

Prof. dr hab. inż. Mariusz Oleksy
Katedra Kompozytów Polimerowych
Wydział Chemiczny
Politechnika Rzeszowska im. I. Łukasiewicza
35-959 Rzeszów, Al. Powstańców Warszawy 6
molek@prz.edu.pl

Rzeszów, dnia 08.04.2023r.

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Marka Biesiadeckiego

pt.

*Analiza statystyczna stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym u pacjentów
pediatrycznych z mukowiscydozą, astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz astmą
i alergicznym nieżytem nosa*

wykonanej pod kierunkiem dr hab. n.med. Davida Aebisher Prof. UR w Instytucie Nauk
Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego
recenzja wykonana na podstawie pisma prorektora ds. Kolegium Nauk Medycznych prof. dr
hab. n.med. Artura Mazura nr CM/5200/B-95/23 z dnia 14.03.2023r.

Ocenę oparto na przekazanych mi materiałach, czyli zawartości pracy doktorskiej
obejmującej głównie opracowanie Doktoranta wraz załączonymi 4 publikacjami oraz
oświadczeniami ich współautorów.

Informacje ogólne dotyczące pracy doktorskiej i dorobku naukowego

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Marka Biesiadeckiego
zatytułowana „*Analiza statystyczna stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym u pacjentów
pediatrycznych z mukowiscydozą, astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz astmą
i alergicznym nieżytem nosa*” została zrealizowana jak wspomniałem w Instytucie Nauk
Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego pod kierunkiem dr hab. n.med. Davida Aebisher
Prof. UR. Ocenianą pracę stanowi monotematyczny cykl 4 publikacji, wymienionych na
początku dysertacji, w których Doktorant jest głównym Autorem. Publikacje te wymieniam
poniżej, w kolejności zaproponowanej przez Doktoranta:

1. Rachel Marta, **Biesiadecki Marek**, Aebisher David, Galiniak Sabina. Exhaled nitric oxide in pediatric patients with respiratory disease. Journal of Breath Research, 2019;13(4):046007, (IF: 2.929, MEiN: 100).

2. Galiniak Sabina, **Biesiadecki Marek**, Aebisher David, Rachel Marta. Nasal nitric oxide in upper airways in children with asthma and allergic rhinitis. *Advances in Medical Sciences*, 2020;65(1):127-133, (IF: 3.287, MEiN: 100).
3. **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Rachel Marta, Aebisher David. The effect of low-dose inhaled fluticasone propionate on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic pediatric patients with and without allergic rhinitis. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2022;79(3):431-437, (IF: 0.555, MEiN: 100).
4. **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Rachel Marta, Bożek Agnieszka, Aebisher David. A Comparative Study of Oxidative Stress Biomarker Levels in Asthmatic and Non-Asthmatic Children. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2023;13(3):280, (MEiN: 20).

W rozprawie zamieszczone są kopie 4 publikacji stanowiących rozprawę doktorską, a na jej końcu deklaracje współautorów publikacji dotyczące udziału procentowego w ich powstaniu. Analiza danych w tych oświadczeniach upewnia mnie, że Doktorant odgrywała kluczową rolę w badaniach i w pracach związanych z ich opracowaniem. Chciałabym zwrócić uwagę, że wspomniane publikacje ukazały się w czasopismach o obiegu międzynarodowym, które charakteryzują wysokie wskaźniki oddziaływania tzw. Impact Factors IF i mieszczą się w przedziale od 0,555 do 3,287. Natomiast sumaryczna wartość współczynnika Impact Factor publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej (zgodnie z rokiem opublikowania) wynosi IF: 6,771 (320 punktów MEiN). To naprawdę bardzo dobre wskaźniki biorąc pod uwagę obszar wiedzy nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz nauk o kulturze fizycznej, dziedzina nauk o zdrowiu.

Wykaz ten uzupełnia ok. 58 stron merytorycznego opisu problematyki poruszanej w publikacjach wraz z wnioskami i bibliografią zestawioną na 45 stronach i obejmującą 62 pozycji literaturowych. Praca napisana jest w języku polskim, układ dysertacji prawidłowy, podział zawartej w niej treści na główne rozdziały w tym: wstęp i uzasadnienie tematu, wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, realizacja celów naukowych, miejsce wykonania badań, zwięzłe omówienie materiałów i metod badawczych, wyniki badań, podsumowanie i dyskusja będąca odniesieniem do publikacji stanowiących rozprawę, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, zgoda komisji bioetycznej, oświadczenia współautorów rozprawy doktorskiej i dorobek naukowy doktoranta. Ostatnia część pracy, jak wcześniej wspomniano, która zawiera wykaz osiągnięć naukowych Doktoranta które rezultaty badań zostały ujęte w pozostałych nie wchodzących w skład dzieła 5 publikacjach o zasięgu międzynarodowym:

- 1) Galiniak Sabina, Mołoń Mateusz, **Biesiadecki Marek**, Bożek Agnieszka, Rachel Marta. The Role of Oxidative Stress in Atopic Dermatitis and Chronic Urticaria, Antioxidants, 2022;11(8):1590, (IF: 7.675, MEiN: 100).
- 2) Rachel Marta, **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Poland, International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022;19(7):4069, (IF: 4.614, MEiN: 140).
- 3) Rachel Marta, Galiniak Sabina, **Biesiadecki Marek**, Gala-Błądzińska Agnieszka. Renal Function in Patients with Cystic Fibrosis: A Single-Center Study. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022;19(9):5454, (IF: 4.614, MEiN: 140).
- 4) Bartosz Seweryn, Leksa Natalia, Uberman-Kluz Dominika, Szymczak Artur, **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina. Rapidly progressing dementia as a manifestation of the Creutzfeldt-Jakob disease: an analysis of two cases. European Journal of Clinical and Experimental Medicine 2019;17(1):89-93, (MEiN: 20).
- 5) Galiniak Sabina, **Biesiadecki Marek**, Czubat Bożena, Bartusik-Aebisher Dorota. Przeciwnikacyjne właściwości kurkuminy. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2019;73:182-188, (IF: 0.878, MEiN: 40).

O sumarycznej wartości współczynnika Impact Factor dorobku publikacyjnego łącznie z publikacjami wchodzącymi w skład rozprawy doktorskiej (wg opublikowania) wynosi IF: 24,552 (760 punktów MEiN).

Doktorant również zaprezentował swoją działalność naukową na konferencjach naukowych:

- 1) **Biesiadecki Marek**, Aebisher David, Rachel Marta, Galiniak Sabina. Stres oksydacyjny u chorych na mukowiscydozę. W: Analiza zagadnień i wyników - streszczenia wystąpień młodych naukowców. Cz. 3: materiały konferencyjne/oprac. Aleksandra Zuzanna Fijałkowska, Magdalena Słowik, Kraków: Creativetime, 2021, S. 50.
- 2) **Biesiadecki Marek**, Aebisher David, Rachel Marta, Galiniak Sabina. Zastosowanie krzywych ROC w diagnostyce alergicznego nieżytu nosa. W: Analiza zagadnień i wyników - streszczenia wystąpień młodych naukowców. Cz. 3: materiały konferencyjne/oprac. Aleksandra Zuzanna Fijałkowska, Magdalena Słowik, Kraków: Creativetime, 2021, S. 50.
- 3) **Biesiadecki Marek**, Aebisher David, Rachel Marta, Galiniak Sabina. Tlenek azotu w powietrzu wydychanym u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W: Analiza

zagadnień i wyników - streszczenia wystąpień młodych naukowców. Cz. 4: materiały konferencyjne/oprac. Ilona Woźniak-Kostecka, Magdalena Słowik, Kraków: Creativetime, 2022, S. 39.

- 4) **Biesiadecki Marek**, Aebisher David, Rachel Marta, Galiniak Sabina. Wpływ sterydoterapii na poziom tlenu azotu w powietrzu wydychanym u dzieci z astmą i alergicznym nieżytem nosa. W: Analiza zagadnień i wyników - streszczenia wystąpień młodych naukowców. Cz. 4: materiały konferencyjne/oprac. Ilona Woźniak-Kostecka, Magdalena Słowik, Kraków: Creativetime, 2022, S. 38.
- 5) **Biesiadecki Marek**, Rachel Marta, Aebisher David, Galiniak Sabina. Czynniki wpływające na pomiary wydychanego tlenu azotu. W: Zagadnienia aktualnie poruszane przez młodych naukowców. 20/[redaktor wydania Krzysztof Piech], Kraków: Creativetime, 2022, S. 119-122.
- 6) **Biesiadecki Marek**, Rachel Marta, Aebisher David, Galiniak Sabina. Stres oksydacyjny u chorych na mukowiscydozę. W: Zagadnienia aktualnie poruszane przez młodych naukowców. 20 / [redaktor wydania Krzysztof Piech], Kraków: Creativetime, 2022, S. 123-126.
- 7) **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David. Klasyfikacja danych istotnych w procesie diagnozowania chorób. Classification of data important in the process of diagnosing diseases. W: Radiologia Wspólna Sprawa - RWS 2020 : konferencja naukowo-szkoleniowa 24-25.10.2020, Rzeszów/kom. org.: Dorota Bartusik-Aebisher i in. Rzeszów: Uniwersytet Rzeszowski, 2020.
- 8) **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David. Krzywe ROC jako narzędzie statystyczne, ROC curves are a statistical tool. W: Radiologia Wspólna Sprawa - RWS 2020: konferencja naukowo-szkoleniowa 24-25.10.2020, Rzeszów/kom. org.: Dorota Bartusik-Aebisher i in. Rzeszów: Uniwersytet Rzeszowski, 2020.
- 9) **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina Monika, Aebisher David. Statystyka w medycynie. W: Analiza zagadnienia, analiza wyników - wystąpienie młodego naukowca: edycja 1 : Rzeszów, 21.05.2019, Łódź, 23.05.2019, Szczecin, 29.05.2019, Wrocław, 30.05.2019: materiały konferencyjne/oprac. Marcin Kuczera, Kraków: Creativetime, 2019: bibliogr. Konferencja Młodych Naukowców.
- 10) **Biesiadecki Marek**, Aebisher David, Rachel Marta, Galiniak Sabina. Wpływ wybranych parametrów na stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym u dzieci. W: Analiza zagadnienia, analiza wyników - wystąpienie młodego naukowca: edycja

1: Rzeszów, 21.05.2019, Łódź, 23.05.2019, Szczecin, 29.05.2019, Wrocław, 30.05.2019: materiały konferencyjne/oprac. Marcin Kuczera, Kraków: Creativetime, 2019: bibliogr. Konferencja Młodych Naukowców.

- 11) **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Aebisher David. Metody statystyczne w diagnostyce chorób. W: Badania i doniesienia naukowe ze świata Mechatroniki/pod kierownictwem naukowym Yaroslav Bobytskyy, Rzeszów: Uniwersytet Rzeszowski, 2019 S. 89-99. Ogólnopolska Konferencja Naukowa i Konkurs Młodych Inżynierów - Edycja IT.
- 12) **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Rachel Marta, Aebisher David. Metody statystyczne w medycynie. Inżynier i Fizyk Medyczny, 2019: vol. 8, nr 5, s. 351.
- 13) **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Rachel Marta, Aebisher David. Wykorzystanie krzywych ROC w diagnostyce chorób układu oddechowego. Inżynier i Fizyk Medyczny 2019: vol. 8, nr 5, s. 351.
- 14) **Biesiadecki Marek**, Galiniak Sabina, Aebisher David. Wykorzystanie sieci neuronowych do określenia prawdopodobieństwa wystąpienia choroby. Inżynier i Fizyk Medyczny, 2019: vol. 8, nr 5, s. 351.

Ocena merytoryczna pracy doktorskiej

Jak już wcześniej wspomniałem, na rozprawę doktorską składa się cykl czterech prac opublikowanych w czasopismach: Journal of Breath Research (I), Advances in Medical Sciences (II), Acta Poloniae Pharmaceutica (III) oraz Biointerface Research in Applied Chemistry (IV) poświęconych: (I) ocenie poziomu wydychanego tlenu azotu z dolnych dróg oddechowych u dzieci z chorobami układu oddechowego, (II) ocenie poziomu wydychanego tlenu azotu z górnych dróg oddechowych u dzieci z chorobami układu oddechowego, (III) wpływowi propionianu flutykazonu na stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu z górnych i dolnych dróg oddechowych u dzieci z astmą i/lub alergicznym nieżytem nosa, (IV) badaniu porównawczym wybranych poziomów biomarkerów stresu oksydacyjnego u dzieci z astmą i dzieci zdrowych.

Analiza zawartości przedstawionej do oceny dysertacji i załączonych publikacji dowodzi, że praca doktorska mgr inż. Marka Biesiadeckiego najogólniej dotyczy badań nad:

- oznaczaniem biomarkerów z powietrza wydychanego z dolnych (FeNO) oraz górnych (nNO) dróg oddechowych u pacjentów pediatrycznych z mukowiscydozą, astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa, astmą i alergicznym nieżytem nosa,

- przeprowadzeniem wielowymiarowych analiz, w celu zidentyfikowania korelacji pomiędzy eNO i standardowo oznaczanymi wskaźnikami diagnostycznymi w wybranych jednostkach chorobowych,
- oceną wpływu zastosowanego leczenia kortykosteroidami na poziom FeNO i nNO u pacjentów z astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa, astmą i alergicznym nieżytem nosa,
- oceną stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego, w tym 3-nitrotyrozyny, w surowicy pacjentów z astmą.

Elementy charakterystyki stanu wiedzy zostały przytoczone we wprowadzeniach do opublikowanych prac i we wstępie dysertacji na stronach od 4-9 i obejmują kolejno charakterystykę:

- rola biomarkerów w diagnostyce medycznej,
- biomarkery w diagnostyce astmy, mukowiscydozy i alergicznego nieżytu nosa,
- spektrofotometria i spektrometria mas w badaniach nad biomarkerami,
- tlenek azotu,
- udział tlenu azotu w procesach zapalnych,
- toksyczne działanie tlenu azotu oraz nadtlenoazotynu.

Kolejno na stronach 13-17 w rozdziale zatytułowanym *Wyniki badań* autor opisał cel oraz analizę otrzymanych wyników badań przedstawionych w 4 wiodących publikacjach dysertacji. Ostatnia merytoryczna część pracy to podsumowanie i dyskusja będąca odniesieniem do publikacji stanowiących rozprawę.

Wnioski, do których dochodzi Autor są interesujące i poprawnie sformułowane z naukowego punktu widzenia. Wydaje się również, iż wyniki pracy mogą mieć implikacje praktyczne i zostać wykorzystane przez kolejnych badaczy oraz lekarzy zajmujących się tą tematyką.

Najważniejsze konkluzje jakie przedstawione zostały w obszernym abstrakcie dysertacji to:

- pomiar stężenia tlenu azotu (ang. exhaled nitric oxide, eNO) w powietrzu wydychanym z górnych i dolnych dróg oddechowych jest obecnie wykonywany jako nieinwazyjny marker stanu zapalnego w chorobach układu oddechowego. Ocena eNO wydychanego z dolnych dróg oddechowych (ang. fractional nitric oxide, FeNO) oraz z górnych dróg oddechowych (ang. nasal nitric oxide, nNO) jest uważana za szybką metodę pomocą w diagnozie i kontroli choroby, a także w ocenie zastosowanego

leczenia. Do badania włączono 724 dzieci z chorobami układu oddechowego. Uczestnicy badania zostali zrekrutowani w Poradni Alergologicznej Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie. Pomiary eNO w powietrzu z dolnych i górnych dróg oddechowych zmierzono za pomocą analizatora elektrochemicznego. Ponadto, zostały ocenione korelacje między eNO a parametrami klinicznymi pacjentów. Kolejno, oceniony został wpływ zastosowanego leczenia kortykosteroidami na eNO, a także poziom wybranych markerów stresu oksydacyjnego.

- stwierdzono, że poziom FeNO wśród pacjentów z mukowiscydozą był porównywalny do grupy kontrolnej. Ustalono istotnie statystycznie wyższy poziom FeNO u chorych na astmę, alergiczny nieżyt nosa, jak również u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa w porównaniu ze zdrowymi pacjentami. Ponadto, wykazano podwyższone stężenie nNO u dzieci z alergicznym nieżytem nosa oraz astmą i alergicznym nieżytem nosa. Wykonane analizy statystyczne wykazały, że badany biomarker może być skuteczny w różnicowaniu wybranych jednostek chorobowych (czułość 100% i specyficzność 100% w odróżnianiu alergicznego nieżytu nosa i astmy z alergicznym nieżytem nosa od osób zdrowych). Dodatkowo, wykazano, że pomiary FeNO i nNO są pomocne w ocenie skuteczności leczenia kortykosteroidami. Obecnie wiele badań wskazuje, że stres oksydacyjny jest zaangażowany w patogenezę astmy. Wykazano obniżone stężenie grup tiolowych, zawartość tryptofanu i całkowitą zdolność antyoksydacyjną w surowicy pacjentów chorujących na astmę. Warto podkreślić, że nie odnotowano podwyższonego stężenia 3-nitrotyrozyny w surowicy pacjentów.
- nadal istnieje potrzeba dodatkowych badań, zwłaszcza dotyczących wpływu czynników osobniczych na poziom eNO u dzieci z chorobami układu oddechowego. Z uwagi na fakt, że metoda pomiaru eNO ta jest tania, bezbolesna i szybka, może być pomocna w połączeniu z rozpoznaniem objawów klinicznych i typowych metod diagnostycznych w ocenie stanu zapalnego.

Na szczególną uwagę zasługuje staranność wykonywanych przez Doktoranta prac badawczych, która wymagała od niego opanowania metod badawczych z zakresu medycyny innego niż wykształcenie techniczne Doktoranta. Zostały one prawidłowo dostosowane do zagadnień i problemów, jakie musiał rozwiązywać. Wiadomym jest, że zapewne wykorzystanie specjalistycznej aparatury i analiza statystyczna wyników pomiarów nie mogą być przypisane w całości Doktorantowi, ponieważ zawsze wymaga to współpracy ze specjalistami (Panie

profesor M. Rachel i dr S. Galiniak), a przede wszystkim z Promotorem, czego wyniki przedstawiono we współautorskich pracach będących podstawą oryginalnego osiągnięcia.

Podsumowując sytuacja jest trochę nietypowa, gdyż koncepcja badań, ich innowacyjność, czy postawione tezy zostały już zweryfikowane i pozytywnie ocenione przez grono międzynarodowych ekspertów współpracujących z poszczególnymi wydawnictwami. Dlatego byłoby niezręcznym i nieskromnym komentowanie i prezentowanie własnych opinii, czy nawet polemizowanie ze stwierdzeniami Doktoranta. Uzyskane przez Doktoranta wyniki stanowią cenny wkład w dziedzinę nauk o zdrowiu i medycyną.

Praca mgr inż. Marka Biesiadeckiego, niezależnie od sposobu jej przedstawienia, stanowi opis zwartego osiągnięcia naukowego, a zatem spełnia wymogi formalne zawarte w obowiązujących przepisach ustawowych. W publikacjach opisane zostały nowatorskie i warte kontynuacji kierunki badań. Z kolei przedstawiona do oceny dysertacja stanowi dobry przewodnik dla oceny bogatego materiału zawartego w publikacjach i jest opracowana bardzo starannie z nielicznymi tylko potknięciami edytorskimi.

Kończąc stwierdzam, że opiniowana praca doktorska mgr inż. Marka Biesiadeckiego pt: *„Analiza statystyczna stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym u pacjentów pediatrycznych z mukowiscydozą, astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz astmą i alergicznym nieżytem nosa”* dowodzi wysokich kompetencji Autora w zakresie pracy. Bez wątpliwości stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa w pełni spełnia warunki określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jednolity w Dz.U. 2017 poz. 1789) oraz Rozporządzeniu ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261) zatem wnioskuję do Prorektora ds. Kolegium Nauk Medycznych prof. dr hab. n.med. Artura Mazura o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo mając na uwadze szeroki zakres wykonywanych badań, wnikliwość badawczą Doktoranta oraz przedstawiony dorobek naukowy wnioskuję o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej zgodnie z Kryterium wyróżnienia prac doktorskich w ramach obszaru wiedzy nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz nauk o kulturze fizycznej w dziedzinie nauk o zdrowiu Uniwersytetu Rzeszowskiego.

