejszym okresie był włączony w pracę organów kolegialnych PUM:

- Uczelniana Komisja Programowa,
- Uczelniana Komisja Wyborcza,
- Rada Biblioteczna PUM,
- Komisja Socjalno-Bytowa dla Studentów,
- Odwoławcza Komisja Dyscyplinarna dla Studentów,
- Odwoławcza Komisja ds. Domów Studenckich.

Jako recenzent chciałbym podkreślić duże zaangażowanie, determinację dr D. Kotłęgi w prowadzenie badań naukowych. Pracując zawodowo w szpitalu w Głogowie jako neurolog i Ordynator Oddziału Neurologii, a także Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej, zorganizował w 2015r. wieloosrodkowy zespół badawczy, który zajmuje się medycyną translacyjną, funkcjonowanie którego jest możliwe dzięki możliwości wykorzystania materiału badawczego pochodzącego od pacjentów z udarem mózgu i umiejętności gromadzenia i użycia do celów naukowych danych klinicznych. W składzie tego zespołu znajdują się jednostki naukowe Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Uniwersytetu Zielonogórskiego w tym Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Katedra Fizjologii Stosowanej i Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytetu Zielonogórskiego i Katedra Żywienia Człowieka i Metabolomiki, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Członkostwo w krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

Dr D. Kotłęga jest członkiem Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego.

Członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

Wchodzi w skład komitetu redakcyjnego czasopisma „Clinical Neurology and Neuroscience” (NY, USA) oraz International Journal of Environmental Research and Public Health (IF 3,39).

Recenzje prac naukowych przygotowanych na zaproszenie edytorów w czasopismach polskich i zagranicznych

Dr D. Kotłęga był proszony o przygotowanie recenzji prac zgłaszanych do druku w poniższych czasopismach:

- Neurological Research (USA),
- Neuropsychiatric Disease and Treatment (UK),
- Medical Science Monitor (USA),
- Clinical Interventions in Aging (UK),
- Journal of Neurology Research (CA),
- Pomeranian Journal of Life Sciences (PL),
- Brain Sciences (CH),
- Nigerian Journal of Clinical Practice (NGR),
- BMC Neurology (UK),
- Healthcare (CH),
- Medicina (CH),
- Neurology Research International (wyd. Hindawi),
- International Journal of Environmental Research and Public Health (CH).

Informacja o odbytych stażach

Zaprezentowane w wykazie osiągnięć naukowych krótkoterminowe staże dotyczą okresu studiów lub okresu krótko po ich ukończeniu – miesięczny staże w Oddziale Wewnętrznym Szpitala Klinicznego w Atenach – (09.2006r.), w Oddziale Wewnętrznym szpitala w Newport - (09.2005r.) i Letnia Szkoła Neurologii Klinicznej i Neurochirurgii w Groningen – 10 dni (07.2004r.).

Udział w zespołach badawczych

Habilitany wchodził w skład zespołu badawczego w „Wieloośrodkowym, międzynarodowym, kontrolowanym z użyciem placebo, dwukierunkowym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3b, mającym na celu zbadanie działania 24-godzinnego przezskórnego podawania rotigotyliny na wczesnoporanną ruchliwość, jakość snu, symptomy nocne i objawy niemotoryczne u pacjentów z parkinsonizmem idiopatycznym”. Ukończył szkolenie „Good Clinical Practice”.

Ekspertyzy i opracowania na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców

Dr D. Kotłęga jest biegłym sądowym na terenie jurysdykcji Sądu Okręgowego w Zielonej Górze. Opracował ok. 200 opinii na potrzeby postępowań cywilnych, karnych i społecznych.

Udział w zespołach eksperckich lub konkursowych.

Habilitant był zaproszony do komisji konkursowej "Program polityki zdrowotnej wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych płuc dla mieszkańców województwa lubuskiego (2015r.)" jak również do Lubuskiej Rady Zdrowia (2016-2020r.).

Współpraca z sektorem gospodarczym

W latach 2014 – 2015 współpracował z Centrum Innowacji „Technologie dla Zdrowia Człowieka” w ramach Parku Naukowo-Technologicznego Uniwersytetu Zielonogórskiego Sp. z o.o.

Udział w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych

Wchodził w skład Komitetu Organizacyjnego III Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w Szczecinie (2010r.).

Podsumowując osiągnięcie naukowe dr Dariusza Kotłęgi należy podkreślić spójność wyselekcjonowanych prac, Jego rolę lidera w tworzenie koncepcji, zaprezentowania wyników wnoszących nowe elementy w rozwój badań związanych z patogenezą udaru mózgu. W celu rozwiązania problemu naukowego Habilitant potrafił nawiązywać kooperacje i prowadzić badania

wielotorowo z zespołami zajmującymi się badaniami w zakresie stanu zapalnego w tym kaskadą prozapalną kwasu arachidonowego, wykorzystującymi nowoczesne techniki analizy (m.in. chromatografia cieczowa, chromatografia gazowa). Ponadto, warsztat metodyczny zaprezentowany w publikacjach obejmuje techniki immunologiczne (ELISA) i techniki biologii molekularnej (PCR-RFLP).

Tematyka przedstawionych badań jest nowatorska i ma potencjał aplikacyjny i mam nadzieję, że pozwoli temu zespołowi aplikować o dalsze finansowanie przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) czy Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR). Badania wchodzące w zakres osiągnięcia naukowego były finansowane z Projektu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Regionalna Inicjatywa Excellence 2019-2022” (nr 002/RID/2019/20) oraz funduszy statutowych Uniwersytetu Zielonogórskiego.

Oceniana rozprawa habilitacyjna, dorobek naukowy spełniają kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Przedkładam zatem wniosek Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie dr n. med. Dariusza Kotłęgi do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK
Zakładu Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. farm. Marek Mirowski