

Prof. dr hab. med. Joanna Majerczak
Katedra Fizjologii Wysiłku i Bioenergetyki Mięśni
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków
e-mail: joanna.majerczak@uj.edu.pl

Kraków, 27. 09. 2023 r.

Ocena
osiągnięcia naukowego
pt.: „*Udział limfocytów T w immunomodulacji stymulowanej wytrzymałościowym wysiłkiem fizycznym u młodych mężczyzn*”
oraz dorobku naukowego doktor Doroty Kostrzewy-Nowak-
adiunkta (pracownika badawczo-dydaktycznego) w Katedrze Diagnostyki Laboratoryjnej,
Zakładu Biochemii Klinicznej i Molekularnej,
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Postępowanie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne został złożony przez dr Dorotę Kostrzewę-Nowak w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym 8 marca 2023 r. Decyzją Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 20.06.2023 roku powołano komisję habilitacyjną .

Zgodnie z przedłożoną dokumentacją dr Dorota Kostrzewa-Nowak składała wniosek (Nr BCK-IV-L-9221/18) o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, w dziedzinie nauk o kulturze fizycznej (jednostka prowadząca AWF w Katowicach) do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów w 2018 roku. Postępowanie to zostało umorzone Uchwałą Rady Wydziału Wychowania Fizycznego AWF w Katowicach 24 września 2019 r.

Dr Dorota Kostrzewa-Nowak przedstawiła do oceny m.in. autoreferat w języku polskim, kopie dyplomów, ankietę osiągnięć naukowych, wykaz wszystkich publikacji wraz z danymi bibliometrycznymi, kopie publikacji wchodzących w skład cyklu monotematycznych publikacji pt.: „*Udział limfocytów T w immunomodulacji stymulowanej wytrzymałościowym wysiłkiem fizycznym u młodych mężczyzn*”.

Poniższa recenzja została przygotowana na podstawie wymogów określonych w ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

1. Przebieg kariery zawodowej i kariery naukowej

Dr Dorota Kostrzewa-Nowak w 2003 roku ukończyła studia wyższe magisterskie (biologia z podstawami ochrony środowiska) na Wydziale Nauk Przyrodniczych w Uniwersytecie Szczecińskim.

Od początku swojej kariery naukowej dr Dorota Kostrzewa-Nowak zatrudniona jest w Uniwersytecie Szczecińskim. Od 1. 02. 2004 roku do 30. 06. 2014 roku była zatrudniona na stanowisku pracownika naukowo-dydaktycznego (najpierw asystent potem adiunkt) w Katedrze Biochemii Wydziału Nauk Biologicznych Uniwersytetu Szczecińskiego. Od 1. 07. 2014 do 30. 09. 2019 pracowała w Zakładzie Nowoczesnych Form Ruchowych, a następnie w Katedrze Biologicznych Podstaw Kultury Fizycznej Wydziału Kultury Fizycznej i Promocji Zdrowia Uniwersytetu Szczecińskiego. Od 1. 10. 2019

roku do 30. 09. 2022 roku była pracownikiem badawczo-dydaktycznym w Instytucie Nauk o Kulturze Fizycznej Uniwersytetu Szczecińskiego. Od 1. 07. 2022 jest zatrudniona w Katedrze Diagnostyki Laboratoryjnej Zakładu Biochemii Klinicznej i Molekularnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Stopień naukowy doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biologia Kandydatka uzyskała w 2008 roku decyzją Rady Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „*Wpływ redukcyjnej aktywacji związków przeciwnowotworowych z grupy antybiotyków antracyklinowych i ich analogów na przywracanie aktywności cytotoksycznej w stosunku do komórek nowotworowych o oporności wielolekowej*”. Promotorem rozprawy doktorskiej była prof. dr hab. Jolanta Tarasiuk, a recenzentami prof. dr. hab. Barbara Gawrońska-Szklarz i prof. dr hab. Grzegorz Bartosz.

Podsumowując: Kandydatka spełnia przesłankę o której mowa w art. 219, ust. 1, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20 lipca 2018 roku z późniejszymi zmianami dotyczącą wymogu posiadania stopnia naukowego doktora .

2. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego w oparciu o bazy danych

W przedłożonym do oceny podsumowaniu dorobku naukowego liczba cytowań ogółem (od 2005 do 2023 na dzień 14. 02. 23 r.) wynosi **371**, a liczba cytowań bez autocytowań wynosi **283**. Indeks Hirscha wynosi **10**.

Według przedstawionego do oceny spisu publikacji na łączny dorobek naukowy dr D. Kostrzewy-Nowak składa się autorstwo/współautorstwo:

- a) 31 oryginalnych publikacji z listy JCR o łącznym *impact factor* wynoszącym **106,771 pkt (2457pkt MNiSW)**, z czego 26 oryginalnych prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (o łącznym IF wynoszącym **92,365 tj. 2350 pkt MNiSW**),
- b) 1 praca poglądowa opublikowana po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (Brain Sciences, MDPI, IF=3.333)
- c) 9 oryginalnych publikacji w czasopismach bez *impact factor* o łącznej punktacji MNiSW (**180 pkt**) wszystkie opublikowane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Dorobek ten dopełnia 1 monografia opublikowana przez Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Szczecińskiego (80 pkt MNiSW), 36 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i krajowych, z tego 30 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

W pracach opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (od 2008 roku) i zamieszczonych w czasopismach zamieszczonych w *Journal Citation Reports* (łącznie 26 publikacji) publikacje zamieszczone w czasopismach wydawnictwa MDPI (*Journal Clin Med, Molecules, Cells, International Journal of Enviromental Studies, Sustainability*) stanowią 42% (łącznie 11 publikacji). Pozostałe 14 prac zostało opublikowanych m.in. *Journal of Strength and Conditioning Research- 3; Scientific Reports -1, Biochem Med-2*). W publikacjach zamieszczonych w czasopismach JCR, po uzyskaniu stopnia doktora, Kandydatka występuje szesnaście razy (62%) jako pierwszy autor.

3. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

3.1. Ocena osiągnięcia naukowego pt.: „*Udział limfocytów T w immunomodulacji stymulowanej wytrzymałościowym wysiłkiem fizycznym u młodych mężczyzn*”

Z otrzymanej dokumentacji wynika, że po uzyskaniu stopnia naukowego doktora zainteresowania naukowe dr Doroty Kostrzewa-Nowak skupiają się głównie wokół diagnostyki stanu wytrenowania sportowców. Jak wskazuje Kandydatka (autoreferat, str. 28) od wielu lat (od 2016 roku) jest zaangażowana w działania badawczo-rozwojowe (głównie jako pomysłodawca i wykonawca działań B+R) obejmujące współpracę z sektorem gospodarczym tj. m.in. z klubami sportowymi (MKS Pogoń Szczecin, MKS Olimpia Szczecin, Klub Sportowy Handball Sportowa w Szczecinie), jak i innymi podmiotami gospodarczymi tj. m.in. FitRose-fitness w Szczecinie, AronPharma w Gdańsku, Centrum Odnowy Biologicznej Terapii Manualnej i Edukacji Zdrowotnej w Szczecinie.

Osiągnięciem naukowym wskazanym przez dr Dorotę Kostrzewa-Nowak (zgodnie z art. 219 ust 1, pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2021 poz. 478 ze zm.) jest cykl tematycznie powiązanych publikacji pt.: „*Udział limfocytów T w immunomodulacji stymulowanej wytrzymałościowym wysiłkiem fizycznym u młodych mężczyzn*”, który obejmuje wymienione poniżej publikacje.:

1: **Kostrzewa-Nowak D**, Nowak R. Analysis of selected T cell subsets in peripheral blood after exhaustive effort among elite soccer players. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018 Oct 15;28(3):030707. doi: 10.11613/BM.2018.030707. [IF = 2,202 MNiSW = 35 pkt]

2: **Kostrzewa-Nowak D**, Nowak R. T helper cell-related changes in peripheral blood induced by progressive effort among soccer players. *PLoS One*. 2020 Jan28;15(1):e0227993. doi: 10.1371/journal.pone.0227993. [IF = 3,24; MNiSW = 100 pkt.]

3: **Kostrzewa-Nowak D**, Nowak R. Differential Th Cell-Related Immune Responses in Young Physically Active Men after an Endurance Effort. *J Clin Med*. 2020 Jun9;9(6):1795. doi: 10.3390/jcm9061795. [IF = 4,242; MNiSW = 140 pkt]

4: **Kostrzewa-Nowak D**, Ciechanowicz A, Clark JSC, Nowak R. Damage-Associated Molecular Patterns and Th-Cell-Related Cytokines Released after Progressive Effort. *J Clin Med*. 2020 Mar 23;9(3):876. doi: 10.3390/jcm9030876. [IF = 4,242; MNiSW = pkt., liczba cytowań= 8]

5: **Kostrzewa-Nowak D**, Nowak R. Beep Test Does Not Induce Phosphorylation of Ras/MAPK- or JAK/STAT-Related Proteins in Peripheral Blood T Lymphocytes. *Front Physiol*. 2022 Mar 15;13:823469. doi: 10.3389/fphys.2022.823469. [IF = 4,755; MNiSW = 100 pkt]

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zamieszczone zostały w czasopismach z listy JCR, a ich łączny *impact factor* zgodnie z przedłożoną dokumentacją wynosi **18.681 (515 punktów MNiSW)**. Łączna liczba cytowań prac cyklu wynosi 46 razy, w tym 28 to autocytywania (**61%**). Dwie z tych publikacji zostały zamieszczone w *Journal Clinical Medicine* (Wydawnictwo MDPI), jedna w *Biochem Med (Zagreb)*, jedna w *PLOS ONE* i jedna w *Frontiers in Physiology*. Dr Dorota Kostrzewa-Nowak jest pierwszą autorką we wszystkich publikacjach i autorem wskazanym do korespondencji. Dr Dorota Kostrzewa-Nowak deklaruje, że jej udział w przygotowaniu tych publikacji był wiodący i obejmował m.in. tworzenie koncepcji badań, pozyskanie materiału badawczego, udział w

przeprowadzeniu badań, w analizie i w interpretacji wyników, w przygotowaniu oryginalnej wersji manuskryptów oraz ich korekcie.

Cel naukowy przedstawiony przez Kandydatkę w przedłożony autoreferacie został sformułowany następująco (autoreferat, strona 6): „**Głównym celem naukowym** przedłożonego do oceny cyklu monotematycznych publikacji było określenie kształtowania odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów T w następstwie ostrobodźcowego wysiłku wytrzymałościowego w populacji młodych mężczyzn aktywnych ruchowo.”

W badaniach przedstawionych w cyklu publikacji (publikacje 1-5) wzięło udział łącznie 262 młodych mężczyzn w wieku 15-29 lat. Badani poddani byli testom wysiłkowym, a wpływ wysiłku na leukocytozę, ze szczególnym uwzględnieniem limfocytów T i ich subpopulacje oraz na sekrecję cytokin badano we krwi: a) przed testem wysiłkowym; b) na szczycie wysiłku tj. od 5 minut do 15 minut po zakończonym teście wysiłkowym; (c) w okresie restytucji (*recovery period*) tj. 17 godzin po przeprowadzonym teście wysiłkowym (**publikacja 1,2,3,4**) oraz 60 minut (*lactate recovery*) po przeprowadzonym teście wysiłkowym (**publikacja 5**).

Ocena odsetka populacji badanych komórek układu immunologicznego (limfocyty T) badana była z zastosowaniem cytometrycznych metod immunofenotypowania. Komórki T różnicowano z zastosowaniem komercyjnie dostępnych zestawów przeciwciał, a stężenie cytokin we krwi ustalano stosując również komercyjne zestawy. Dodatkowo w publikacji 5 cyklu w izolowanych limfocytach oznaczano wybrane białka (ufosforylowane) szlaku Ras/MAPK oraz JAK/STAT.

Pytania badawcze Kandydatka przedstawiła następująco:

- 1) w jaki sposób **wysiłek wytrzymałościowy** wpływa na rozkład procentowy poszczególnych subpopulacji limfocytów T krwi obwodowej?
- 2) czy **wysiłek progresywny** stymuluje sekrecję cytokin prozapalnych u mężczyzn aktywnych ruchowo?
- 3) czy protokół wykonywania **wysiłku** wpływa na kształtowanie się odpowiedzi immunologicznej u młodych mężczyzn aktywnych fizycznie?
- 4) czy istnieje zmienność zależnej od limfocytów T **powysiłkowej odpowiedzi** immunologicznej w różnych grupach wiekowych?
- 5) czy **powysiłkowa odpowiedź** immunologiczna związana z sekrecją T-zależnych cytokin angażuje cząsteczki wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniami (DAMP)?
- 6) czy **wysiłek fizyczny o charakterze wytrzymałościowym** indukuje aktywację limfocytów T u młodych mężczyzn?

A postawione hipotezy badawcze określiła jako:

[1] **Wysiłek wytrzymałościowy** indukuje odpowiedź immunologiczną zależną od komórek T.

[2] **Wysiłek wytrzymałościowy** wpływa na wytworzenie swoistych wzorców molekularnych związanych z wydzielaniem cytokin.

Należy zaznaczyć, że wysiłkowe zmiany obejmujące m.in. wysiłkową i powysiłkową odpowiedź limfocytów T, ich subpopulacji oraz cytokin we krwi jak i udział mięśni szkieletowych (w tym udział mięśniowych makrofagów, receptorów, mięśniowo-specyficznych cytokin) w sygnalizacji immunologicznej lokalnej (in situ) i systemowej, należą obecnie do ważnych tematów w immunologii wysiłkowej (*exercise immunology*). Wysiłek fizyczny indukuje stan zapalny, a wysiłek o wysokiej intensywności (również taki jak wysiłek zastosowany w badaniach Kandydatki, *vide* poniżej),

wywoływać może powysiłkową immunodepresję polegającą na obniżeniu (nawet poniżej przedwysiłkowych wartości) ilości niektórych składników układu immunologicznego m.in. limfocytów, komórek NK, produkcji przeciwciał. Zjawisko to prowadzi do zwiększenia ryzyka zakażeń, zwłaszcza wirusowych, stąd powysiłkowa immunodepresja należy do istotnych problemów w procesie treningu.

Na podstawie dostępnej literatury wiadomo m.in., że:

- a) wysiłek fizyczny zwiększa leukocytozę, co spowodowane jest głównie powysiłkowym wzrostem neutrofili utrzymującym się do około 6 godzin po wysiłku, a z kolei wysiłkowy wzrost ilości neutrofili spowodowany jest głównie zwiększonym odsetkiem mniej zróżnicowanych, prekursorów neutrofili. Uważa się, że przyczyną powysiłkowego wzrostu neutrofili jest prawdopodobnie wysiłkowy wzrost m.in. glikokortykoidów.
- b) Jeśli chodzi o układ limfocytny odpowiedź limfocytów na wysiłek ciężki jest dwufazowa (patrz Shaw i wsp. 2018). Mianowicie tuż po wysiłku (na szczycie wysiłku lub w krótkim czasie od jego zakończenia) możliwy jest przejściowy wzrost limfocytów związany ze zjawiskiem mobilizacji. Następnie, w okresie ok. 30-60 minut od zakończenia wysiłku, następuje spadek ilości limfocytów (o około 30-40%) nawet poniżej wielkości spoczynkowych. Głównym zjawiskiem odpowiedzialnym za powysiłkowy spadek limfocytów jest ich przesunięcie do tkanek obwodowych pod wpływem wysiłkowego wzrostu wydzielania glikokortykoidów. Zjawisko transmigracji dotyczy głównie limfocytów Tc do tkanek obwodowych tj. płuca i jelito, natomiast powysiłkowa apoptoza limfocytów T odpowiada jedynie ok. 0-2% limfocytopenii.
- c) Wysiłkowy spadek limfocytów T (CD3+) we krwi dotyczy głównie limfocytów typu 1- (type 1 T cells) zarówno CD4+ (limfocyty Th odpowiadające za sygnalizację cytokinalną), jak i CD8+ (limfocyty Tc odpowiadające za unieszkodliwianie komórek docelowych). Natomiast nie dochodzi do zmian wysiłkowych type2- T cells (zarówno CD4+ jak i CD8+). Lymfocytopenia obserwowana po wysiłku ulega normalizacji po około 4-6 godzinach od zakończenia wysiłku w okresie powysiłkowym (*recovery period*).
- d) Wpływ wysiłku jednorazowego na subpopulację limfocytów Treg (stanowiących 5-10% limfocytów Tc i odpowiadających za immunomodulację i wyciszenie reaktywnych limfocytów Tc) jest niejednoznaczny i zależy prawdopodobnie od intensywności i czasu trwania wysiłku.
- e) Znany jest też wpływ starzenia się na subpopulacje limfocytów T związany z redukcją krążących komórek T naive, co wiąże się często z akumulacją komórek T memory o wyższym stopniu zróżnicowania. To przesunięcie w obrazie limfocytów T w procesie starzenia się sprawia, że z wiekiem rośnie ryzyko zaburzeń układu immunologicznego. Ponadto, wysoko zróżnicowane limfocyty T wydzielają preferencyjnie pro-zapalne cytokiny tj. TNF-alfa, czy interferon-gamma, które przyczyniają się do nasilenia przewlekłego stanu zapalnego, pogorszenia odporności jak i wpływają negatywnie na m.in. funkcje śródbłonna naczyniowego i układ krążenia.

Wybrane pozycje literatury:

Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. Sports Med. 1999 Feb;27(2):73-80. doi: 10.2165/00007256-199927020-00001. PMID: 1009127

Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. J Appl Physiol (1985). 2017 May 1;122(5):1077-1087. doi: 10.1152/jappphysiol.00622.2016.

Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, Dulson D. T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. Cytokine. 2018 Apr;104:136-142. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.001.

Publikacje wchodzące w skład cyklu, w których dr Kostrzewa -Nowak jest pierwszym autorem i miała w nich wiodący udział, stanowią próbę opisanie reakcji limfocytów T w różnych rodzajach testów wysiłkowych do odmowy stosowanych w diagnostyce wysiłkowej (*vide* poniżej), zatem jest to model wysiłku wytrzymałościowego o wysokiej intensywności.

Jak wynika z charakterystyki badanych osób przedstawionej w poszczególnych publikacjach, grupę badaną stanowiły **osoby trenujące** (co najmniej kilka lat treningu) głównie piłkarze nożni (publikacja 1, 2, 4, czyli łącznie **106-u mężczyzn**), a w pozostałych dwóch publikacjach (publikacja 3 i 4, łącznie **156-u mężczyzn**) grupę badaną stanowili „młodzi, aktywni fizycznie mężczyźni”, którzy w publikacji 3 określani są jako sportowcy (n=80 osób), o wielkości VO_{2max} od 60-62 mL/kg/min, a w publikacji 5 jako młodzi mężczyźni, aktywni fizycznie o VO_{2max} wynoszącym od 51.5 do 64.1 mL/kg/min. Wysokie wielkości VO_{2max} w połączeniu z ilością lat treningu wskazują na wysoką wydolność fizyczną badanych osób (publikacja 3 i 5). Wysiłki (*vide* poniżej), którym poddana była grupa badana były wysiłkami o wysokiej intensywności (tj. ciężkimi), które w diagnostyce sportowej są stosowane do oceny wydolności fizycznej sportowców i/lub młodych osób w celu wyznaczenia m.in. VO_{2max} czy progu mleczanowego. Ścisłej w monotematycznym cyklu prac zastosowano następujące testy wysiłkowe:

- a) test o stopniowo wzrastającej intensywności (tzw. progresywny) na bieżni mechanicznej (wzrost prędkości o 2 km/h co 3 minuty) aż do odmowy z pomiarem konsumpcji tlenu i innych parametrów wymiany gazowej w sposób ciągły (*breath-by-breath*) (**publikacja 1, 3, 4**). W teście tym oceniano podstawowe wskaźniki wydolności fizycznej istotne w wysiłkach wytrzymałościowych tj. m.in. maksymalny minutowy pobór tlenu (VO_{2max}), próg mleczanowy oraz pozostałe parametry wysiłkowe m.in. maksymalną częstość oddechów, maksymalną wentylację minutową płuc, maksymalną częstość skurczów serca.
- b) proste (trenerskie) testy wydolności tj. testy biegowe wahadłowe ze wzrastającą intensywnością, stosowane w praktyce trenerskiej głównie u młodych piłkarzy: i) *YO-YO intermittent recovery test* tj. test biegowy wahadłowy (odcinki 2 x 20 metrów) ze wzrastającą prędkością biegu (prędkość regulowana sygnałem) począwszy od prędkości 10 km/h, z przerwą 10 sek (2x5 m) między kolejnymi rundami (tzw. aktywny wypoczynek) kontynuowany do zmęczenia; ii) Beep test – test biegowy wahadłowy (odcinki 20 metrów) ze wzrastającą prędkością (począwszy od 8.5 km/h), bez aktywnego wypoczynku) kontynuowany do zmęczenia (**publikacja, 2, 4, 5**). W testach tych oceniano wydolność na podstawie pokonanego łącznego dystansu. Dodatkowo na podstawie dystansu uzyskanego w teście Beep szacowano (wzór Flouris'a) maksymalny minutowy pobór tlenu (**publikacja 4, 5**).

1) Celem pierwszej pracy cyklu pt.: *Analysis of selected T cell subsets in peripheral blood after exhaustive effort among elite soccer players*, zamieszczonej w *Biochem Med (Zagreb)*. 2018 była odpowiedź na pytanie w jaki sposób 'wysiłek wytrzymałościowy' (tzw. wysiłek progresywny na bieżni do odmowy) wpływa na procentowy rozkład poszczególnych subpopulacji limfocytów T krwi obwodowej oraz sekrecje cytokin u młodych (16-21 lat) piłkarzy nożnych (n=14 mężczyzn). Badani poddani byli wysiłkowi o stopniowo wzrastającej intensywności **na bieżni mechanicznej**. W czasie testu wysiłkowego mierzono wymianę gazową z oddechu-na-oddech, a na każdym stopniu wysiłku pobierano krew z opuszki palca w celu oznaczenie stężenia mleczanów. Test wysiłkowy wykonano dwukrotnie na początku fazy przygotowawczej A (jesień) oraz na początku fazy przygotowawczej B (wiosna). Przed testem wysiłkowym, do 5 minut od jego zakończenia (na szczycie wysiłku) oraz 17 godzin po zakończeniu testu wysiłkowego, pobierano krew z żyły łokciowej, w której oznaczano m.in. całkowitą liczbę limfocytów T jak i subpopulacje limfocytów Tc i Th. Ponadto, w osoczu oznaczano stężenia wybranych cytokin IL-8, IL-1Beta, IL-10, TNF-alfa, IL-12p70.

Na podstawie badań wykazano, że zarówno w obu fazach przygotowawczych (jesień i wiosna) następują wysiłkowe zmiany w wybranych rodzajach limfocytów T. Mianowicie dochodzi do wysiłkowego wzrostu całkowitej liczby limfocytów (limfocyty T i B, komórki CD45+) zarówno w wysiłku wykonanym jesienią jak i wiosną, jak i odsetka limfocytów T (CD3+ oraz CD4+). Obserwowany wzrost limfocytów T (włącznie z Th) w okresie powysiłkowym (17 godzin po wysiłku, *recovery period*) jest związany według autorów z uwalnianiem niedojrzałych komórek CD4+ Tnaive. Ponadto badano subpopulacje limfocytów T tj. Treg, Th1, Th2 i Th17. Stwierdzono znacząco wyższą ilość Treg w okresie *recovery* w porównaniu do wielkości przedwysiłkowych i końcowo-wysiłkowych. Wykazano ponadto wzrost stężenia cytokin prozapalnych tj. IL-12p70 jak i IL-6 na szczycie wysiłku zarówno jesienią jak i wiosną. Autorzy konkludują, że wysiłek maksymalny do odmowy wywołuje prawdopodobnie zmiany anaboliczne, które wiążą się ze zmianą profilu cytokinalnego i z uwalnianiem do krążenia komórek Tnaive (CD4+, czyli w podgrupie Th). Dodatkowo, ważną obserwacją, według autorów, jest wzrost odsetka limfocytów Treg w odpowiedzi na wysiłek, gdyż może świadczyć o ich roli w procesach naprawy miocytów po ciężkim wysiłku.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science dane na 4. 09. 2023 r.) 18 razy, w tym 11 to autocytowania (tj. 61% całkowitej liczby cytowań).

2) W kolejnej pracy pt.: *T helper cell-related changes in peripheral blood induced by progressive effort among soccer players*. (*PLoS One*. 2020) dr D. Kostrzewa-Nowak przedstawia wyniki badań, w których wzięło udział 62 piłkarzy nożnych (staż treningowy średnio 12 lat) w wieku 16-29 lat. Celem pracy było porównanie wpływu dwóch różnych testów wysiłkowych wahadłowych (stopniowanych) do odmowy tj. **YO-YO** (YY grupa) oraz **Beep Test** na subpopulacje limfocytów Th oraz na powysiłkowe zmiany w stężeniu cytokin związanych z limfocytami Th. Wyniki badań wskazały na wzrost limfocytów Th1 po wysiłku oraz w okresie odpoczynku. Powysiłkowy wzrost Th1 był wyższy w grupie poddanej testowi Beep w porównaniu do grupy poddanej testowi YO-YO ponadto obserwowano powysiłkowy wzrost Th17 w obu grupach oraz jedynie w grupie Beep wysiłkowy wzrost Treg. W obu grupach w wysiłku następował powysiłkowy wzrost cytokin tj. IL-2, IL-6, IL-8 oraz IFN- γ . W okresie odpoczynku

(17 godzin po wysiłku) obserwowano wyższe stężenie IL-2, IL-4, TNF- α oraz IFN- γ w grupie YO-YO. Z kolei w grupie Beep obserwowano w okresie recovery wyższe stężenie IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α oraz IFN- γ . Na podstawie wyników tych badań Autorzy konkludują, że „molekularny wzór odpowiedzi cytokinalnej na wysiłek fizyczny zależy od jego rodzaju oraz że Treg są odpowiedzialne za wyciszenie stanu zapalnego i wzmocnienie szlaków przeciwwzapalnych.”

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science dane na 4.09.2023 r.) 12 razy, w tym 7 to autocytowania (tj. 58% całkowitej liczby cytowań).

3) W pracy pt.: *Differential Th Cell-Related Immune Responses in Young Physically Active Men after an Endurance Effort*. opublikowanej *J Clin Med*. 2020 (wydawnictwo MDPI), Kandydatka przedstawia wyniki badań dotyczące wpływu **wysiłku stopniowanego na bieżni** do odmowy na subpopulacje limfocytów T w grupie młodych mężczyzn (wiek 16-20 lat, n=80). W charakterystyce badanych Kandydatka określa grupę badaną jako 'sportowcy" (ilość aktywności fizycznej dziennie: co najmniej 50 minut, średnie VO_{2max} ~60 mL/kg/min). Jak zaznacza Kandydatka pytanie badawcze brzmiało „czy istnieje zmienność w zależności od limfocytów T powysiłkowej odpowiedzi immunologicznej w różnych grupach wiekowych”. Badane osoby podzielono na 5 podgrup (po 10 osób) w zależności od wieku tj. grupa 16-latków, 17-latków, 18-latków, 19-latków i 20-latków. W czasie wysiłku rejestrowano zmiany parametrów oddechowych, m.in. konsumpcję tlenu oraz wyznaczano próg mleczanowy. Leukocytozę, w tym limfocyty T jak i ich subpopulacje (Th, Th1, Th2, Th17, Treg) oraz cytokiny pro-zapalne (IL-2, IL-4, IL-6, IL-12p70) jak i przeciw-zapalne (IL-10), wielofunkcyjne (IL-8, TNF- α , IFN- γ) badano przed wysiłkiem, na szczycie wysiłku oraz w okresie *recovery* (17 godzin od zakończenia wysiłku). Obserwowano m.in. powysiłkowy wzrost leukocytozy oraz wzrost subpopulacji Th1 i Treg, przy braku zmian Th2 oraz wzrost odsetka komórek Th17 niezależnie od wieku badanych. W przypadku badanych cytokin stężenie IL-6 wzrosło w okresie restytucji, a zmiany IL-2 i IL-8 były zróżnicowane w zależności od wieku badanych tj. we wszystkich badanych grupach wiekowych IL-2 wzrastało na szczycie wysiłku, a wysiłkowy wzrost IL-8 nie dotyczył 17-latków. Autorzy pracy konkludują, że mechanizm leżący u podłoża wysiłkowej aktywacji limfocytów T zależy prawdopodobnie od wieku.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science dane na 4.09.2023 r.) 6 razy, w tym 5 to autocytowania (tj. 83% całkowitej liczby cytowań).

4) W kolejnej pracy "*Damage-Associated Molecular Patterns and Th-Cell-Related Cytokines Released after Progressive Effort*" opublikowanej w *J Clin Med*. 2020 Kandydatka przedstawia wyniki badań dotyczące wpływu wysiłku stopniowanego (test o stopniowo wzrastającej intensywności na bieżni mechanicznej, YO-YO, Beep test) na limfocyty T, zależne od nich cytokiny (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ) DAMPs (*damage associated molecular pattern molecules*) w osoczu krwi tj. m.in. fibronektynę, kwas hialuronowy, białko HMG1, a także w izolowanych z krwi limfocytach wewnątrzkomórkowe stężenie DEFbeta2, Hsp27, tioredoksyny w grupie 30 młodych piłkarzy (w wieku 16-22 lata). Badani zostali przedzieleni do 10-osobowych grup wykonujących dany rodzaj testu wysiłkowego (test na bieżni, test YO-YO i Beep test). Wyniki badań wykazały, że analogicznie jak w poprzednich badaniach

zastosowane testy wysiłkowe doprowadziły do istotnego wzrostu leukocytozy, jak i limfocytozy, oraz zmian w dystrybucji limfocytów T. Zmiany te nie były zależne od rodzaju testu wysiłkowego. Natomiast obserwowano różnice w powysiłkowej reakcji cytokinalnej na zastosowane testy wysiłkowe m.in. wzrost IL-4, IL-6, IL-10 i IFN- γ po teście Beep, IL-4 po teście YO-YO natomiast po teście wysiłkowym na bieżni następował wzrost IL-6 i IFN- γ . Zmiany w DAMPs w wyniku przeprowadzonych protokołów wysiłkowych kształtowały się następująco: tj. powysiłkowy wzrost DEF β 2, Hsp27, Fn i UA następował po teście Beep, natomiast wzrost Hsp27, UA po teście YO-YO. Kandydatka wnioskuje, że niezależnie od protokołu, testy te spowodowały krótkotrwały brak równowagi w poziomach cytokin Th1-/Th2-zależnych, jednakże wzór tej odpowiedzi jest zależny od rodzaju testu wysiłkowego. Zatem rodzaj testu wysiłkowego wpływa na kształtowanie się wzorców molekularnych odpowiedzi zapalnych u młodych aktywnych fizycznie mężczyzn. Szybkość tych zmian prawdopodobnie wynika z różnic na poziomie mechanicznym i energetycznym charakteryzujących szczegółowo wykonywany wysiłek wytrzymałościowy.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science dane na 4.09.2023 r.) 7 razy, w tym 3 to autocytowania (tj. 43% całkowitej liczby cytowań).

5) W pracy pt.: *“Beep Test Does Not Induce Phosphorylation of Ras/MAPK- or JAK/STAT-Related Proteins in Peripheral Blood T Lymphocytes” Front Physiol. 2022* Kandydatka podjęła próbę powiązania wysiłkowych zmian w odpowiedzi limfocytów T na wysiłek (zmiany końcowo-wysiłkowe i z okresu 60 minut po zakończeniu wysiłku *Beep-test*) z aktywacją szlaku Ras/MAPK (p38, MAPK, ERK1/2) oraz JAK/STAT (STAT1, STAT3, STAT5, STAT6). W badaniach uczestniczyło 76 młodych mężczyzn. Badani w wieku od 15 do 21 lat, aktywni fizycznie (12-15 godzin treningu tygodniowo) zostali podzieleni na dwie podgrupy wiekowe tj. na grupę młodszą (w wieku 15-17 lat, ~8 lat treningu) oraz podgrupę starszą (w wieku 18-20 lat, ~10 lat treningu). Obie grupy badanych wykonywała test biegowy wahadłowy (Beep test). W tabeli 1 podano wyniki pomiarów antropometrycznych oraz podstawowe wyniki wydolności fizycznej uzyskane w czasie biegowego testu wahadłowego. Na podstawie wyników testu wahadłowego oszacowano wielkość VO_{2max} dla obu grup. Pomimo różnic w budowę ciała (np. niższej procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w grupie starszej) wyniki testu wahadłowego tj. całkowity dystans oraz czas w obu grupach wiekowych nie były istotnie różne. W obu grupach badano rozkład limfocytów tj. odsetek limfocytów CD3+, CD4+, CD8+ jak i stopień ufosforylowania białek szlaku Ras/MAPK (p38, MAPK oraz ERK1/2) oraz szlaku JAK/STAT (STAT1, STAT3, STAT5, STAT6) w limfocytach T. Wysiłek zastosowany w tych badaniach nie wpłynął na aktywację (stopień ufosforylowania) białek badanych szlaków sygnalizacyjnych w badanym okresie czasu po wysiłku (tj. do 15 minut po wysiłku oraz na końcu tzw. *lactate recovery period*). Autorzy konkludują, że niezbędne jest przeprowadzenie dalszych obserwacji w różnych punktach czasowych po zakończeniu wysiłku, aby ustalić znaczenie szlaków sygnalizacyjnych Ras/MAPK i JAK/STAT w aktywacji limfocytów T.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science dane na 4.09.2023 r.) 2razy, w tym 2 to autocytowania (tj. 100% całkowitej liczby cytowań).

Uwagi krytyczne dotyczące cyklu tematycznie powiązanych publikacji pt.: „Udział limfocytów T w immunomodulacji stymulowanej wytrzymałościowym wysiłkiem fizycznym u młodych mężczyzn”

Dr Kostrzewa-Nowak w autoreferacie wskazuje (*vide* powyżej, pytania badawcze i hipotezy badawcze) iż celem cyklu prac było zbadanie odpowiedzi immunologicznej, w tym głównie odpowiedzi limfocytów T i ich subpopulacji na wysiłek wytrzymałościowy w grupie młodych mężczyzn. We wszystkich publikacjach cyklu monotematycznego przedstawionego do oceny odpowiedzi limfocytów T (oraz ich subpopulacji) jak i wydzielanie cytokin była badana na szczycie wysiłku oraz w okresie odpoczynku *recovery period*, tj. po około 60 minutach od zakończenia wysiłku (*lactate recovery period*, **publikacja 5**) oraz po 17 godzinach od zakończenia wysiłku (**publikacja 1-4**).

Uwagi główne:

1. Publikacje 1-4 wchodzące w skład cyklu mają charakter **opisowy**. Kandydatka opisuje w nich reakcje limfocytów T oraz cytokin na zastosowane wysiłki o wysokiej intensywności w grupie młodych mężczyzn. Reakcje układu limfocytarnego na wysiłek ciężki w okresie tuż po zakończeniu wysiłku oraz w okresie wypoczynku po zakończonym wysiłku są dość dobrze poznane, stąd hipotezy badawcze przedstawione w autoreferacie nie są oryginalne (*vide* powyżej), a samo zastosowanie różnych protokołów wysiłkowych (testy o stopniowo wzrastającej intensywności), które zaliczyć można do wysiłków o wysokiej intensywności (*strenuous exercise*) bez powiązania wysiłkowych zmian w układzie limfocytarnym z badanymi wskaźnikami wydolności fizycznej nie poszerza naszej wiedzy o wpływie wysiłku wytrzymałościowego o wysokiej intensywności na reakcje układu immunologicznego.
2. W publikacjach 1-4 Kandydatka koncentruje się jedynie na opisie odpowiedzi limfocytów T, ich subpopulacji i cytokin na wysiłek ciężki **bez podjęcia próby znalezienia mechanizmu** odpowiadającego za tę odpowiedź. Jak stwierdza Habilitantka w jednej z prac cyklu (publikacja 2, wstęp, paragraf 4) celem tych prac **nie było poszukiwanie mechanizmu/ów** zależnej od wysiłku odpowiedzi cytokinalnej i zmian w limfocytach T, lecz **jedynie opis lub/i porównanie** wpływu różnych rodzajów **testów wysiłkowych stosowanych w ocenie wydolności fizycznej** (test na bieżni, testy biegowe wahadłowe) na odpowiedź układu immunologicznego w grupie młodych mężczyzn. Taka próba poszukiwania mechanizmu została podjęta dopiero w publikacji 5, w której badano białka szlaków sygnalizacyjnych Ras/MAPK i JAK/STAT.
3. Tytuł monotematycznego cyklu publikacji **nie jest adekwatny** do badań w nim omówionych, gdyż jak wspomniano powyżej grupę badaną stanowili wytrenowani mężczyźni (n=262 mężczyzn) w wieku od 16-29 lat. Kandydatka w autoreferacie (str. 7) w podrozdziale „Charakterystyka badanych osób” określa ich **błędnie** jako „**aktywnych fizycznie mężczyzn**” podczas gdy w publikacjach 1,2,4 cyklu byli to piłkarze nożni, w publikacji 3- 'sportowcy'; a w **publikacji 5** ilość lat treningu (7-11 lat), oraz wysoka wielkość VO_{2max} (od 51.5 - 64.1 ml/kg/min) wskazują na **trenujących** mężczyzn. Zatem uogólnianie wniosków z tej pracy na populację aktywnych, młodych mężczyzn jest

nieuprawnione, gdyż wyniki tych badań w większości (publikacje 1-4) może nawet w całości (uwzględniając również publikację 5, w której opis grupy badanych jest nieprecyzyjny) dotyczą **trenujących sportowców** (w większości piłkarzy nożnych) poddanych testom wysiłkowym, w których oceniano ich wydolność. Zatem zarówno pytania badawcze jak i hipotezy badawcze (autoreferat str. 6-7) winny być uszczegółowione i zawierać odniesienie do intensywności wysiłku, która była wysoka oraz zawierać informacje, iż badane reakcje dotyczą mężczyzn o wysokiej aktywności fizycznej (w większości sportowców).

4. Habilitantka **nie uwzględniła wpływu okresu dojrzewania** na mierzone zmienne (**publikacje 1-4**). Mianowicie, wiek badanych mężczyzn w publikacjach 1-4 cyklu to odpowiednio 16-21 lat (publikacja 1); 16-29 lat (publikacja 2); 16-20 lat (publikacja 3) oraz 16-22 lat (publikacja 4). Zarówno sportowcy w wieku 16-18 lat (prawdopodobnie jeszcze przed zakończeniem okresu dojrzewania) oraz nieco starsi sportowcy (>18 lat) włączeni byli do jednej grupy badanej. Brak uwzględnienia wpływu zmian hormonalnych w okresie dojrzewania (<18 rż) powoduje, iż wyniki tych badań oraz wnioski z nich płynące mogą być obciążone poważnym błędem metodologicznym. Dodatkowo w publikacji 4 podział badanych na małowicze 10-osobowe 3 podgrupy z włączeniem do każdej z grup osób < i > 18 rż., (16-20 lat, 16-22 lat, 16-21 lat) dodatkowo zwiększa możliwość błędnego wnioskowania o obserwowanych zmianach wysiłkowych i powysiłkowych w układzie limfocytarnym.
5. Habilitantka w pracach 1-4 **nie uwzględniła wysiłkowych zmian objętości osocza**, które zwłaszcza w wysiłkach o wysokiej intensywności (test o stopniowo wzrastającej intensywności na bieżni do odmowy czy testy biegowe wahadłowe) powinny być brane pod uwagę, a wielkości oznaczane we krwi na szczycie wysiłku przeliczone z uwzględnieniem wysiłkowych zmian objętości osocza (na szczycie wysiłku vs przed wysiłkiem). Jedynie w publikacji 5 badane we krwi parametry na szczycie wysiłku były korygowane w oparciu o wzór Dilla i Costilla.
6. Pomimo wykonywania testów progresywnych na bieżni mechanicznej (**publikacja 1, 3, 4**) m.in. pomiarów konsumpcji tlenu z oddechu-na-oddech w sposób ciągły z oznaczeniem VO_{2max} , wyznaczaniem progu mleczanowego Kandydatka nie wykorzystuje wyników tych oznaczeń do ustalenia związków między np. ocenianymi w wysiłku reakcjami układu immunologicznego a stanem wytrenowania. Wskaźniki wydolności fizycznej służą jedynie do charakterystyki badanej grupy mężczyzn.

Uwagi poboczne:

7. Omówienie celu naukowego prac wchodzących w skład cyklu winno być lepiej przedstawione (autoreferat) z cytowaniem kluczowych publikacji z immunologii wysiłku.
8. Sformułowanie wysiłek 'ostroboźcowy' (autoreferat str.6) jest niespotykane w fizjologii wysiłku. Prawidłowa klasyfikacja wysiłku obejmuje winna odzwierciedlać jego intensywność (w odniesieniu do przyjętych wskaźników intensywność wysiłku tj. moc maksymalna, i/lub próg mleczanowy czy też moc uzyskiwanej przy VO_{2max}) oraz czasu trwania. Wprowadzanie nowych pojęć, które nie

odnoszą się ani do intensywności wysiłku ani czasu jego trwania wysiłku do fizjologii wysiłku jest nieuzasadnione.

9. Brak w opisie metodyki (publikacje 1, 3, 4) kryteriów wyznaczenia maksymalnego minutowego poboru tlenu (w pomiarach bezpośrednich) oraz kryterium wyznaczenia progu przemian beztlenowych (AT), który należą do ważnych wskaźników wydolności fizycznej.

10. Wyrażenie 'trzydniowy trening' (autoreferat, str. 5) jest niewłaściwe, chodzi raczej o 3 sesje treningowe.

Podsumowując: W związku z uwagami wskazanymi powyżej (1-11), w tym błędami metodologicznymi m.in. (i) brakiem uwzględnienia zmian hormonalnych i włączenie mężczyzn poniżej i powyżej 18 roku życia do jednej grupy badanej (publikacje 1-4); (ii) brakiem uwzględnienia wpływu wysiłkowych zmian objętości osocza na badane składniki układu immunologicznego (publikacje 1-4), cykl monotematycznych publikacji oceniam negatywnie.

3.2. Wybrane publikacje naukowe z wyłączeniem publikacji przedstawionych przez dr Dorotę Kostrzewę-Nowak jako osiągnięcie naukowe

W pracach opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (od 2012 roku, łącznie 26 publikacji zamieszczonych w czasopismach z JCR) dr Dorota Kostrzewa-Nowak jest współautorką 17 publikacji z dyscypliny nauki o kulturze fizycznej (w tym 5 publikacji włączonych do wyżej omawianego cyklu monotematycznego) oraz 9 publikacji spoza tego obszaru.

Najczęściej cytowaną pracą z wiodącym autorstwem w dorobku Kandydatki (autor pierwszy lub ostatni) po uzyskaniu stopnia naukowego doktora jest publikacja autorstwa **Kostrzewa-Nowak D**, Nowak R, Jastrzębski Z, Zarębska A, Bichowska M, Drobnik-Kozakiewicz I, Radziwiński Ł, Leońska-Duniec A, Ficek K, Ciężczyk P. *Effect of 12-week-long aerobic training programme on body composition, aerobic capacity, complete blood count and blood lipid profile among young women*, opublikowana w czasopiśmie *Biochem Med. (Zagreb)*. 2015;25(1):103-13 o liczbie cytowań 33), w której badaniom poddano grupę 34 młodych kobiet o zróżnicowanym BMI tj. <18kg/m²; 18.5-24.99 kg/m² oraz 25.00-29.99 kg/m². Badane zostały włączone do 12 tygodniowego programu treningowego tanecznego (36 jednostek treningowych), który wywołał obniżenie masy ciała, BMI, masy tłuszczu oraz poprawę profilu lipidowego krwi jedynie w grupie kobiet z nadwagą. Nie obserwowano istotnych różnic w ilości leukocytów po treningu w badanych podgrupach w porównaniu do wielkości przed-treningowych.

Wśród prac z tematyki spoza obszaru nauk o kulturze fizycznej dr Kostrzewa-Nowak jest współautorką publikacji dotyczących wpływu wybranych związków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym na komórki nowotworowe. Są to m.in. 2 publikacje wskazane poniżej opublikowane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

D. **Kostrzewa-Nowak**, B. Bieg, M.J.I. Paine, C.R. Wolf, and J. Tarasiuk: *The role of bioreductive activation of antitumour anthracycline drugs in cytotoxic activity against sensitive and multidrug resistant leukaemia HL60 cells*. *European Journal of Pharmacology*, 674, 112-125, 2012; IF2012 = 2,592, liczba cytowań 7.

D. Kostrzewa-Nowak, B. Bieg, M.J.I. Paine, C.R. Wolf, J. Tarasiuk: *Role of structural factors of antitumour anthraquinone derivatives and analogues in the ability to undergo bioreductive activation by NADPH cytochrome P450 reductase. Implications for increasing the activity against sensitive and multidrug resistant leukaemia HL60 cells.* *Anti-Cancer Drugs*, 23, 393-405, 2012; IF2012 = 2,232, liczba cytowań 6.

3.3. Podsumowanie dorobku naukowego dr Doroty Kostrzewa-Nowak

Tematyka prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (od 2012 roku), w których dr D. Kostrzewę-Nowak jest współautorem, w 25 przypadkach na 35 wszystkich publikacji (opublikowanych w czasopiśmie z IF i bez IF) dotyczy szeroko pojętej diagnostyki wysiłkowej sportowców. Jak wskazuje Kandydatka (autoreferat, str. 19) ważnym obszarem jej badań jest poszukiwanie profili restytucyjnych mogących znaleźć zastosowanie w diagnostyce sportowej. Dlatego też według mojej opinii badania Habilitantki (w tym cykl monotematycznych publikacji) mieszczą się w **dyscyplinie nauki o kulturze fizycznej.**

W osiągnięciu naukowym przedłożonym do oceny, a składającym się z cyklu pięciu monotematycznych publikacji pt.: „*Udział limfocytów T w immunomodulacji stymulowanej wytrzymałościowym wysiłkiem fizycznym u młodych mężczyzn*” Kandydatka skupia się na przedstawieniu wyników badań dotyczących wpływu wysiłku wytrzymałościowego (o wysokiej intensywności) na odpowiedź układu immunologicznego, a zwłaszcza limfocytów T w grupie młodych mężczyzn tj. sportowców (publikacja 1, 2, 3 oraz 4) jak i mężczyzn o ‘wysokiej aktywności fizycznej’ (deklarujących od 7 do 11 lat treningu, w ilości co najmniej 50 minut aktywności fizycznej dziennie, VO_{2max} wynoszącym od 51.5 do 64.1 mL/kg/min; publikacja 5). Zatem, jak wskazano powyżej, wnioski płynące z tych badań dotyczą osób o wysokiej aktywności fizycznej, trenujących (głównie sportowców) i nie mogą być poszerzone na populację osób np. nieaktywnych fizycznie, starszych, gdzie tego typu wysiłki (o wysokiej intensywności tj. około intensywności VO_{2max}) są rzadko stosowane, a wręcz mogą być szkodliwe ze względu na swój wpływ na m.in. układ sercowo-naczyniowy.

Główną słabością przedłożonego cyklu monotematycznych publikacji (publikacje 1-4) jest **brak podjęcia próby znalezienia mechanizmu** odpowiadającego za odpowiedź układu limfocytarnego i cytokin na wysiłek ciężki np. związków z m.in. opisywanymi w literaturze wysiłkowymi zmianami hormonów glikokortykoidowych. Jak stwierdza Habilitantka w jednej z prac cyklu (publikacja 2, wstęp, paragraf 4) celem tych prac **nie było poszukiwanie mechanizmu/ów** zależnej od wysiłku odpowiedzi cytokinalnej i zmian w limfocytach T, lecz jedynie opis lub/i porównanie wpływu różnych rodzajów testów wysiłkowych stosowanych w ocenie wydolności fizycznej (test na bieżni, testy biegowe wahadłowe) na odpowiedź układu immunologicznego w grupie młodych, aktywnych fizycznie mężczyzn. Taka próba poszukiwania mechanizmu została podjęta dopiero w **publikacji 5** cyklu, w której badano białka szlaków sygnalizacyjnych Ras/MAPK i JAK/STAT.

Podsumowując, wnioski płynące z tych badań (nawet przy podanych powyżej zastrzeżeniach metodologicznych) w mojej opinii nie mogą być podstawą do planowania **immunostymulujących prozdrowotnych zajęć ruchowych** co proponuje Kandydatka (*vide* autoreferat, str. 16, Podsumowanie), gdyż w prozdrowotnej aktywności ruchowej regularnej stosowane głównie wysiłki **wytrzymałościowe o umiarkowanej lub/i niskiej intensywności**, które wywierają m.in. działanie

przeciw-zapalne. Wprowadzenie wysiłków o wysokiej intensywności do immunostymulujących programów prozdrowotnych (np. w treningu interwałowym) wymaga dalszych badań i określenia intensywności jak i czasu trwania jednostek treningowych dla poszczególnych grup wiekowych. Wówczas dopiero będzie można podjąć próbę zaplanowania rodzaju aktywności fizycznej „na receptę” dla osób w różnym wieku, o różnym stopniu aktywności fizycznej.

4. Współpraca z instytucjami naukowymi oraz udział w stażach

Kandydatka odbyła 4 krótkoterminowe staże/wizyty w ośrodkach polskich t.j., w:

- Instytucie Sportu (4 dni tj. od 15 – 19 lutego 2016 r.)
- Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku (4 tygodnie tj. od 20 lipca – 21 sierpnia 2017 r.)
- Katedrze Metrologii i Optoelektroniki Wydziału Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej w Gdańsku (4 miesiące tj. 4 stycznia – 7 maja 2021 r.)

Brak informacji (załącznik 4, str. 23) o zakresie prac badawczo-naukowych wykonanych w ramach ww. krótkoterminowych (od 4 dni do 4 tygodni) staży odbytych w ośrodkach krajowych. Brak również informacji o związku tych staży z ewentualnymi publikacjami powstałymi w ich efekcie. Trudno zatem zaliczyć te pobyty do staży typowo naukowych, a raczej do wizyt roboczych.

Brak informacji o odbytych stażach naukowych w zagranicznych ośrodkach naukowych.

5. Udział w projektach badawczych i osiągnięcia projektowe

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora dr Kostrzewa-Nowak była wykonawcą w dwóch projektach z dziedziny farmakologii (2003- 2008). Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora tematyka projektów, w których Kandydatka była wykonawcą/liderem (załącznik 4, str. 21) była związana m.in. z:

- a) farmakologią/farmacją: 1 projekt (projekt NCN 2012/05/B/NZ3/01985; 2013-2014 r., wykonawca)
- b) genetyką: 1 projekt (projekt NCN 012/07/B/NZ7/01155; 2013-2016, wykonawca)
- c) diagnostyką wysiłkową: 1 projekt (NCN-Miniatura, 2017/01/X/NZ7/01107, kierownik)
- d) biologią medyczną: 6 projektów (Regionalny Program Operacyjny Województwa Zachodniopomorskiego, 2014-2020, lider)

Kandydatka była kierownikiem projektu NCN-Miniatura pt.: „Ocena wpływu testu progresywnego na bieżni mechanicznej na aktywację limfocytów T oraz zmiany dystrybucji ich subpopulacji we krwi obwodowej piłkarzy nożnych”, który zakończył się opublikowaniem dwóch prac tj.:

Kostrzewa-Nowak D, Nowak R. Analysis of selected T cell subsets in peripheral blood after exhaustive effort among elite soccer players. *Biochemia Medica* (Zagreb). 2018; 28(3):030707doi: 10.11613/BM.2018.030707, IF2017 = 3,653.

Kostrzewa-Nowak D. Ocena powysiłkowych zmian wybranych subpopulacji limfocytów krwi obwodowej oraz niektórych cytokin osoczowych u piłkarzy nożnych różnych kategorii wiekowych, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Szczecińskiego, 2018, 12 arkuszy wyd., ISBN 978-83-7972-233-4.

technologicznych z dziedziny diagnostyki m.in. urządzenia do przesiewowego wykrywania zakażeń SARS-CoV2, mobilnego urządzenia do sterylizacji; bezpiecznego transportera materiału zakaźnego.

6. Osiągnięcia dydaktyczne, recenzje w czasopismach naukowych

Dr Dorota Kostrzewa-Nowak ma duże doświadczenie dydaktyczne. Według przedłożonej informacji Kandydatka prowadziła zajęcia dydaktyczne (brak informacji, które przedmioty prowadzi nadal) dla studentów Uniwersytetu Szczecińskiego, na studiach stacjonarnych jak i niestacjonarnych m.in. z:

- biochemii,
 - enzymologii,
 - immunologii w praktyce laboratoryjnej,
 - diagnostyki laboratoryjnej w sporcie,
 - metod instrumentalnych w diagnostyce sportowej,
 - fizjologii człowieka
- fundamentals of exercise immunology

Zajęcia te prowadziła na kilku kierunkach studiów m.in. na kierunku:

- biotechnologia,
- biologia,
- zdrowie publiczne,
- wychowanie fizyczne,
- diagnostyka sportowa
- turystyka i rekreacja.

Jak wskazuje Kandydatka w przedłożonej informacji opracowała również i prowadziła wykłady z biologicznych podstaw zdrowia i biomedycznych podstaw rozwoju i wychowania dla studentów kierunku wychowanie fizyczne.

Dr Kostrzewa-Nowak była promotorem prac licencjackich studentów na kierunku biotechnologia (4 prace), diagnostyka sportowa (8 prac) oraz wychowanie fizyczne (1 praca). Dr Kostrzewa-Nowak była również opiekunem studentów w ramach prowadzonego seminarium i pracowni dyplomowej na kierunku diagnostyka sportowa (studia stacjonarne I stopnia) jak i opiekunem studentów w ramach prowadzonych zajęć w „pracownia prac magisterskich na kierunku biologia i biotechnologia (str. 32, autoreferat). W przedłożonej dokumentacji brak jednak informacji o promotorstwie prac magisterskich.

Kandydatka pełniła również rolę promotora pomocniczego w jednej zakończonej obroną rozprawie doktorskiej (dr Maciej Buryta).

Podsumowując, jak wynika z dokumentacji Kandydatka ma bardzo duże doświadczenie dydaktyczne, a różnorodność prowadzonych przedmiotów na kilku kierunkach studiów, świadczy o jej dużym wkładzie w dydaktykę w macierzystej Uczelni, co zostało uhonorowane nagrodami dydaktycznymi (*vide* poniżej).

7. Osiągnięcia organizacyjne i członkostwo w towarzystwach naukowych

Kandydatka ma bogate doświadczenie organizacyjne. Do najważniejszych wskazanych w autoreferacie osiągnięć organizacyjnych Kandydatki można zaliczyć (chronologicznie) funkcję:

- koordynatora ds. Wymiany Studentów Wydziału Biologii Uniwersytetu Szczecińskiego w latach 2012-2014,
- pełnomocnika Dziekana ds. Mobilności Studentów i Współpracy Zagranicznej na kadencję 2012-2016,
- opiekuna praktyk zawodowych na kierunku zdrowie publiczne studia II stopnia w roku akademickim 2016/2017,

- przewodniczącej Zespołu ds. Jakości i Programów Kształcenia powołanego na potrzeby opracowania programu kształcenia nowego kierunku diagnostyka sportowa studia I stopnia (od lipca 2016 do września 2017),
- przewodniczącej Komisji Wydziałowej ds. Jakości i Programów Kształcenia na kierunku diagnostyka sportowa (od 18 października 2017 do 30 września 2019 roku),
- kierownika Laboratorium Biochemii w Centrum Badań Strukturalno-Funkcjonalnych Człowieka Wydział Kultury Fizycznej i Promocji Zdrowia Uniwersytetu Szczecińskiego (od lutego 2016 do września 2017),
- koordynatora Centrum Badań Strukturalno-Funkcjonalnych Człowieka Uniwersytetu Szczecińskiego w Szczecinie (od 2 października 2017 do 30 października 2020),

Jak podkreśla Kandydatka jej największym osiągnięciem organizacyjnym było pełnienie funkcji koordynatora Centrum Badań Strukturalno-Funkcjonalnych Człowieka Uniwersytetu Szczecińskiego oraz prowadzenie laboratorium biochemii w tej jednostce. W ramach tej działalności Kandydatka uczestniczyła a) w przygotowywaniu i rozliczaniu wniosków o przyznanie dotacji na utrzymanie specjalnego urządzenia badawczego, b) realizacji programów współpracy z otoczeniem gospodarczym Pomorza oraz Pomorza Zachodniego opisywanych w dziale prace B+R, c) oraz kierowała projektowymi interdyscyplinarnymi zespołami badawczymi.

Dr D. Kostrzewa-Nowak swoje kompetencje zarządcze poszerzała zdobywając wiedzę w ramach certyfikowanych szkoleń z zakresu systemu zarządzania w laboratorium wg ISO/IEC 17025:2017 oraz zarządzania wg metodyki PRINCE2® Foundation uzyskując PRINCE2® Foundation Certificate in Project Management (No. GR656195139DK).

Habilitantka była recenzentem ok. 40 publikacji w czasopismach tj. m.in. Biochemia Medica (16 recenzji), International Journal of Environmental Research and Public Health (11 recenzji), Antioxidants (2), Scientific Reports (2), Diagnostics (2 recenzje).

Dr Kostrzewa-Nowak jest członkiem (a) Polskiego Towarzystwa Biochemicznego; (b) Polskiego Towarzystwa Cytometrii; (c) Międzynarodowego Towarzystwa Naukowego Gier Zespołowych; (d) International Association of Sport Kinetics; (e) Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej.

Podsumowanie: działalność organizacyjną Kandydatki oceniam wysoko.

8. Nagrody i wyróżnienia

W 2011 r., jej działalność dydaktyczna została uhonorowana przez Samorząd Studencki tytułem Mentora Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, a w 2012 Kandydatka otrzymała Nagrodę JM Rektora US za szczególne osiągnięcia dydaktyczne. Brak w dorobku Kandydatki nagród za działalność naukową w macierzystej Uczelni.

Wnioski końcowe:

Po zapoznaniu się z dokumentacją przedłożoną przez dr Dorotę Kostrzewa-Nowak, niniejszym stwierdzam, że osiągnięcie naukowe pt.: „*Udział limfocytów T w immunomodulacji stymulowanej wytrzymałościowym wysiłkiem fizycznym u młodych mężczyzn*” i dorobek naukowy Kandydatki nie spełnia wymagań stawianych kandydatom do stopnia doktora habilitowanego **w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne** zgodnie z art. 219 ust 1, pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2021 poz. 478 ze zm.).



Kraków, 27 września 2023 r.

