

RECENZJA

dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i osiągnięcia naukowego w postaci monotematycznego cyklu 7 publikacji zatytułowanego:
„Mechanizmy neuroprotekcynowego działania tlenu hiperbarycznego w doświadczalnych modelach krwotoku podpajęczynówkowego, udaru niedokrwiennego oraz urazu chirurgicznego mózgu”.

dr. n. med Roberta Pawła Ostrowskiego
adiunkta Zakładu Neuropatologii Doświadczalnej i Klinicznej
IMDiK im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Robert Paweł Ostrowski, obecnie adiunkt Zakładu Neuropatologii Doświadczalnej i Klinicznej IMDiK im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie ma 47 lat. Związany jest z tym Instytutem od początku kariery zawodowej, bowiem bezpośrednio po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie podjął w nim pracę na stanowisku asystenta. Stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy p.t. „Wpływ koenzymu Q10 na obraz niedokrwienia w mózgowiu szczura spowodowanego podaniem endoteliny” został mu nadany w Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w 2001r.

W latach 2003-2004 prowadził badania naukowe w Zakładzie Neurochirurgii Ośrodka Nauk Medycznych Uniwersytetu Stanowego Luizjany, USA jako *postdoctoral fellow*. Badania kontynuował do 2011 roku w Zakładzie Fizjologii i Farmakologii Uniwersytetu Loma Linda w Kalifornii, USA, w ostatnich 2 latach tego okresu na stanowisku *assistant research professor*.

Osiągnięcie naukowe odpowiadające rozprawie habilitacyjnej

Osiągnięcie naukowe odpowiadające rozprawie habilitacyjnej według art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.) to monotematyczny cykl 7 publikacji pod tytułem
„Mechanizmy neuroprotekcynowego działania tlenu hiperbarycznego w doświadczalnych modelach krwotoku podpajęczynówkowego, udaru niedokrwiennego oraz urazu chirurgicznego mózgu”.

Cykl obejmuje 6 prac oryginalnych i 1 poglądową, opublikowanych w recenzowanych czasopismach, których suma współczynników oddziaływania IF wynosi 28.149, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 153. O znaczącym wpływie tych prac na świat nauki świadczy ich 223-krotne cytowanie.

W cyklu znalazły się następujące publikacje oryginalne:

1. Ostrowski R.P., Colohan A.R.T., Zhang J.H., 2005, “Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage.” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 25, 554-571, IF= 4.786

2. **Ostrowski R.P.**, Tang J., Zhang J.H., 2006, „Hyperbaric oxygen suppresses NADPH oxidase in a rat subarachnoid hemorrhage model.“ *Stroke* 37, 1314-1318, IF=5.391
3. Jadhav V., **Ostrowski R.P.**, Tong W., Matus B., Jesunathadas R., Zhang J.H., 2009, “Cyclo-Oxygenase-2 Mediates Hyperbaric Oxygen Preconditioning-Induced Neuroprotection in the Mouse Model of Surgical Brain Injury.“ *Stroke* 40, 3139-3142, IF=7.041
4. **Ostrowski R.P.**, Jadhav V., Chen W., Zhang J.H., 2010, “Reduced matrix metalloproteinase-9 activity and cell death after global ischemia in the brain preconditioned with hyperbaric oxygen.“ *Acta Neurochirurgica Suppl.*, 106, 47-49.
5. Cheng O., **Ostrowski R.P.**, Wu B., Liu C., Chen W., Zhang J. H., 2011, “The Cyclooxygenase-2 Mediates the Mechanism of Hyperbaric Oxygen Preconditioning in the Rat Model of Transient Global Cerebral Ischemia.” *Stroke*, 42, 484-490, IF=5.729;
6. Mu J., **Ostrowski R.P.**, Soejima Y., Rolland W.B., Krafft P.R., Tang J., Zhang J.H., 2013, “Delayed hyperbaric oxygen therapy induces cell proliferation through stabilization of cAMP responsive element binding protein in the rat model of MCAo-induced ischemic brain injury.” *Neurobiology of Disease* 51, 133-143, IF = 5.202;

oraz pogładowa:

7. **Ostrowski R.P.**, Pucko E.B., 2013, “Research of medical gases in Poland.” *Medical Gas Research*, 2, 17. doi: 10.1186/2045-9912- (? IF= 1.59) .

Prace dotyczą badań ważnego teoretycznie i praktycznie zagadnienia odporności mózgu na nagłe niedokrwienie i niedotlenienie, do którego dochodzi zarówno w wyniku zamknięcia tętnicy przez zator lub zakrzep, zjawiska związane z krwawieniem wewnątrzczaszkowym z pękniętego tętniaka, zjawiskami wywołanymi urazem mechanicznym głowy i mózgu a także globalnym niedokrwieniem mózgu po czasowym zatrzymaniu krążenia.

Autor prowadził badania nad możliwością wykorzystania w leczeniu chorych z udarem mózgu natlenienia hiperbarycznego, zwiększającego podaż tlenu w okolicznościach gdy jego niedostatek prowadzi do uszkodzenia mózgu. Interesowały Go mechanizmy patofizjologiczne i molekularne ochronnego, neuroprotektoryjnego działania tlenu hiperbarycznego. Badania były prowadzone z wykorzystaniem zwierzęcych modeli ogniskowego i całkowitego niedokrwienia mózgu, krwotoku podpajęczynówkowego oraz urazu mechanicznego przy zastosowaniu dobrze dobranych, wyrafinowanych technik badawczych.

W poszczególnych pracach wchodzących w skład cyklu badano mechanizmy wpływu hiperbarycznego tlenu na wczesną odpowiedź hipoksyjną i stres oksydacyjny w uszkodzeniu mózgu po doświadczalnym krwawieniu podpajęczynówkowym, oceniano wpływ opóźnionego zastosowania tlenu hiperbarycznego na wielkości obszaru uszkodzenia i proces regeneracji po ogniskowym niedokrwieniu mózgu.

W związku z doniesieniami o przystosowywaniu się mózgu do nagłego niedokrwienia w wyniku wcześniejszych epizodów niedokrwienia zbadano mechanizm hartowania tlenem hiperbarycznym w całkowitym niedokrwieniu mózgu oraz uszkodzeniu chirurgicznym mózgu. Do cyklu włączona została także praca pogładowa, stanowiąca przegląd badań nad zastosowaniem w Polsce gazów medycznych, w tym tlenu hiperbarycznego.

Szczególnie interesujące są wyniki badań nad zastosowaniem natlenienia hiperbarycznego po krwawieniu podpajęczynówkowym z tętniaka wewnątrzczaszkowego, ze względu na krótkotrwałe wieloogniskowe, rozległe niedokrwienie mózgu w ostrej fazie krwawienia, na co w warunkach doświadczalnych i klinicznych przed 30 laty wskazały moje własne badania. Z satysfakcją zapoznałem się z wynikami badań habilitanta potwierdzającymi występowanie wczesnych zaburzeń bariery krew-mózg po krwawieniu podpajęczynówkowym i wykazaniem wzmożonej ekspresji śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGF i wynacznienia immunoglobulin IgG w korze mózgu. Satysfakcja ta wynika także z potwierdzenia wykazanej po raz pierwszy nieuszczelności bariery krew-mózg po doświadczalnym krwawieniu podpajęczynówkowym we wspomnianych badaniach własnych.

Habilitant w świetnie zaplanowanych badaniach wykazał mechanizmy molekularne prowadzące do uszkodzeń komórek mózgu w wyniku niedokrwienia i potwierdził hipotezę, że natlenienie hiperbaryczne obniża stopień uszkodzenia komórek mózgu po krwawieniu podpajęczynówkowym w następstwie oddziaływania na główny mechanizm detekcji stężenia tlenu w komórce, związany z czynnikiem indukowanym hipoksją 1 (HIF-1) wykazującym działanie promujące apoptozę. Ważnym wynikiem tych badań było wykazanie statystycznie istotnej poprawy stanu neurologicznego po dwugodzinnym zastosowaniu tlenu hiperbarycznego o ciśnieniu 2,8 atmosfer absolutnych w 60 minut po krwotoku.

W kolejnej pracy dr Ostrowski i współpracownicy wykazali hamujące działanie hiperbarycznego tlenu na oksydazę NADPH, jedno z głównych źródeł produkcji wolnych rodników ponadtlenukowych, co pozwoliło na wysunięcie hipotezy, że zmniejszenie stresu oksydacyjnego pod wpływem tlenu hiperbarycznego związane jest przede wszystkim z hamowaniem aktywności i ekspresji czynników produkujących wolne rodniki, a nie wzrostem poziomu wymiataczy wolnych rodników. Potwierdziły to badania molekularne czynników biorących udział w wyzwalaniu stresu oksydacyjnego.

Wykazane w różnych pracach ochronne działanie hartowania tlenem hiperbarycznym, zmniejszające uszkodzenia komórek skłoniło Habilitanta do przeprowadzenia pomysłowego doświadczenia, które wykazało hamowanie cyklooksygenazy-2 (COX-2) stanowiącej czynnik uszkadzający komórki, między innymi po urazie mechanicznym, np. chirurgicznym mózgu, jeżeli uraz był poprzedzony 5 sesjami hartowania tlenem hiperbarycznym. Samo hartowanie podnosi poziom COX-2, ale po urazie zmniejsza się jego poziom. Znajduje to potwierdzenie kliniczne w postaci zmniejszenia ubytków neurologicznych i obrzęku mózgu 72 godziny po urazie.

Ważnym osiągnięciem badawczym jest wykazanie zmniejszania się po całkowitym niedokrwieniu mózgu zymograficznej aktywacji metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-9). Habilitant wskazuje, że związane to jest ze zmniejszeniem zasobów metaloproteinaz w wyniku ich wyczerpywania w czasie hartowania. Metaloproteinazy macierzy degradując macierz powodują utratę kontaktu z nią komórek prowadzącą do szczególnej formy apoptozy.

Doświadczeniem tym Habilitant wykazał istnienie ciekawego mechanizmu oddziaływania hartowania hiperbarycznym tlenem poprzez wpływ na proteazy macierzy pozakomórkowej.

Duże znaczenie mają też wyniki badania nad korzystnym wpływem hiperbarycznej oksygenacji pod ciśnieniem 2,5 ATA przez 1 godz w kolejnych 5 dniach na zwiększenie przeżywalności komórek mózgu po długotrwałym, bo 10-15 minutowym całkowitym zatrzymaniu przepływu krwi i że mechanizm takiego oddziaływania związany jest z wpływem hiperbarycznej oksygenacji na COX-2, szczególnie po hartowaniu poprzedzającym niedokrwienie.

W kolejnej pracy wykazano, że rozpoczęcie leczenia natlenieniem hiperbarycznym po ostrym okresie od wystąpienia trwałego udaru mózgu, co jest możliwe w warunkach klinicznych, stymuluje procesy naprawcze, szczególnie neurogenezę.

Potwierdzono, że tlen hiperbaryczny zastosowany przez 10 dni po upływie 48 godzin od udaru niedokrwienego zmniejszał rozległość udaru oraz nasilenie zaburzeń neurologicznych. Równolegle zaobserwowano wzrost ekspresji białka CREB, które zwiększa proliferację komórek w hipokampie i okolicy otaczającej zawał.

Wyniki tych badań wskazują nowe kierunki możliwości leczenia chorych po niedokrwinnym udarze mózgu, co ma wielkie znaczenie kliniczne i społeczne.

Praca pogładowa zamykająca cykl stanowi niezwykle ciekawy, obszerny przegląd dociekań i licznych publikacji naukowych polskich badaczy nad wpływem gazów używanych w medycynie w procesie leczenia oraz anestezjologii. Praca ta jest źródłem bogatych informacji o historii tych badań, osiągnięciach i perspektywach dalszego rozwoju tego ciekawego nurtu badawczego.

Podsumowując można stwierdzić że omawiany cykl prac stanowi bardzo doniosłe osiągnięcie badawcze. Na wyróżnienie zasługuje starannie przemyślana sekwencja badań wyjaśniająca krok po kroku mechanizmy zjawiska decydujące o uszkodzeniu mózgu w wyniku niedokrwienia i zastosowanie zaawansowanych metod badawczych, pozwalających na jednoznaczne wytłumaczenie mechanizmów molekularnych stanowiących podłoże wykazywanych zjawisk klinicznych obserwowanych po zastosowaniu hiperbarycznej tlenoterapii w różnych formach niedokrwienia mózgu.

Habilitant wraz z zespołem wykazał, że tlen hiperbaryczny oddziałuje neuroprotektoryjne w doświadczalnym niedokrwinnym udarze, ostrej fazie krwawienia podpajęczynówkowego a także urazowym uszkodzeniu mózgu. Potwierdził, że hartowanie wzmacnia korzystne oddziaływanie hiperbarycznej tlenoterapii stosowanej zarówno we wczesnej jak i późnej fazie po uszkodzeniu.

Dorobek naukowy

Dorobek naukowy dr R. Ostrowskiego jest bardzo bogaty, zarówno pod względem liczby publikacji jak i ich wagi naukowej. Jest autorem i współautorem 71 publikacji oraz 59 doniesień zjazdowych. Prace były publikowane w wiodących czasopismach naukowych, których sumaryczny współczynnik oddziaływania $IF=181.223$. Prace były cytowane 945 razy, bez autocytowań, a indeks Hirscha $=18$. W większości prac habilitant jest pierwszym autorem. Cały ten dorobek jednoznacznie wskazuje, że habilitant jest dojrzałym, bardzo aktywnym badaczem i naukowcem, znakomicie wykorzystującym bazę swojej macierzystej jednostki jak i ośrodków amerykańskich w których przez wiele lat prowadził badania.

W świetle tego bogatego dorobku publikowanego w znakomitych, recenzowanych czasopismach nie ma potrzeby ich szczegółowego omawiania. Można tylko wskazać, że zainteresowania naukowe habilitanta dotyczą neurotoksykologii, neuroprotekcji, roli endoteliny w udarze mózgu i zawałe serca a także transplantologii. We wszystkich tych zakresach dorobek jest znaczący i istotnie poszerza zasób wiedzy.

Działalności dydaktyczna i organizacyjna

Dr Ostrowski jest współautorem trzech monografii „Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology”, 3e. Springer New York, NY 2007, „Hyperbaric Oxygen for Neurological Disorders”. Best Publishing Company. Flagstaff, AZ 2008 i „Innate Tolerance in the CNS.” Springer, New York 2012.

Kierował 1 zagranicznym projektem badawczym i brał udział w 4 innych zagranicznych badaniach.

Jest autorem bardzo licznych recenzji prac dla czasopism naukowych, uczestniczy w komitetach redakcyjnych Medical Gas Research, BioMed Central i Translational Stroke Research, Springer.

Jest członkiem Stowarzyszenie Neuropatologów Polskich, był wybranym delegatem na Zjazd Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie.

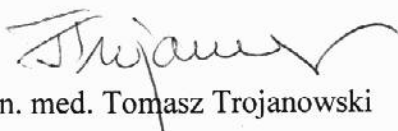
Organizował i prowadził seminaria dla doktorantów w zakresie patofizjologii mózgu a także seminaria i wykłady dla studentów w ramach letnich studenckich programów badawczych na Uniwersytecie Loma Linda. Na tym uniwersytecie prowadził szkolenia i wykłady dla pracowników naukowych z zakresu technik histologicznych, zasad pracy i dokumentacji naukowej. Opiekował się rezydentami i studentami Uniwersytetu Loma Linda, a także praktykami zawodowymi w IMDiK im M. Mossakowskiego PAN.

Wniosek końcowy

Przegląd całokształtu dorobku naukowego i zawodowego dr. n. med Roberta Pawła Ostrowskiego potwierdza, że wykazuje On stałą pasję poznawczą, posiadał umiejętność prowadzenia zaawansowanych badań naukowych i ich przedstawiania, zarówno w formie pisemnej jak i prezentacji zjazdowych. Jego prace, w tym osiągnięcie odpowiadające rozprawie habilitacyjnej stanowią dorobek poszerzający znacznie wiedzę w zakresie patofizjologii mózgu, głównie zjawisk związanych z uszkodzeniem mózgu w przebiegu zaburzeń krążenia krwi i wyjaśniania mechanizmów molekularnych stanowiących ich podłoże.

Wyniki dociekań naukowych habilitanta mają istotne znaczenie dla zasobów wiedzy i praktyki klinicznej.

Z pełnym przekonaniem i satysfakcją stwierdzam, że bogaty dorobek naukowy oraz rozprawa habilitacyjna a także doświadczenie zawodowe badacza zjawisk na poziomie molekularnym i działalność dydaktyczna w pełni uzasadniają nadanie dr. n. med Robertowi Pawłowi Ostrowskiemu stopnia doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. n. med. Tomasz Trojanowski