

Dr hab.n.med. Andrzej Potemkowski,  
profesor nadzw. Uniwersytetu Szczecińskiego  
Katedra Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki  
Instytutu Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego  
ul Krakowska 71-79  
71 – 119 Szczecin

Szczecin, dnia 11 marca 2022

## **OCENA DOROBKU**

**w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk  
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne,**

**dr n. med. Dariusz Kotłęga**

### **Rozwój zawodowy**

Dr n. med. Dariusz Kotłęga tytuł lekarza uzyskał w 2006 roku na Wydziale Lekarskim ówczesnej Akademii Medycznej, a obecnie Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Przez kilka lat po studiach do 2013 roku pracował kolejno jako młodszy asystent, lekarz rezydent, wykładowca i asystent w Klinice Neurologii z Pododdziałem Udarowym SPSK 1 PUM w Szczecinie. W latach 2007 – 2009 był słuchaczem dziennych studiów doktoranckich w Katedrze i Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W latach 2014 – 2016 koordynował w Urzędzie Marszałkowskim Województwa Lubuskiego przygotowania do utworzenia kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Zielonogórskim. Od 2013 roku pracuje jako lekarz specjalista neurolog w poradni neurologicznej w Zielonej Górze, od 2015 jako Ordynator Oddziału Neurologii i Leczenia Udarów Mózgu w Głogowskim Szpitalu Powiatowym w Głogowie, a od 2018 w tymże samym szpitalu ponadto jako Ordynator Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej. Od 2021 roku pracuje na stanowisku adiunkta w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego.

Egzamin specjalizacyjny z neurologii Kolega Dariusz Kotłęga zdał w 2013 roku. Stopień doktora nauk medycznych otrzymał w 2011 roku na podstawie rozprawy: ***"Polimorfizm 717 A?G genu CRP a stężenie białka C-reaktywnego u chorych w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu. leczonych simwastatyną"*** obronionej na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem był prof. dr hab.n.med. Przemysław Nowacki.

Dr Dariusz Kotłęga w swojej działalności zawodowej skupia się głównie na udarach mózgu, a szczególnie wpływie wolnych kwasów tłuszczowych, neurotrofin, molekuł zapalnych oraz aspektów genetycznych i stylu życia w patogenezie, rokowaniu i możliwościach rehabilitacji u pacjentów z udarem mózgu. Odrębnym tematem zainteresowań jest patogeneza i możliwości terapeutyczne pęcherza nadreaktywnego. W tych obszarach Dr Kotłęga umiejętnie łączy doświadczenie zawodowe z aktywnością naukową, co ważne realizowaną w dwóch uczelniach - Uniwersytecie Zielonogórskim i Pomorskim Uniwersytecie Medycznym. Jako adiunkt w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu Zielonogórskiego oraz członek zespołu badawczego w Uniwersytecie Zielonogórskim nawiązał współpracę naukową z pracownikami Katedry Fizjologii Stosowanej i Klinicznej Uniwersytetu Zielonogórskiego, Katedry Mikrobiologii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Zielonogórskiego oraz pracownikami Katedry i Zakładu Żywienia Człowieka i Metabolomiki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, nadal kontynuując współpracę naukową z Katedrą i Kliniką Neurologii PUM.

### **Działalność naukowa**

Pracując zawodowo w szpitalu jako neurolog i ordynator oddziałów neurologii i rehabilitacji neurologicznej, Dr Dariusz Kotłęga zorganizował wieloosrodkowy zespół badawczy, który zajmuje się medycyną translacyjną, łączącą nauki podstawowe z aspektami klinicznymi u pacjentów z udarem mózgu. Kontynuując współpracę z pracownikami jednostek naukowych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Uniwersytetu Zielonogórskiego realizował kompleksowe badania naukowe. których efektem stały się publikacje naukowe na temat wolnych kwasów tłuszczowych należące do ocenianego przeze mnie cyklu habilitacyjnego.

Osobistą zasługą Dr Kotłegi było zainicjowanie sprawnie i efektywnie pracującego zespołu badawczego, którego jest postacią wiodącą, i którego zainteresowania naukowe obejmują tematykę o szerokim zakresie, w tym takie zagadnienia jak wpływ neurotrofin na zdolności do regeneracji komórek nerwowych, znaczenie molekuł zapalnych - interleukiny Il-1beta, Il1-ra oraz aspektów genetycznych - cfDNA, miRNA, warianty genetyczne BDNF. w patogenezie i rokowaniu w udarze mózgu Zespół ten ponadto bada znaczenie w/w parametrów w rehabilitacji u pacjentów po udarze mózgu oraz wpływ stylu życia, a zwłaszcza aktywności fizycznej oraz diety na immunologiczne parametry, rokowanie i możliwości rehabilitacji u pacjentów z udarem mózgu.

Wyniki współpracy wynikającej z zorganizowania i kierowania przez Dr Kotłęgę wieloosrodkowego zespołu badawczego jednostek naukowych dwóch uczelni znalazły odzwierciedlenie w publikacjach naukowych oraz stały się podstawą do przygotowania, nowatorskich opracowań i publikacji przedstawionych jako cykl habilitacyjny pod wspólnym tytułem: „**Znaczenie kwasów tłuszczowych oraz mediatorów zapalnych wywodzących się z kwasów tłuszczowych (eikozanoidów) u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu**”.

Na cykl ten składają się następujące prace:

**1. Dariusz Kotłęga**, Agnieszka Zembroń-Łacny, Barbara Morawin, Monika Gołąb-Janowska, Przemysław Nowacki, Małgorzata Szczuko. Tytuł oryginału: Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in stroke patients. Mediators Inflamm. 2020; **Impact Factor: 4,711, punktacja MNiSW: 100 pkt.**

Wkład procentowy Dr Kotlegi oszacowany na 80%.

**2. Dariusz Kotłęga**, Agnieszka Zembroń-Łacny, Monika Gołąb-Janowska, Przemysław Nowacki, Małgorzata Szczuko. The association of free fatty acids and eicosanoids with the severity of depressive symptoms in stroke patients. Int. J. Mol. Sci. 2020; vol. 21, 15,. **Impact Factor: 5,923, punktacja MNiSW: 140 pkt.**

Wkład procentowy Dr Kotlegi oszacowany na 80%.

**3. Dariusz Kotłęga**, Barbara Peda, Joanna Palma, Agnieszka Zembroń-Łacny, Monika Gołąb-Janowska, Marta Masztalewicz, Przemysław Nowacki, Małgorzata Szczuko. Free fatty acids are associated with the cognitive functions in stroke survivors. International Journal of

Environmental Research and Public Health 2021, 18, 6500.. **Impact Factor: 3,39, punktacja MNiSW: 70 pkt.**

Wkład procentowy Dr Kotlegi oszacowany na 80%.

4. **Dariusz Kotłęga**, Barbara Peda, Arleta Drozd, Agnieszka Zembroń-Łacny, Ewa Stachowska, Jarosław Gramacki, Małgorzata Szczuko. Prostaglandin E2, 9S-, 13S-HODE and resolvin D1 are strongly associated with the post-stroke cognitive impairment. Prostaglandins & Other Lipid Mediators 2021, 156, 106576. **Impact Factor: 3,072, punktacja MNiSW: 100 pkt.**

Wkład procentowy Dr Kotlegi oszacowany na 80%.

5. Małgorzata Szczuko, **Dariusz Kotłęga**, Joanna Palma, Agnieszka Zembroń-Łacny, Anna Tylutka, Monika Gołąb-Janowska, Arleta Drozd. Lipoxins, RevD1 and 9, 13 HODE as the most important derivatives after an early incident of ischemic stroke. Sci. Rep. 2020; vol. 10, 1. **Impact Factor: 4,379, punktacja MNiSW: 140 pkt.**

Wkład procentowy Dr Kotlegi oszacowany na 45%.

6. Nikola Tułowiecka, **Dariusz Kotłęga**, Andrzej Bohatyrewicz, Małgorzata Szczuko. Could lipoxins represent a new standard in ischemic stroke patients? Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(8), 4207. **Impact Factor: 5,923, punktacja MNiSW: 140 pkt.**

Wkład procentowy Dr Kotlegi oszacowany na 40%.

Planując powyższy cykl prac Kolega Kotłęga miał na celu zbadanie znaczenia kwasów tłuszczowych i ich pochodnych zapalnych w poszczególnych aspektach klinicznych u pacjentów z udarem mózgu. W mojej ocenie są to badania na wskroś nowatorskie, które w większości aspektów nie były dotychczas analizowane przez innych autorów. Płynące z nich wnioski stanowią podstawę do dalszych badań prowadzących w udarach mózgu do nowych form farmakoterapii lub profilaktycznych interwencji dietetycznych.

Przeprowadzone Przez Habilitanta badania zakładały:

1. Ustalenie czy wolne kwasy tłuszczowe i ich zapalne pochodne (eikozanoidy) wpływają na ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz które z powyższych parametrów są najważniejsze z punktu widzenia patogenezy udaru mózgu.
2. Analizę potencjalnych możliwości zastosowania wybranych eikozanoidów – lipoksyn jako metody farmakoterapii u pacjentów z udarem mózgu.

3. Określenie wpływu wolnych kwasów tłuszczowych i ich pochodnych zapalnych na poziom neurotrofiny BDNF u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, co pozwoliłoby na ukierunkowanie badań w zakresie regeneracji neuronów po epizodzie naczyniowym mózgu.
4. Analizę czy wolne kwasy tłuszczowe i eikozanoidy związane są z objawami depresji u pacjentów z udarem mózgu, mając na uwadze tło patogenetyczne depresji jako choroby uwarunkowanej obecnością stanu zapalnego w obrębie układu nerwowego (tzw. *neuroinflammation*).
5. Ustalenie czy wolne kwasy tłuszczowe odgrywają rolę w pojawieniu się zaburzeń poznawczych u pacjentów z udarem mózgu zarówno w ostrym okresie zachorowania, jak i w dłuższej perspektywie czasowej, co jest szczególnie istotne z punktu widzenia funkcjonowania społecznego pacjentów po udarze mózgu.
6. Ustalenie czy eikozanoidy odgrywają rolę w pojawieniu się zaburzeń poznawczych u pacjentów z udarem mózgu zarówno w ostrym okresie zachorowania, jak i w dłuższej perspektywie czasowej.

Analiza związana z pierwszym postawionym, celem została przeprowadzona i omówiona w pracy: **Lipoxins, RevD1 and 9, 13 HODE as the most important derivatives after an early incident of ischemic stroke.**

Habilitant wyszedł tu z założenia, że ryzyko chorób układu krążenia, a wśród nich również udaru niedokrwiennego mózgu ulega obniżeniu w przypadku spożywania pokarmów bogatych w kwasy omega-3 (DHA i EPA), a zwiększone jest przy spożywaniu pokarmów bogatych w kwasy omega-6. Dotychczas nie było w literaturze dokładnej analizy obejmującej łącznie związek kwasów tłuszczowych, ich pochodnych zapalnych i ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Na podstawie uzyskanych wyników udało się stwierdzić, że szereg kwasów tłuszczowych i mediatorów zapalnych różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów z udarem mózgu a grupą kontrolną. Zaobserwowano bowiem wyższy poziom w grupie pacjentów z udarem mózgu w odniesieniu do kwasów tłuszczowych: C16:0 kwas palmitynowy, C16:1 kwas oleopalmitynowy, C18:1n9 kwas olejowy, C18:1 kwas wakcenyowy, C18:3n6 kwas gamma-linolenowy, C20:0 kwas arachidowy, C22:0 kwas behenyowy, C22:1cis13 kwas erukowy, C24:0 kwas lignocerynowy i C24:1 kwas nerwonowy. Niższy poziom w tej grupie stwierdzono w przypadku kwasów tłuszczowych: C13:0 kwas

tridekanowy, C15:1 kwas cis-10-pentadekanowy, C17:0 kwas heptadekanowy, C17:1 kwas cis-10-heptadekanowy acid, C18:0 kwas stearynowy, C18:2n6c kwas linolowy, C18:2n6t kwas linoleaidowy, C18:3n3 kwas linolenowy, C20:2 kwas cis-11-eikozadienowy, C20:3n3 kwas cis-11-eikosatrienowy, C20:5n3 kwas eikozapentanowy, C22:2 kwas cis-dokodienowy, C22:4n6 kwas dokozaetraenowy, C22:5w3 kwas dokozapantenowy, C22:6n3 kwas dokozaheksaenowy. Uwagę zwróciły różnice w dystrybucji kwasów tłuszczowych: C13:0, C14:1, C15:1, C16:0, C16:1, C17:1, C18:0, C18:1n9 w odniesieniu do płci i brak różnic dotyczących niektórych eikozanoidów. Autor stwierdził zmniejszony poziom kwasu tłuszczowego C18:1w9 kwas olejowy, który stanowi czynnik wpływający na akumulację lipidów, rozwój miażdżycy i zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Podobnie zmniejszone poziomy dotyczyły kwasów omega-6: kwasu  $\gamma$ -linolenowego (C18:3n6), kwas eikozatrienowy (C20:3n6) i kwasu arachidonowego (C20:4n6), stanowiących substrat dla syntezy kwasów hydroksotadekadienowych (HODEs). Stwierdzono ponadto zwiększoną syntezę eikozanoidów w zakresie trzech szlaków enzymatycznych, takich jak COX-1,2, LOX-15 oraz LOX-5, które odpowiednio syntetyzują PGE2, 15 HETE oraz leukotrieny. Nie zaobserwowano natomiast aktywacji szlaków prowadzących do syntezy lipoksyn o działaniu przeciwzapalnym. W związku z powyższym powstała bardzo ciekawa, praktyczna sugestia możliwości terapeutycznego zastosowania analogu lipoksyny w farmakoterapii udaru mózgu.

Analiza związana z drugim celem została przeprowadzona i omówiona w pracy: **Could lipoxins represent a new standard in ischemic stroke patients?** i dotyczyła w szczególności potencjalnego zastosowania w praktyce pochodnych kwasów tłuszczowych o działaniu przeciwzapalnym, takich jak lipoksyny. Podkreślić należy, że jest to pierwsza tego typu prekursorska praca, w której Habilitant opracował na podstawie przeglądu dostępnej literatury potencjalne patogenetyczne mechanizmy mogące przekładać się na praktyczne zastosowanie lipoksyn w terapii udaru mózgu,

Punktem wyjścia rozważań był metabolizm energetyczny mózgu, w utrzymaniu którego odpowiedniej równowagi rolę odgrywa bariera krew-mózg oraz transportery kwasów tłuszczowych, glukozy, aminokwasów, kwasów nukleinowych, kationów i anionów. Ponieważ udar niedokrwienny mózgu powoduje dezintegrację bariery krew-mózg dochodzi do zaburzeń metabolicznych i powstania kaskady zapalnej obejmującej stres oksydacyjny i reakcje cytotoksyczne prowadzące do uszkodzenia komórek. Habilitant omawia kolejne etapy w postaci reakcji cytotoksycznych i obrzęku mózgu, w patogenezie których jak podkreśla znaczenie ma aquaporyna 4, co może stanowić punkt uchwytu dla przyszłych terapii. Zwraca

uwagę na szczególną rolę lipoksyny i omawia wyniki dotychczas podejmowanych prób zastosowania lipoksyny A4 w modelach eksperymentalnych wskazując na liczne działania przeciwzapalne i zmniejszanie się stanu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego po udarze mózgu. Zwraca też uwagę, że stosowanie analogu lipoksyny A4 w modelach zwierzęcych udaru niedokrwionego mózgu wykazuje niezwykle obiecujące wyniki, co mogłoby przyczynić się ich stosowania u chorych z udarem mózgu.

Analiza związana z trzecim celem została przeprowadzona i omówiona w pracy **Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in stroke patients** i dotyczyła ustalenia potencjalnych związków pomiędzy kwasami tłuszczowymi i eikozanoidami a neuroplastycznością w regeneracji mózgu u pacjentów po udarze mózgu. Habilitant zwraca uwagę na rolę i znaczenie czynników neurotroficznych a zwłaszcza na mózgowopochodny czynnik neurotroficzny (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) w szeregu procesów: poprawie plastyczności mózgu, neurogenezie i neuroprotekcji, remodelingu, mielinizacji, proliferacji i różnicowaniu oligodendrogleju, wzroście dendrytów i aktywacji synaptycznej. Do przeprowadzenia tej analizy skłonił Dr Kotłęgę fakt, że BDNF podlega wpływowi czynników dietetycznych oraz, że ma znaczenie jako czynnik łączący stan zapalny, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Ta publikacja uzupełnia lukę w doniesieniach na temat związku BDNF i eikozanoidów, za wyjątkiem wykazanego dodatniego wpływu na syntezę BDNF przez prostaglandyny PGE2 i PGD2. Autor wykazał istotny statystycznie, dodatni związek pomiędzy stężeniem BDNF a C16:1 kwasem oleopalmitynowym i C20:3n6 kwasem eikozatrienowym, natomiast ujemną korelację z C22:1n9 kwasem erukowym i kwasem ALA. Stwierdził dalej ujemną korelację stężenia BDNF do jednego z eikozanoidów, tj. lipoksyny A4 15-epi-LxA4. W swoich badaniach Autor zwraca uwagę na zależność pomiędzy DGLA i BDNF u pacjentów z udarem niedokrwionym mózgu, co może wskazywać na znaczenie czynników związanych z żywieniem oraz obecnością procesów zapalnych. Uzyskane przez Habilitanta wyniki wskazują na istotną perspektywę badawczą w zakresie poznania związków neuroplastyczności i regeneracji po udarze mózgu z czynnikami dietetycznymi, zapalnymi i NAFLD.

Kolejnym istotnym wynikiem uzyskanym w tym badaniu jest ujemna korelacja pomiędzy BDNF a C22:1n9 kwasem erukowym. Te wyniki mogą wskazywać na istotną rolę wpływu kwasów omega-3 na BDNF poprzez inny czynnik transkrypcyjny - cAMP response element-binding protein (CREB) i wskazują na kolejne potencjalne kierunki badań. Kolejną zależnością stwierdzoną w tych badaniach to ujemna korelacja BDNF z lipoksyną 15-epi LXA4. Stwierdzone przez Habilitanta zależności nie były dotychczas znane i wydają się być

bardzo obiecującą możliwością farmakologicznych oddziaływań poprzez lipoksyny egzogenne u pacjentów w udarze mózgu.

Analiza związana z czwartym celem została przeprowadzona i omówiona w pracy: **The association of free fatty acids and eicosanoids with the severity of depressive symptoms in stroke patients** i dotyczyła analizy na poziomie biologii molekularnej i w praktyce klinicznej wpływu kwasów tłuszczowych i ich pochodnych zapalnych – eikozanoidów na nasilenie objawów depresji u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Autor wyszedł tu z założenia, że depresja związana z udarem mózgu może wynikać z dysregulacji układu immunologicznego, ponieważ wolne kwasy tłuszczowe biorą udział w syntezie molekuł zapalnych oraz utrzymaniu funkcji receptorów błonowych i neurotransmisji. Badanie zakładało poznanie związków FFA, w tym kwasów PUFA omega-3 i ich metabolitów zapalnych z ryzykiem depresji u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Habilitant stwierdził, że w siódmej dobie od wystąpienia udaru mózgu, wyniki w skali oceniającej depresję (BDI-II) były ujemnie skorelowane z kwasami tłuszczowymi: C13:0 kwas tridekanowy, C15:1 kwas cis-10-pentadekanowy, C17:1 kwas cis-10-heptadekanowy, C18:0 kwas stearynowy, C20:3n6 kwas eikozatrienowy, C22:1cis13 kwas erukowy i C22:6n3 DHA. Stwierdził także, że poziom kwasu omega-3 DHA i kwasu omega-6 C20:3n6 kwasu eikozatrienowego. był istotnie wyższy w grupie pacjentów z niższym nasileniem depresji w porównaniu do pacjentów z wyższym ryzykiem. W badaniu kontrolnym po upływie 6 miesięcy wynik w skali BDI-II był dodatnio skorelowany z poziomem kwasu palmitynowego C16:0 a pewne odnotowano w odniesieniu do eikozanoidów, takich jak protektyna D1 i 5-oxo-ETE.

Przeprowadzone w pracy korelacje ryzyka depresji w zależności od poziomów kwasów tłuszczowych i mediatorów zapalnych w okresie bezpośrednio po wystąpieniu udaru oraz 6 miesięcy po udarze wskazują na możliwe znaczenie czynników żywieniowych i stanu zapalnego w patogenezie depresji. Autor stwierdził po upływie 6 miesięcy od udaru dodatnią korelację pomiędzy nasileniem objawów depresji a poziomem nasyconego kwasu tłuszczowego palmitynowego C16:0 a w okresie bezpośrednio po udarze ujemną korelację w odniesieniu do C13:0 kwas tridekanowy, długołańcuchowego kwasu stearynowego C18:0 oraz należącego do grupy MUFA kwasu C17:1 cis-10-heptadekanowego. Podkreślić należy, że jest to pierwsze badanie tego typu. Na uwagę zasługuje również stwierdzona przez Dr Kotłęgę ujemna korelacja pomiędzy poziomem kwasu omega-3 DHA a nasileniem objawów



depresji, jak również podobne zależności w odniesieniu do kwasu z grupy omega-6 (C20:3n6 kwas eikozatrienowy).

Uzyskane przez Habilitanta wyniki wskazują na związek pomiędzy pochodzącymi z diety kwasami tłuszczowymi, a nasileniem objawów depresji u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu, co zwłaszcza dotyczy niekorzystnego wpływu nasyconego kwasu tłuszczowego palmitynowego oraz korzystnego znaczenia kwasu omega-3, czyli DHA. Niezwykle istotne wydaje się stwierdzenie przez Dr Kotłęgę znaczenia eikozanoidów, takich jak lipoksyna A4 i protektyna D1 w obecności objawów depresji u pacjentów z udarem mózgu. Te wyniki wnoszą całkowicie nowy aspekt w dyskusji na temat patogenezy depresji u pacjentów z udarem mózgu.

Analiza związana z kolejnym, piątym już celem została przeprowadzona i omówiona w pracy: **Free fatty acids are associated with the cognitive functions in stroke survivors** i dotyczyła znaczenia wolnych kwasów tłuszczowych w wystąpieniu zaburzeń poznawczych u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu zarówno w ostrym okresie zachorowania, jak i w dłuższej perspektywie czasowej. Ponieważ pacjenci z udarem mózgu nie byli dotychczas badani pod kątem znaczenia kwasów tłuszczowych w występowaniu zaburzeń poznawczych po udarze mózgu poznanie tego zagadnienia uważam za szczególnie ciekawy cel.

W analizie przeprowadzonej pomiędzy funkcjami poznawczymi w siódmej dobie od udaru mózgu a kwasami tłuszczowymi Habilitant stwierdził dodatnie korelacje pomiędzy poszczególnymi częściami Kalifornijskiego Testu Uczucia Językowego (CVLT) a kwasami arachidonowym C20:4n6 i eikozapentaneowym C20:5n3, podczas gdy ujemne korelacje obecne były w odniesieniu do kwasów ALA C18:3n3, stearynowego C18:4n3 i trikozanowego C23:0. Po upływie 6 miesięcy stwierdzono dodatnie korelacje pomiędzy wynikami Kalifornijskiego Testu Uczucia Językowego a C15:0 kwasem pentadekanowym, C18:3n6 GLA, C18:0 kwasem stearynowym, C23:0 kwasem trikozanowym, natomiast ujemne korelacje w odniesieniu do C14:0 kwasu mirystynowego i C14:1 kwasu tetradecenowego.

W dotychczasowej literaturze nie było danych dotyczących znaczenia ALA i EPA w patogenezie występowania zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów po udarze mózgu, dlatego wskazanie przez Habilitanta na niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze w przypadku ALA i stwierdzenie, że wyższy poziom GLA związany był z lepszą sprawnością poznawczą uważam za szczególnie istotne. Podobnie ważne są wyniki tego badania mówiące

o korzystnym efekcie kwasów C14:0 mirystynowego, C14:1 tetradecenowego oraz kwasu linolowy C18:2n6t należący do omega-6 PUFA w odniesieniu do funkcji poznawczych. Autor wykazał niekorzystny efekt prognostyczny nasyconych kwasów tłuszczowych w zakresie funkcji poznawczych i niejednoznaczną rolę kwasu C18:1 walcenowego.

Uzyskane wyniki badań pozwalają stwierdzić, że dieta bogata w kwasy PUFA omega-3, omega-6 i uboga w nasycone kwasy tłuszczowe może mieć korzystny wpływ na funkcje poznawcze a oddziaływania dietetyczne mają znaczenie w ryzyku wystąpienia zaburzeń poznawczych u pacjentów po udarze mózgu.

Analiza związana z ostatnim, szóstym już celem została przeprowadzona i omówiona w pracy: **The Role of Resolvins: EPA and DHA Derivatives Can Be Useful in the Prevention and Treatment of Ischemic Stroke** i obejmowała rozważania odnoszące się do specjalistycznych wyników badań laboratoryjnych oraz neuropsychologicznej oceny funkcji poznawczych u pacjentów z udarem mózgu, dalej sprawdzenie, czy pochodne zapalne wolnych kwasów tłuszczowych, czyli eikozanoidy odgrywają rolę w pojawieniu się zaburzeń poznawczych u pacjentów z udarem mózgu zarówno w ostrym okresie zachorowania, jak i w dłuższej perspektywie czasowej.

Habilitant wyszedł tu z założenia, że oddziaływania poszczególnych mediatorów zapalnych mogą mieć znaczenie w patogenezie występowania funkcji poznawczych po udarze niedokrwiennym mózgu, ale też w patogenezie choroby Alzheimera. Stwierdził, że prostaglandyna E2 była ujemnie skorelowana z wynikiem w skali MoCA w siódmej dobie od wystąpienia udaru i, że poziom kwasu 9-hydroxyoktadecadienowego (9S-HODE) był istotnie wyższy u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych w porównaniu do pozostałych chorych. W pierwszej ocenie neuropsychologicznej przy użyciu test CVLT z gorszą sprawnością poznawczą związane były poziomy eikozanoidów: marezyna 1, kwas 5-hydroxyeikozatetraenowy (HETE), 12S-HETE i 15S-HETE. W badaniu kontrolnym po upływie 6 miesięcy z gorszą sprawnością poznawczą związane były poziomy eikozanoidów: prostaglandyna E2, marezyna 1, leukotrien B4, 13S-HODE, 9S-HODE, przy czym korzystny efekt stwierdzono jedynie w przypadku 15S-HETE. Wyniki pozostałych testów neuropsychologicznych wykazały korzystny wpływ rezolwiny D1 i niekorzystny prostaglandyny E2 zarówno w ocenie neuropsychologicznej wykonanej po upływie 7 dni, jak i po 6 miesiącach. W statystycznym prognostycznym modelu szczególnie pozytywne znaczenie prognostyczne w lepszej sprawności poznawczej po upływie 6 miesięcy miała rezolwina D1.

Wyższy poziom prostaglandyny E2 (PGE2) wiązał się z gorszą sprawnością poznawczą w pierwszej ocenie neuropsychologicznej wykonanej w siódmej dobie od wystąpienia udaru. Z gorszą sprawnością poznawczą związany był też wyższy poziom szeregu eikozanoidów, tj. marezyny 1, 5 HETE, 12S HETE, 15S HETE oraz 9S-HODE i 13S-HODE: autor zwraca uwagę na szczególną rolę dwóch ostatnich metabolitów. Wyższy poziom rezolwiny D1 związany był natomiast z lepszą sprawnością poznawczą w ocenie wykonanej po 6 miesiącach.

**Z powyższych badań Habilitant wyciągnął następujące wnioski:**

1. Wolne kwasy tłuszczowe i ich zapalne pochodne (eikozanoidy) wpływają na ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Szczególnie istotne są następujące kwasy tłuszczowe: kwas palmitynowy, kwas arachidonowy, EPA, DHA oraz następujące mediatory zapalne: lipoksyny, rezolwina D1, 9S-HODE i 13S-HODE.
2. Lipoksyny posiadają uzasadnienie patogenetyczne w zakresie potencjalnego zastosowania w farmakoterapii u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.
3. Białko neurotroficzne BDNF podlega wpływowi kwasów tłuszczowych, takich jak C22:1n9 kwas erukowy, C18:3n3 kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA), C16:1 kwas oleopalmitynowy i C20:3n6 kwas eikozatrienowy (DGLA). Lipoksyna A4 15-epi-LxA4 stanowi jedyny mediator spośród grupy eikozanoidów, który wpływa na stężenie białka BDNF u pacjentów z udarem mózgu.
4. Szereg wolnych kwasów tłuszczowych wpływa na występowanie objawów depresji u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Należą do nich: C13:0 kwas tridekanowy, C15:1 kwas cis-10-pentadekanowy, C17:1 kwas cis-10-heptadekanowy, C18:0 kwas stearynowy, C20:3n6 kwas eikosatrienowy (DGLA), C22:1 kwas cis-13-dokosenowy, C22:6n3 kwas dokozaheksaenowy (DHA), C16:0 kwas palmitynowy. Spośród eikozanoidów lipoksyna A4 15-epi-LxA4 wykazuje wpływ na występowanie objawów depresji u pacjentów z udarem mózgu.
5. Kwasy tłuszczowe odgrywają rolę w pojawieniu się zaburzeń poznawczych u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu, szczególnie w odniesieniu do następujących kwasów: C20:4n6 kwas arachidonowy i C20:5n3 kwas eikozapentaenowy, C18:3n3 kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA), C18:4n3 kwas stearydynowy, C23:0 kwas trikozanowy, C15:0 kwas pentadekanowy, C18:3n6 kwas  $\gamma$ -linolenowy,

C23:0 kwas trikozanowy, C14:0 kwas mirystynowy, C14:1 kwas tetradecenowy, C14:1 C18:1 kwas wakcenyowy, C20:3n3 kwas cis-11-eikozatrienowy, C22:1/C20:1 kwas cis-11-eikozanowy, C20:2 kwas cis-11-eikodienowy.

6. Eikozanoidy wpływają na występowanie zaburzeń poznawczych u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Najsilniejszy związek wykazuje prostaglandyna E2, 9S-HODE, 13S-HODE i rezolwina D1. Mniejszą rolę odgrywają 5-HETE, 12S-HETE, 15S-HETE, marezyna 1 oraz leukotrien B4.

**Wszystkie wnioski zasługują na podkreślenie jako inspirujące do dalszych badań. Przedstawione opracowania mają w większości nowatorski charakter i stanowią przykład rzetelnej analizy korelacji kliniczno-patogenetycznych, a zarazem nieocenione źródło wiedzy na temat podłoża udarów w populacji polskiej.**

Jak wynika z analizy bibliometrycznej sporządzonej przez dyrektora Biblioteki Głównej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie za prace, których **kandydat jest pierwszym autorem sumaryczny IF wynosi 26,376 ( 36,678 wszystkich prac cyklu), a punktacja MNiSW 410 (wszystkich prac cyklu 690)**. Dr Dariusz Kotłęga jest pierwszym autorem w 4 z sześciu prac, a w pozostałych dwóch autorem równorzędnym.

Na dorobek Habilitanta, poza pracami cyklu habilitacyjnego składają się prace oryginalne, pogładowe i kazuistyczne. Część publikacji ukazała się w czasopiśmie „impaktowanych”. Jak wynika z analizy bibliometrycznej **łączny IF wszystkich prac, w tym zawartych w cyklu habilitacyjnym, do czasu sporządzenia analizy bibliometrycznej, wyniósł 65,025, a punktacja MNiSW – 1 755 pkt. Łączna liczba cytowań, według Web of Science Core Collection, bez autocytowań, wyniósł 142, a indeks Hirscha 8.**

### **Działalność dydaktyczna**

Z załączonej dokumentacji wynika, że dr Dariusz Kotłęga pełnił rolę promotora pomocniczego w zrealizowanym w Oddziale Neurologii w Głogowie i w Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego przewodzie doktorskim w zakresie nauk medycznych 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”*. Prowadził zajęcia dydaktyczne podczas studiów doktoranckich,

jako nauczyciel akademicki w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym, zajęcia ze studentami kierunku lekarskiego, stomatologii, pielęgniarstwa, ratownictwa medycznego i fizjoterapii, ćwiczenia oraz seminaria dla studentów programu anglojęzycznego. Ponadto prowadził wykłady z przedmiotu neurologia oraz farmakologia dla studentów kierunku lekarskiego oraz kierunku pielęgniarstwo Uniwersytetu Zielonogórskiego oraz opiekę nad lekarzami odbywającymi staże kierunkowe z neurologii w trakcie programu specjalizacji z innych specjalizacji w Oddziale Neurologii w Głogowie.

### **Działalność organizacyjna, w tym w ramach Towarzystw Naukowych**

Dr Dariusz Kotłęga był jako przedstawiciel doktorantów członkiem Senatu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, jako przedstawiciel studentów członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W trakcie studiów działał Międzynarodowym Stowarzyszeniu Studentów Medycyny IFMSA-Poland oraz Samorządu Studentów Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

### **Podsumowanie**

W podsumowaniu opinii uważam, że osiągnięcia zawodowe i dorobek naukowy, w tym cykl prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, stawiają dr n. med. Dariusza Kotłęgę w gronie wybitnych specjalistów w zakresie patogenezy udarów mózgu, a jednocześnie kwalifikują do ubiegania się o przyznanie tego stopnia. Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia naukowego doktora stanowi istotny wkład w rozwój dziedziny, w której Habilitant ubiega się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, a zarazem dowodzi Jego istotnej i dojrzałej aktywności naukowej.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o nadanie Panu dr n. med. Dariuszowi Kotłędze stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie: nauki medyczne i nauki o zdrowiu, w dyscyplinie: nauki medyczne.



dr hab.n.med. Andrzej Potemkowski, prof. nadzw. US