

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko Dawid Sobański

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- **2014** - uzyskanie stopnia doktora w doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena leczenia operacyjnego pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową w odcinku lędźwiowym kręgosłupa”, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Wojskowo-Lekarski.

Promotor: dr hab. Paweł Kolasa

Recenzenci: Prof. dr hab. Andrzej Radek, Prof. dr hab. Marek Zawirski

- **2012** - uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie neurochirurgia,
- **2014 rok** – kurs Europejskiego Towarzystwa Neurochirurgów zakończony pisemnym egzaminem, Nikosia
- **2004** - uzyskanie tytułu lekarza, Wydział Lekarski Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- **2025 – nadal** – Zastępca Kierownika Oddziału Klinicznego Neurochirurgii, Szpital św. Rafała w Krakowie
- **2023 - nadal** - adiunkt w Katedrze Histologii, Cytofizjologii i Embriologii Człowieka, Collegium Medicum, Akademia WSB w Dąbrowie Górniczej,
- **2022 - nadal** - adiunkt Katedry i Kliniki Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych im. Zbigniewa Religi w Zabrze, Akademia Śląska,
- **2021 – 2023** - adiunkt Katedry i Kliniki Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie
- **2021- nadal** – lekarz w Oddział Kliniczny Neurochirurgii, Szpital św. Rafała w Krakowie
- **2013 – 2021** – Zastępca Ordynatora w Oddziale Neurochirurgii, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej (SPZOZ) w Krakowie im. gen. bryg. prof. dr hab. med. Mariana Garlickiego

- **2011-2021** – lekarz w Oddział Neurochirurgii, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej (SPZOZ) w Krakowie im. gen. bryg. prof. dr hab. med. Mariana Garlickiego
- **2011-2012** – lekarz w Klinika Neurochirurgii 10 Wojskowy Szpital Kliniczny w Bydgoszczy
- **2010-2011** – lekarz w Klinika Neurochirurgii Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu
- **2006-2011** - lekarz w Oddział Neurochirurgii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kaliszu
- **2004-2005** - staż podyplomowy, Szpital Uniwersytecki nr 2 w Szczecinie

4. 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.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 7 publikacji, w tym 6 artykułów oryginalnych o sumarycznym wskaźniku oddziaływania **Impact Factor (IF) 21.00** i łącznej liczbie **punktów MNiSW/MEiN 790**.

A. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Zintegrowana ocena biomarkerów molekularnych, parametrów biochemicznych oraz jakości życia w diagnostyce i leczeniu lędźwiowo-krzyżowej stenozы kanału kręgowego z uwzględnieniem modyfikowalnych czynników ryzyka”.

B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego [numeracja w załączniku nr 2 - Wykaz osiągnięć]

Publikacja 1. [I.2.1.]: Sobański D., Staszkiwicz R., Stachura M., Gadzieliński M., Grabarek B.O. **Presentation, Diagnosis, and Management of Lower Back Pain Associated with Spinal Stenosis: A Narrative Review.** *Med Sci Monit.* 2023;29:e939237. doi: 10.12659/MSM.939237. PMID: 36814366; PMCID: PMC9972697.

IF: 2.2 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, zamyśle elementów graficznych w pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa w szczególności w zakresie etiologii i epidemiologii stenozы zwyrodnieniowej kręgosłupa odc. L/S, metod leczenia i diagnostyki, przygotowaniu publikacji, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku.

Publikacja 2. [I.2.2.]: Sobański D., Staszkiwicz R., Gadzieliński M., Stachura M.K., Czepko R.A., Holiński M., Czepko R., Grabarek B.O. A Study of 179 Patients with Degenerative Stenosis of the Lumbosacral Spine to Evaluate Differences in Quality of Life and Disability Outcomes at 12 Months, Between Conservative Treatment and Surgical Decompression. Med Sci Monit. 2023;29:e940213. doi: 10.12659/MSM.940213. PMID: 37211758; PMCID: PMC10214874.

IF: 2.2 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, zebraniu od pacjentów danych kwestionariuszowych, zebraniu informacji dot. nasilenia bólu w skali VAS, interpretacji wyników, opracowaniu bazy danych, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku, główny badacz

Publikacja 3. [I.2.3.]: Sobański D., Staszkiwicz R., Filipowicz M., Holiński M., Jędrocha M., Migdał M., Grabarek B.O. Correction: Evaluation of the Concentration of Selected Elements in the Serum of Patients with Degenerative Stenosis of the Lumbosacral Spine. Biol Trace Elem Res. 2024;202(11):4945–4960. doi: 10.1007/s12011-024-04083-x. PMID: 38379001.

IF: 3.6 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 70

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, zebraniu informacji dot. nasilenia bólu w skali VAS, wykonaniu części biochemiczno-molekularnej polegającej na wyznaczeniu stężenia mikro- i makroelementów w surowicy, interpretacji wyników części biochemiczno-molekularnej i klinicznej, zabezpieczeniu materiału do analiz molekularnych, opracowanie bazy danych, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku, główny badacz.

Publikacja 4. [I.2.4.]: Sobański D., Bogdał P., Staszkiwicz R., Sobańska M., Filipowicz M., Czepko R.A., Strojny D., Grabarek B.O. Evaluation of Differences in Expression Pattern of Three Isoforms of the Transforming Growth Factor Beta in Patients with Lumbosacral

Stenosis. *Cell Cycle*. 2024;23(5):555–572. doi: 10.1080/15384101.2024.2345484. PMID: 38695374; PMCID: PMC11135850.

IF: 3.4 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, zebraniu informacji dot. nasilenia bólu w skali VAS, BMI, pobraniu materiału – więzadło żółte od grupy badanej i kontrolnej (kadawery), zabezpieczeniu materiału biologicznego, do analiz molekularnych, aktywnym uczestniczeniu w części molekularnej eksperymentu polegającego na ekstrakcji RNA i białka, wyznaczeniu wzorca ekspresji TGF- β -1–3 techniką RTqPCR, ELISA, Western blot, IHC, opracowaniu bazy danych, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku, główny badacz.

Publikacja 5. [I.2.5.]: Sobański D., Sobańska M., Staszkiwicz R., Strojny D., Grabarek B.O. Changes in the Expression Profile of Growth-Associated Protein 43 in Degenerative Lumbosacral Stenosis. *J Clin Med*. 2025;14(4):1223. doi: 10.3390/jcm14041223. PMID: 40004753; PMCID: PMC11856692.

IF: 2.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, zebraniu informacji dot. nasilenia bólu w skali VAS, BMI, pobraniu materiału – więzadło żółte od grupy badanej i kontrolnej (kadawery), zabezpieczeniu materiału biologicznego, do analiz molekularnych, aktywnym uczestniczeniu w części molekularnej eksperymentu polegającego na ekstrakcji RNA i białka, wyznaczeniu wzorca ekspresji GAP3 techniką RTqPCR, ELISA, Western blot, opracowaniu bazy danych, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku, główny badacz.

Publikacja 6. [I.2.6.]: Sobański D., Staszkiwicz R., Sobańska M., Strojny D., Grabarek B.O. Effects of Pain in Lumbosacral Stenosis and Lifestyle-Related Factors on Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Profiles. *Mol Pain*. 2025;21:17448069241309001. doi: 10.1177/17448069241309001. PMID: 39763435; PMCID: PMC11705318.

IF: 2.8 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, zebraniu informacji dot. nasilenia bólu w skali VAS, BMI, pobraniu materiału – więzadło żółte od grupy badanej i kontrolnej (kadawery), zabezpieczeniu materiału

biologicznego, do analiz molekularnych, aktywnym uczestniczeniu w części molekularnej eksperymentu polegającego na ekstrakcji RNA i białka, wyznaczeniu wzorca ekspresji BDNF techniką RTqPCR, ELISA, Western blot, IHC, opracowaniu bazy danych, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku, główny badacz.

Publikacja 7. [I.2.7.]: Sobański D., Sobańska M., Staszkiwicz R., Strojny D., Dammermann W., Gogol P., Wieczorek-Olcha W., Chwalba A., Grabarek B.O. Lifestyle and Clinical Predictors of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Expression in Lumbosacral Stenosis-Related Ligamentum Flavum Degeneration. *Biomedicines*. 2025;13(7):1530. doi: 10.3390/biomedicines13071530.

IF: 3.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, zebraniu informacji dot. nasilenia bólu w skali VAS, BMI, pobraniu materiału – więzadło żółte od grupy badanej i kontrolnej (kadawery), zabezpieczeniu materiału biologicznego, do analiz molekularnych, aktywnym uczestniczeniu w części molekularnej eksperymentu polegającego na ekstrakcji RNA i białka, wyznaczeniu wzorca ekspresji GDNF techniką RTqPCR, ELISA, Western blot, IHC, opracowaniu bazy danych, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku, główny badacz.

C. Omówienie osiągnięcia naukowego prac, uzyskanych wyników wraz z omówieniem praktycznych implikacji z przeprowadzonych analiz

Wprowadzenie

Ból dolnego odcinka kręgosłupa (LBP, ang. low back pain) jest powszechnym objawem występującym we wszystkich grupach wiekowych i jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie ^[1,2], generując znaczne koszty ekonomiczne, związane m.in. z absencją pracowników i spadkiem produktywności ^[3]. W większości przypadków niemożliwe jest dokładne określenie przyczyny bólu – tzw. niespecyficzne LBP stanowi 90–95% wszystkich przypadków ^[3]. Choć u około 75% pacjentów dochodzi do poprawy w ciągu miesiąca, u 25% dolegliwości przybierają charakter przewlekły ^[3].

Przełomowe badania Kuslich i wsp. wykazały, że głównym źródłem bólu są struktury anatomiczne drażnione w wyniku przepukliny krążka międzykręgowego

(IVD, ang. intervertebral disc) lub zwężenia kanału – potwierdzone w trakcie zabiegów operacyjnych u 193 pacjentów [4].

Zwężenie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym (LSS, ang. lumbar spinal stenosis) to proces zwyrodnieniowy związany z wiekiem, obejmujący krążki międzykręgowe, więzadło żółte i stawy międzykręgowe, prowadzący do ograniczenia przestrzeni dla struktur nerwowo-naczyniowych [5]. W USA szacuje się, że LSS dotyczy ponad 200 000 osób i stanowi najczęstszą przyczynę operacji neurochirurgicznych u osób ≥ 65 r.ż. [5].

Zaburzenia czucia, parestezje, brak odruchów ścięgnistych, osłabienie siły mięśniowej i dysfunkcja zwieraczy świadczą o ucisku na korzenie nerwowe lub obecności zespołu ogona końskiego (CES, ang. cauda equina syndrome) [6,7]. Objawy te występują w zaawansowanym stadium, zwykle przy masywnym zwężeniu kanału lub otworów międzykręgowych [8,9], i mogą mieć charakter korzeniowy lub mieszany. Dysfunkcja zwieraczy jest rzadka i zawsze współistnieje z innymi objawami [9,10]. Objawy LSS często rozpoczynają się jednostronnie, a następnie obejmują obie kończyny. Typowym objawem jest chromanie neurogenne (NC, ang. neurogenic claudication) – ból, drętwienie, osłabienie mięśni kończyn dolnych nasilające się podczas chodzenia i stania, ustępujące w pozycji siedzącej lub leżącej [11–13]. Ból może też występować w spoczynku i w nocy, a także podczas kichania [11,13]. NC należy różnicować z chromaniem naczyniowym (VC, ang. vascular claudication) [14].

Właściwe różnicowanie bólu pochodzenia kręgosłupowego z innymi przyczynami (neuropatie, zmiany naczyniowe, schorzenia ogólnoustrojowe) jest kluczowe dla skutecznego leczenia. Uwzględnienie czynników metabolicznych, jak cukrzyca oraz precyzyjna ocena obrazowa i funkcjonalna pozwalają uniknąć niepotrzebnych interwencji chirurgicznych i optymalizować wyniki terapii [15].

Problemem w diagnostyce LSS jest brak jednoznacznych kryteriów radiologicznych oraz ograniczenia metod obrazowania (MRI, ang. magnetic resonance imaging; CT, ang. computed tomography), wynikające z odwzorowania trójwymiarowej przestrzeni w dwóch wymiarach [16].

Leczenie farmakologiczne LBP, w tym LSS obejmuje NLPZ (ang. NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs), skuteczne przy zapaleniu stawów kręgosłupa, natomiast w objawowym LSS ich skuteczność jest ograniczona [17]. Sterydy doustne lub zewnątrzoponowe mogą przynieść ulgę, ale ich stosowanie jest ograniczone czasowo [17,18]. Opioidy – zwłaszcza tramadol z paracetamolem – są stosowane w silnym bólu, głównie pooperacyjnym [19]. Miorelaksanty zwiększają działanie leków przeciwbólowych, szczególnie przyjmowane przed snem [20].

Metody fizykoterapii, takie jak masaż, ultradźwięki, TENS (ang. transcutaneous electrical nerve stimulation), pasy ortopedyczne, akupunktura czy krioterapia mogą przynieść ulgę w bólu korzeniowym ^[21]. Niestety, u pacjentów z zaawansowanym LSS nie zawsze dają poprawę ^[21,22]. Noszenie pasa lędźwiowego nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy ^[23].

Fizykoterapia – najlepiej w połączeniu z kinezyterapią – stanowi ważny element rehabilitacji. W LSS stosuje się elektroterapię, ultradźwięki, laseroterapię, magnetoterapię i hydroterapię ^[24].

Leczenie operacyjne przynosi szybszą ulgę niż leczenie zachowawcze i jest bardziej opłacalne długoterminowo ^[25]. Procedury można podzielić na zachowujące ruchomość oraz prowadzące do zeszywnienia (spondylodeza), wykonywane jedno- lub wielopoziomowo ^[26]. Podstawową metodą jest laminektomia (ang. laminectomy) – usunięcie łuku kręgu i więzadła żółtego w celu dekompresji struktur nerwowych ^[27]. Zabieg ten skutecznie redukuje ból i poprawia tolerancję wysiłku ^[27], jednak nie eliminuje bólu związanego z zapaleniem stawów lub niestabilnością ^[27].

Przewlekły, nasilony ból kręgosłupa jest ściśle powiązany z pogorszeniem sprawności ruchowej, ogólnego stanu zdrowia, wycofaniem pacjenta z życia towarzyskiego i rekreacyjnego, napięciami rodzinnymi, utratą więzi społecznych, zaburzeniami funkcjonowania psychicznego (bezsenna, drażliwość, lęk, depresja, objawy somatyczne) oraz dysfunkcjami neuro-urologicznymi ^[28].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje jakość życia jako „subiektywne postrzeganie przez jednostkę własnego miejsca w życiu, w kontekście kultury i systemu wartości, w jakim żyje, oraz w odniesieniu do własnych celów, oczekiwań i standardów” ^[29]. Ocena jakości życia ma charakter interdyscyplinarny, łącząc istotność kliniczną z aspektami psychologicznymi opieki medycznej ^[30]. W 1989 roku Patrick i Deyo opracowali kwestionariusze służące do oceny jakości życia pacjentów ^[31]. Ich celem było odróżnienie jakości życia w chorobie od ogólnego pojęcia jakości życia, zależnego od wielu czynników – kulturowych, środowiskowych, zawodowych, materialnych, społecznych i zdrowotnych ^[31].

Do najczęściej stosowanych narzędzi oceny jakości życia należą: 36-punktowy formularz Medical Outcomes Study (SF-36), Sickness Impact Profile, WHOQOL (World Health Organization Quality of Life) oraz Skala Satysfakcji z Życia (SWLS, ang. Satisfaction With Life Scale) ^[32]. SWLS mierzy poziom zadowolenia z życia ^[33]. Nasilenie bólu ocenia się zwykle przy pomocy wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Analog Scale), powszechnie stosowanej w badaniach nad bólem ^[34]. Stopień niepełnosprawności związanej z bólem dolnego odcinka kręgosłupa ocenia się za pomocą kwestionariusza Oswestry (ODI, ang. Oswestry Disability Index) ^[35]. Zmęczenie oceniane jest za pomocą 13-punktowego kwestionariusza

FACIT-F (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), który odnosi się do tygodnia poprzedzającego jego wypełnienie [36].

Dostępne dane wskazują, że jakość życia, poziom niepełnosprawności oraz wyniki leczenia chirurgicznego pacjentów z lędźwiowym zwężeniem kanału kręgowego w populacji polskiej nie zostały dotąd wystarczająco zbadane i opisane [37–39]. Choć Lubkowska i wsp. analizowali jakość życia pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa w Polsce, ich badania nie obejmowały przypadków zwężenia kanału kręgowego ani nie uwzględniały zmian jakości życia w czasie [40].

Właściwe funkcjonowanie organizmu zależy od obecności wielu składników odżywczych, które dzielimy na makro- i mikroelementy. Ich odpowiednie stężenia są niezbędne do utrzymania homeostazy [41]. U człowieka wykazano aktywność biologiczną 23 pierwiastków, z czego 11 uznaje się za niezbędne mikroelementy obecne w organizmie w niewielkich ilościach [42,43]. Wśród nich znajdują się metale przejściowe, takie jak wanad, chrom, mangan, żelazo, kobalt, miedź, cynk i molibden, oraz niemetale: selen, fluor i jod [42,43].

Analiza literatury wskazuje, że badania nad stężeniem mikro- i makroelementów w kontekście chorób zwyrodnieniowych kręgosłupa koncentrowały się głównie na degeneracji IVD [44–46]. W badaniu Staszkievicz i wsp. wykazano istotny statystycznie związek między stężeniem potasu (K) a nasileniem bólu oraz różnice w stężeniach miedzi (Cu) i żelaza (Fe) w zależności od stopnia zaawansowania zmian radiologicznych [47]. Jednak, gdy materiałem biologicznym była surowica uzyskana od pacjentów z chorobą zwyrodnieniową IVD nie potwierdzono korelacji stężeń pierwiastków (Cu, Fe, Mn, Pb, Zn, Na, Mg, K, P i Ca) z natężeniem bólu, choć stężenia Cu, Zn, Ca i Mg zależały od zaawansowania zmian radiologicznych [48]. Z kolei Nowakowski i wsp. analizowali zawartość glinu (Al), kadmu (Cd), kobaltu (Co), ołowiu (Pb), miedzi (Cu), niklu (Ni), molibdenu (Mo) i magnezu (Mg) w 18 próbkach IVD pobranych od 15 pacjentów. Al, Cu, Mg i Zn wykryto we wszystkich próbkach. Wykazano również korelacje między stężeniami poszczególnych pierwiastków [46]. Natomiast Ziola-Frankowska i wsp. potwierdzili obecność krzemu (Si) oraz istotne zależności między stężeniem Al i Si w zmienionych zwyrodnieniowo krążkach [45].

Liczba badań oceniających stężenia mikro-, makroelementów i pierwiastków toksycznych w surowicy pacjentów z LSS jest jednak ograniczona. Jakoniuk i wsp. porównali stężenia Ca, Mg, Pb, Cd i rtęci (Hg) w surowicy 90 pacjentów z LSS oraz 40 osób z grupy kontrolnej. Stwierdzono istotnie niższe stężenie Mg u pacjentów ($p < 0,05$), natomiast stężenie Ca nie różniło się istotnie między grupami ($p > 0,05$). Wśród pierwiastków toksycznych tylko Cd miało istotnie wyższe stężenie w surowicy pacjentów ($p < 0,05$). Autorzy uznali,

że u chorych występują nieprawidłowości zarówno w stężeniach makroelementów, jak i w proporcjach pierwiastków korzystnych do toksycznych ^[49].

W kolejnym badaniu Jakoniuk i wsp. oceniali stężenia Cu, Zn, seleniu (Se) i manganu (Mn) w tej samej grupie pacjentów i kontrolnej. Zaobserwowano obniżone stężenia Cu i Zn w surowicy pacjentów z LSS. Dodatkowo wykazano, że pacjenci z prawidłowym poziomem Cu odczuwali mniejsze nasilenie bólu ^[50]. Według najlepszej wiedzy autorów, nie przeprowadzono dotąd badań dotyczących stężeń Fe, Na, K i P w surowicy pacjentów z tą jednostką chorobową.

Choć objawy kliniczne LSS, takie jak ból i ograniczenie funkcji, są dobrze udokumentowane, coraz więcej danych wskazuje na ich molekularne podłoże ^[51]. Coraz więcej badań wskazuje również na znaczenie czynników genetycznych i ścieżek sygnałowych w patogenezie zwężenia kanału kręgowego ^[52,53]. Byvaltsev i wsp. wskazali na rolę polimorfizmów lub mutacji w genach: TGF- β 1, BMP2 (bone morphogenetic protein 2), COL1A1, COL1A2 (łańcuchy pro-alfa kolagenu typu I) oraz FGFR3 (receptor czynnika wzrostu fibroblastów 3), jako potencjalnych czynników ryzyka rozwoju stenozy zwyrodnieniowej odcinka L/S ^[51].

Czynniki neurotroficzne, takie jak BDNF (ang. brain-derived neurotrophic factor) i GDNF (ang. glial cell line-derived neurotrophic factor), odgrywają kluczową rolę w modulacji bólu, regeneracji nerwów oraz plastyczności neuronalnej ^[54,55]. Choć obecność BDNF badano w modelach zwierzęcych zwężenia kanału kręgowego ^[56], jego ekspresja w ludzkim więzadle żółtym nie została dotąd oceniona. Podobnie, ekspresja GDNF w tej strukturze pozostaje nieopisana, mimo jego znanego udziału w sygnalizacji neuronalnej i ochronie komórek nerwowych ^[57–59]. Istotnym mediatorem w tym kontekście jest również białko GAP-43 (ang. growth-associated protein 43), którego ekspresję odnotowano w tkance nerwowej ^[60,61]. Jednak jego funkcja w obrębie więzadła żółtego człowieka pozostaje dotychczas nieznana ^[62,63].. Biorąc pod uwagę udział GAP-43 w odpowiedzi komórkowej na urazy, stres mechaniczny i niedokrwienie w innych tkankach, możliwe jest, że odgrywa ono podobną rolę w procesach włóknienia i pogrubienia więzadła żółtego ^[64,65].

W patogenezie LSS istotne znaczenie mają szlaki sygnalizacyjne zależne od transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , ang. transforming growth factor beta) ^[66–68]. Izoforma TGF- β 1, szczególnie, jest cytokiną odpowiedzialną za pogrubienie więzadła żółtego i zwężenie kanału kręgowego. Jego nadekspresję wykazano w zwyrodniałym więzadle żółtym i w chondrocytach, przy braku ekspresji w niezgrubiałym więzadle, co wskazuje na znaczenie TGF- β 1 w późniejszych etapach zmian zwyrodnieniowych i ektopowego kostnienia ^[69,70]..

Uwzględniając powyższe fragmentaryczność wiedzy, niniejsze badanie koncentruje się na zintegrowanej analizie biomarkerów molekularnych, mikro- i makroelementów oraz wskaźników jakości życia u pacjentów z lędźwiowo-krzyżową stenozą kanału kręgowego, z uwzględnieniem modyfikowalnych czynników ryzyka.

Cel naukowy

Celem nadrzędnym badań pod wspólnym tytułem:

„Zintegrowana ocena biomarkerów molekularnych, parametrów biochemicznych oraz jakości życia w diagnostyce i leczeniu lędźwiowo-krzyżowej stenozy kanału kręgowego z uwzględnieniem modyfikowalnych czynników ryzyka”.

było przeprowadzenie kompleksowej oceny pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową kanału kręgowego odcinka lędźwiowo-krzyżowego (L/S) poprzez analizę jakości życia, parametrów biochemicznych oraz ekspresji molekularnych biomarkerów z uwzględnieniem wpływu stylu życia, chorób współistniejących i nasilenia objawów klinicznych.

Cel nadrzędny został osiągnięty poprzez realizację następujących zadań badawczych:

1. Ocena wpływu leczenia zachowawczego i chirurgicznego na jakość życia oraz satysfakcję seksualną pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową kanału kręgowego odcinka lędźwiowo-krzyżowego na przestrzeni 12 miesięcy obserwacji.
2. Analiza profilu biochemicznego wybranych mikro- i makroelementów w surowicy pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka L/S kręgosłupa oraz ich potencjalnego znaczenia diagnostycznego.
3. Charakterystyka ekspresji TGF- β 1–3, BDNF, GDNF oraz GAP-43 w więzadle żółtym u pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka L/S kręgosłupa oraz ocena ich znaczenia w kontekście procesów degeneracyjnych i neuroplastyczności.
4. Identyfikacja wpływu czynników klinicznych (nasilenie bólu), stylu życia (palenie tytoniu, spożycie alkoholu), nadwagi/otyłości oraz zaburzeń glikemii na profil ekspresji neurotroficznym biomarkerów w więzadle żółtym u pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka L/S kręgosłupa.

Materiał i metody

Badania opisane w publikacjach włączonych do głównego osiągnięcia habilitacyjnego rozpocząłem po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej działającej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie (224/KBL/OIL/2022). Dane pacjentów zostały poddane procedurze pseudoanonimizacji, a procedury przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską (2013). Materiał kontrolny pozyskano pośmiertnie zgodnie z ustawą z 1 lipca 2005 r. o przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów ^[71].

Ocena jakości życia u pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową kręgosłupa leczonych operacyjnie (hemilaminektomia) lub zachowawczo

W niniejszym prospektywnym badaniu oceniono 179 pacjentów ze zwyrodnieniową stenozą kanału kręgowego odcinka L/S kręgosłupa, w tym 96 osób zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego (hemilaminektomia) oraz 83 osoby leczone zachowawczo za pomocą farmakoterapii (m.in. NLPZ i leki miorelaksacyjne) oraz rehabilitacji ruchowej i fizykoterapii. Oceny dokonywano w czterech punktach czasowych: przed leczeniem (0 miesięcy), a następnie po 1, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Jakość życia analizowano za pomocą kwestionariusza SWLS, zawierającego 5 stwierdzeń ocenianych w 7-punktowej skali, które po przeliczeniu pozwalały określić poziom ogólnego zadowolenia z życia. Nasilenie bólu oceniano w skali VAS, obejmującej zakres od 0 (brak bólu) do 10 (ból nie do zniesienia). Stopień niepełnosprawności związanej z bólem kręgosłupa określano na podstawie kwestionariusza Oswestry (ODI), który obejmuje 10 obszarów funkcjonowania codziennego i pozwala przypisać pacjenta do jednej z pięciu kategorii niesprawności. Zmęczenie i jego wpływ na codzienne funkcjonowanie oceniano za pomocą kwestionariusza FACIT-F, analizującego cztery sfery: dobrostan fizyczny, emocjonalny, społeczno-rodzinny i funkcjonalny oraz poziom zmęczenia; łączny wynik >80 punktów interpretowano jako zadowalający. Satysfakcję seksualną mierzono na podstawie 21-punktowej Skali Satysfakcji Seksualnej (SSS), obejmującej trzy podskale: satysfakcję fizyczną, emocjonalną oraz wynikającą z poczucia kontroli. Badanie pozwoliło na kompleksową analizę wpływu rodzaju leczenia na stan kliniczny, psychiczny i społeczny pacjentów z LSS na przestrzeni roku.

Ocena zmian profilu stężeń wybranych mikro- i makroelementów u pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka L/S kręgosłupa

Z kolei, w przypadku oceny zmian stężenia wybranych mikro- i makroelementów w surowicy, badaniem objęto 60 pacjentów (29 kobiet i 31 mężczyzn; średni wiek: $50,87 \pm 2,13$ roku) z rozpoznaną zwyrodnieniową stenozą odcinka L/S kręgosłupa, zakwalifikowanych do hemilaminektomii. Grupę kontrolną stanowiło 60 zdrowych ochotników (32 kobiety i 28 mężczyzn; średni wiek: $47,12 \pm 1,19$ roku), bez objawów klinicznych ani radiologicznych wskazujących na chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa.

Próbki krwi pobierano z żyły łokciowej przy użyciu zamkniętego systemu poboru krwi Monovette. Po odwirowaniu (1800 obr./min przez 30 minut) uzyskane surowice przechowywano w temperaturze -80°C do czasu analizy. Do przygotowania próbek do oznaczeń analitycznych użyto 200 μL surowicy, które deproteinowano za pomocą 400 μL 1 M kwasu azotowego (V) o czystości spektralnej i dodatku 1% Tritonu X-100, a następnie próby wirówkowano (10 minut, 2000 obr./min), po czym rozcieńczano 15-krotnie 0,1 M kwasem azotowym.

Stężenia żelaza (Fe), sodu (Na), potasu (K) i fosforu (P) oznaczano techniką absorpcyjnej spektrometrii atomowej (AAS) przy użyciu spektrometru Z-2000 (Hitachi, Tokio, Japonia). Z kolei stężenia cynku (Zn), wapnia (Ca) i magnezu (Mg) analizowano metodą atomizacji w płomieniu acetylenowo-powietrznym. Oznaczenia prowadzono zgodnie z zaleceniami producenta. Dla oceny dokładności oznaczeń zastosowano certyfikowany materiał referencyjny Seronorm™ (Trace Elements, Serum Level 1, Sero AS, Norwegia). Wszystkie wyniki mieściły się w granicach wartości referencyjnych. Średni błąd oznaczeń dla poszczególnych pierwiastków nie przekraczał 5%.

Ocena zmian profilu ekspresji wybranych czynników neurotroficznych u pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka L/S kręgosłupa

Do grupy badanej włączono 96 pacjentów (46 kobiet [48%] i 50 mężczyzn [52%]), w średnim wieku $68,3 \pm 2,4$ roku, zakwalifikowanych do operacji fenestracji poszerzonej i foraminotomii z powodu stenozy zwyrodnieniowej kanału kręgowego w odcinku L/S. Rozpoznanie stenozy kanału kręgowego potwierdzono na podstawie wywiadu klinicznego, badania fizykalnego oraz rezonansu magnetycznego (MRI) wykonanego w przekrojach poprzecznych i strzałkowych z grubością warstwy 3 mm i 4 mm. Badaniami zostali objęci

pacjenci w wieku 18–80 lat, u których stwierdzono zwyrodnieniową stenozę odcinka L/S kręgosłupa w obrazowaniu, u których leczenie zachowawcze przez minimum 6 miesięcy nie przyniosło efektów, nie stosowali leków przeciwzakrzepowych (lub je odstawili zgodnie z zaleceniem), oraz nie wykazywali przeciwwskazań do leczenia operacyjnego. Kryteria wyłączenia obejmowały brak cech stenozy w badaniach obrazowych, przebyte zabiegi operacyjne na poziomie L/S, skuteczne leczenie zachowawcze, brak zgody na operację, istotne zaburzenia hormonalne, choroby przewodu pokarmowego (np. zespół złego wchłaniania), ciążę, laktację oraz suplementację witaminowo-mineralną w formie produktów leczniczych w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono wywiad w kierunku chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, zaburzenia hormonalne (w tym choroby tarczycy), choroby metaboliczne oraz sercowo-naczyniowe, ze względu na ich potencjalny wpływ na ekspresję ocenianych czynników neurotroficzných.

Nasilenie bólu oceniano u wszystkich pacjentów za pomocą 10-punktowej wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie 0 oznaczało brak bólu, a 10 – najsilniejszy możliwy do wyobrażenia ból. Rozkład odpowiedzi był następujący: 19 pacjentów zgłosiło poziom bólu 4, 22 – poziom 5, 23 – poziom 6, 9 – poziom 7, 8 – poziom 8 lub 9, natomiast 7 pacjentów oceniło ból na poziomie 10.

Grupę kontrolną stanowiło 85 osób (39 kobiet [46%] i 46 mężczyzn [54%]), w średnim wieku $49,17 \pm 2,65$ roku. Materiał biologiczny pozyskano pośmiertnie w trakcie sekcji sądowych lub procedur dawstwa narządów. Do grupy kontrolnej włączano osoby w wieku 18–80 lat, bez historii chorób nowotworowych, zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa ani urazów w obrębie odcinka L/S kręgosłupa. Dodatkowe kryteria wykluczenia pokrywały się z grupą badaną (ciąża, laktacja, przyjmowanie suplementów, zaburzenia hormonalne lub pokarmowe). Każdy pobrany fragment oceniano histopatologicznie metodą barwienia H&E w celu wykluczenia stenozy zwyrodnieniowej lub innej patologii odcinka L/S kręgosłupa. .

Więzadło żółte pobierano wyłącznie z miejsca zabiegu (grupa badawcza) lub podczas autopsji (grupa kontrolna), z zachowaniem zasad aseptyki. Po dokładnym przepłukaniu fragmenty umieszczano w probówkach typu Eppendorf zawierających roztwór RNAlater (Invitrogen, Carlsbad, USA) i przechowywano w temperaturze -80°C do czasu dalszych analiz.

Zmiany molekularne na poziomie mRNA oceniono techniką łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RTqPCR) z wykorzystaniem straterów specyficznie zaprojektowanych dla analizowanego genu oraz genów referencyjnych. Z kolei ocena zmian na poziomie białka została przeprowadzona

z zastosowaniem trzech uzupełniających się metod: techniki Western blot, umożliwiającej detekcję i ilościową ocenę białek w lizatach tkankowych; immunohistochemii (IHC), pozwalającej na lokalizację ekspresji białka *in situ* w strukturach tkankowych; oraz testu immunoenzymatycznego (ELISA).

D. Szczegółowe omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Publikacja 1. [I.2.1.]: Sobański D., Staszekiewicz R., Stachura M., Gadzieliński M., Grabarek B.O. Presentation, Diagnosis, and Management of Lower Back Pain Associated with Spinal Stenosis: A Narrative Review. *Med Sci Monit.* 2023;29:e939237. doi: 10.12659/MSM.939237. PMID: 36814366; PMCID: PMC9972697.

W niniejszym artykule szczegółowo przedstawiłem objawy, diagnostykę i metody leczenia zespołów bólowych LBP, ze szczególnym uwzględnieniem LSS. Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa omówiłem epidemiologię LBP oraz wieloczynnikową etiopatogenezę, podkreślając znaczenie zmian zwyrodnieniowych krążków międzykręgowych, stawów międzywyrostkowych oraz przerostu więzadła żółtego w mechanizmach kompresji struktur nerwowych. Szczególną uwagę poświęciłem charakterystyce neurogennej chromanii przestankowej oraz różnicowaniu LSS z innymi jednostkami imitującymi (np. chromaniem naczyniowym, neuropatią cukrzycową). Przedstawiłem również kryteria diagnostyczne, ze wskazaniem na przewagę MRI jako metody referencyjnej. W dalszej części omówiłem zarówno farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne metody leczenia, w tym blokady sterydowe, fizjoterapię (np. metoda McKenziego), a także techniki operacyjne – od klasycznej laminektomii po stabilizację transpedikularną. Podkreśliłem znaczenie personalizacji terapii oraz konieczność interdyscyplinarnego podejścia. Wskazałem również na potrzebę tworzenia rejestrów pacjentów z LSS i możliwość wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji w tworzeniu nowoczesnych algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych.

Konkluzja:

Zespół bólowy LBP, szczególnie w przebiegu LSS, stanowi narastający problem kliniczny i społeczny, wymagający kompleksowego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego. Przeprowadzona analiza wskazuje, że obraz kliniczny LSS jest zróżnicowany i często niespecyficzny, co utrudnia jednoznaczną diagnozę. Właściwe rozpoznanie opiera się na korelacji objawów neurologicznych z wynikami obrazowania, głównie MRI. Leczenie powinno być etapowe, z naciskiem na postępowanie zachowawcze, przy ścisłej kwalifikacji do

interwencji chirurgicznej. Kluczowe znaczenie ma personalizacja terapii, oparta na ocenie neurologicznej, funkcjonalnej i psychospołecznej pacjenta. Rozwój rejestrów klinicznych oraz integracja algorytmów opartych na sztucznej inteligencji może w przyszłości usprawnić proces diagnostyczny i zoptymalizować ścieżki leczenia.

Publikacja 2. [I.2.2.]: Sobański D., Staszkiwicz R., Gadzieliński M., Stachura M.K., Czepko R.A., Holiński M., Czepko R., Grabarek B.O. A Study of 179 Patients with Degenerative Stenosis of the Lumbosacral Spine to Evaluate Differences in Quality of Life and Disability Outcomes at 12 Months, Between Conservative Treatment and Surgical Decompression. *Med Sci Monit.* 2023;29:e940213. doi: 10.12659/MSM.940213. PMID: 37211758; PMCID: PMC10214874.

W analizie objęto 179 pacjentów z LSS, których zakwalifikowano do leczenia operacyjnego (96 pacjentów) lub zachowawczego (83 pacjentów). W grupie operowanej decyzję o hemilaminektomii podjęto u chorych z nasilającym się bólem, deficytami neurologicznymi, ograniczoną tolerancją wysiłku oraz obrazowo potwierdzonym istotnym zwężeniem kanału kręgowego. Parametry kliniczne – długości dystansu pokonywanego bez odpoczynku, jakości życia (SWLS), natężenia bólu (VAS), stopnia niepełnosprawności (ODI), zmęczenia (FACIT-F) oraz satysfakcji seksualnej (SSS) – zostały ocenione w 12-miesięcznej obserwacji i zestawiona z wynikami grupy leczonej zachowawczo.

W grupie pacjentów zakwalifikowanych do hemilaminektomii wskazaniami do leczenia operacyjnego były nasilający się ból (96 pacjentów, 100%), męczliwość kończyn dolnych po niewielkim wysiłku (89 pacjentów, 93%), męczliwość po przejściu krótkiego dystansu (94 pacjentów, 98%), niedowład kończyn dolnych (16 pacjentów, 17%) oraz zwężenie światła kanału kręgowego poniżej 11 mm w badaniu MRI (96 pacjentów, 100%). Średni czas narastania objawów przed podjęciem decyzji o zabiegu wynosił 9 ± 2 miesiące. Analiza dystansu możliwego do samodzielnego pokonania bez odpoczynku w tej grupie wykazała wyraźną poprawę już od pierwszego miesiąca po operacji i utrzymującą się tendencję wzrostową w ciągu całego roku obserwacji ($p < 0.05$).

Natomiast, pacjenci leczeni zachowawczo otrzymywali indywidualnie dobraną farmakoterapię, obejmującą niesteroidowe leki przeciwzapalne (nimesulid, ketoprofen, diklofenak, acemetacyna) oraz miorelaksanty (tolperyzon, tyzanidyna, baklofen), zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej. Podobnie jak w grupie operowanej, oceniano dystans możliwy

do przejścia bez odpoczynku w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych, jednak poprawa w tej grupie była mniej wyraźna i mniej trwała.

Ocena jakości życia za pomocą skali SWLS wykazała, że już po pierwszym miesiącu 61% pacjentów operowanych deklarowało poprawę, 33% brak zmian, a jedynie 6% pogorszenie. Po 6 miesiącach odsetek pacjentów zgłaszających poprawę wzrósł do 86%, a po 12 miesiącach do 91%, przy jednoczesnym spadku odsetka pacjentów bez poprawy (do 6%). W grupie zachowawczej poprawa była zauważalna, ale słabsza: po pierwszym miesiącu 57% deklarowało poprawę, 33% brak zmian, a 10% pogorszenie. Po 12 miesiącach poprawę zgłaszało 67% pacjentów, ale aż 29% nadal nie odczuwało poprawy. Test chi-kwadrat wykazał istotne statystycznie zależności między jakością życia a czasem od zakończenia leczenia zarówno w 6., jak i 12. miesiącu obserwacji ($p = 0.0092$ i $p = 0.0002$). Uzyskane wyniki wskazują zatem, że efekt terapeutyczny – niezależnie od metody – wymaga czasu, jednak w przypadku leczenia operacyjnego dynamika poprawy była szybsza i bardziej intensywna.

W ocenie natężenia bólu (VAS) w punkcie wyjściowym ból był istotnie wyższy w grupie operowanej (7.02 ± 0.56) niż w grupie zachowawczej (4.71 ± 0.97 ; $p = 0.0043$). Po 12 miesiącach trend ten się odwrócił – pacjenci operowani deklarowali istotnie niższy poziom bólu (3.12 ± 0.87) niż pacjenci leczeni zachowawczo (4.56 ± 0.15 ; $p = 0.0056$). Test ANOVA oraz analiza post hoc (Tukey) wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy wszystkimi okresami obserwacji w obu grupach.

Wyniki kwestionariusza Oswestry (ODI) również potwierdziły przewagę leczenia chirurgicznego. W punkcie wyjściowym poziom niepełnosprawności był wyższy w grupie operowanej (27.98 ± 4.58 vs. 15.54 ± 2.97 ; $p < 0.0001$), ale po 12 miesiącach odnotowano znaczny spadek wskaźnika ODI do 19.98 ± 3.42 . W grupie zachowawczej wartości końcowe były stabilne (13.65 ± 3.11), lecz nie wykazywały istotnych zmian pomiędzy 6. a 12. miesiącem. W grupie operowanej istotna poprawa wystąpiła pomiędzy wszystkimi punktami czasowymi do 6. miesiąca, a później się stabilizowała.

W skali FACIT-F analizującej jakość życia i przewlekłe zmęczenie, grupa operowana miała niższe wyniki w każdej domenie, zwłaszcza w początkowym okresie obserwacji. Tylko w tej grupie stwierdzono wynik <80 punktów, sugerujący obniżoną jakość życia. W analizie ANOVA zmiany istotne statystycznie wystąpiły tylko w grupie operowanej – poprawa następowała sukcesywnie do 12. miesiąca. Odnotowano również czasowy spadek jakości życia w domenie społeczno-rodzinnej po 6 miesiącach od operacji.

W badaniu poziomu satysfakcji seksualnej kobiety w obu grupach uzyskały istotnie wyższe wyniki niż mężczyźni. Ogólnie wyższy poziom satysfakcji seksualnej odnotowano

w grupie leczonej zachowawczo, co może być związane z mniejszą zaawansowaną patologią oraz brakiem ingerencji chirurgicznej. Warto zaznaczyć, że poziom satysfakcji seksualnej nie zmieniał się istotnie w czasie w żadnej z grup. W kontekście dotychczasowych badań bardzo rzadko podejmuje się temat wpływu LSS i jej leczenia na funkcje seksualne. W tej pracy podjęto próbę wypełnienia tej luki, pokazując, że mimo średniego wieku badanych pacjentów, życie seksualne pozostaje ważnym aspektem jakości życia, a jego zaburzenia – szczególnie po interwencjach chirurgicznych – mogą wpływać na ogólną satysfakcję z leczenia.

Wyniki naszej pracy są spójne z doniesieniami innych autorów, m.in. Dagistan i wsp.^[72] i Pennington i wsp.^[73], którzy wykazali przewagę leczenia operacyjnego nad zachowawczym w zakresie redukcji bólu i poprawy jakości życia pacjentów z LSS. Z kolei dane przedstawione przez Zaina i wsp.^[74], którzy nie znaleźli wyższości leczenia operacyjnego nad zachowawczym, mogą wynikać z różnic w doborze pacjentów oraz zastosowanej metodyki badań.

Konkluzja:

Przedstawione dane jednoznacznie wskazują, że hemilaminektomia prowadzi do znaczącej poprawy jakości życia, redukcji bólu, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności oraz poprawy parametrów funkcjonalnych już w pierwszych miesiącach po zabiegu, z utrzymaniem korzystnego efektu do końca 12-miesięcznej obserwacji. Choć leczenie zachowawcze przynosiło pewne korzyści, ich skala była mniejsza i nie miała tak jednoznacznej trwałości. Wyniki te uzasadniają rozważenie leczenia operacyjnego jako preferowanej opcji terapeutycznej u pacjentów z zaawansowaną LSS.

Publikacja 3. [I.2.3.]: Sobański D., Staszkiwicz R., Filipowicz M., Holiński M., Jędrocha M., Migdał M., Grabarek B.O. Correction: Evaluation of the Concentration of Selected Elements in the Serum of Patients with Degenerative Stenosis of the Lumbosacral Spine. Biol Trace Elem Res. 2024;202(11):4945–4960. doi: 10.1007/s12011-024-04083-x. PMID: 38379001.

W kolejnym etapie moich badań porównałem stężenia wybranych mikro- i makroelementów (Fe, Zn, Mg, K, Na, Ca, P) w surowicy pacjentów z LSS a grupą kontrolną. Wykazano istotne różnice w stężeniach Fe, Zn, Mg i K, co sugeruje, że zaburzenia gospodarki mineralnej mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie i przebiegu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa ($p < 0.05$).

Podwyższone stężenie Fe u pacjentów z LSS może świadczyć o nasilonej aktywności enzymatycznej w obrębie tkanek poddanych przebudowie, w tym biosyntezy kolagenu typu I i III w więzadle żółtym, co jest próbą kompensacji uszkodzeń w przebiegu procesu zwyrodnieniowego. Jednocześnie wolne formy żelaza jako promotor powstawania reaktywnych form tlenu (ROS), mogą nasilać stres oksydacyjny i tym samym pogłębiać degradację macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Może to prowadzić do błędnego koła, w którym wzrost stężenia Fe z jednej strony jest adaptacyjny, a z drugiej strony potencjalnie szkodliwy, przyczyniając się do dalszego niszczenia struktur podporowych kręgosłupa.

Z kolei obniżony poziom Zn u pacjentów z LSS jest zjawiskiem niepokojącym, biorąc pod uwagę jego rolę jako kofaktora licznych enzymów przeciwutleniających (np. dysmutazy ponadtlenkowej) oraz udział w proliferacji komórek, procesach naprawczych i mineralizacji kości. Niedobór cynku może prowadzić do zaburzenia równowagi pomiędzy osteoblastami a osteoklastami, co nasila utratę masy kostnej, a także zwiększa podatność więzadeł i chrząstek na uszkodzenia. Dodatkowo, cynk uczestniczy w ekspresji BMP i TGF- β , czyli szlaków molekularnych krytycznych dla utrzymania równowagi między regeneracją a zwyrodnieniem tkanek miękkich. Obniżenie poziomu Zn może zatem wskazywać na przewlekły stan niedoborowy, który przyczynia się do progresji choroby i może być potencjalnym celem terapeutycznym poprzez suplementację.

Obserwowane u pacjentów z LSS niższe stężenie Mg jest szczególnie istotne z punktu widzenia neurofizjologii bólu. Magnez pełni kluczową rolę w regulacji przewodnictwa nerwowego, a jego niedobór wpływa na nadpobudliwość neuronów czuciowych i wzrost napięcia mięśniowego. Dodatkowo, blokując receptory NMDA, Mg ogranicza napływ jonów Ca^{2+} do wnętrza komórek, co ma działanie przeciwbólowe. W świetle uzyskanych wyników, niski poziom Mg może być zarówno konsekwencją przewlekłego stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, jak i czynnikiem predysponującym do utrwalonego bólu o charakterze neuropatycznym. Warto również podkreślić, że jedynie dla Mg wykazano istotny statystycznie związek jego stężenia z poziomem bólu ocenianym w skali VAS, co czyni go kandydatem na biochemiczny marker nasilenia dolegliwości bólowych.

Zwiększone stężenie K może mieć związek z kompensacyjnym rozszerzeniem naczyń, mającym na celu poprawę perfuzji w obszarach objętych zwyrodnieniem. Kanały potasowe wrażliwe na ATP (KATP), zlokalizowane m.in. w rdzeniu kręgowym, biorą udział w regulacji przepływu krwi i odpowiedzi bólowej. Ich aktywacja przy niedoborze ATP prowadzi do rozszerzenia naczyń i modulacji przewodnictwa nerwowego. Potas zatem pełni podwójną rolę

– jako elektrolit regulujący równowagę komórkową oraz jako pośrednik w odpowiedzi na bodźce bólowe.

W analizie nie stwierdzono istotnych różnic stężeń Na, Ca i P między grupą badaną a kontrolną, co może świadczyć o relatywnie stabilnej regulacji tych pierwiastków w kontekście LSS. Niemniej jednak, obserwowane korelacje pomiędzy nimi, np. Ca/P i Na/K, wskazują na ich wspólny udział w fizjologii tkanki kostnej i mięśniowej.

Analiza korelacji pierwiastków w surowicy pokazała złożony układ współzależności, szczególnie w grupie badanej. Silne dodatnie korelacje m.in. Zn–Ca i Zn–P mogą wskazywać na wspólne ścieżki regulacji metabolicznej. W grupie kontrolnej tych korelacji było mniej, co może sugerować, że w warunkach choroby organizm przestawia mechanizmy kompensacyjne w kierunku maksymalizacji dostępności i efektywności wykorzystania dostępnych mikroelementów.

Warto również zwrócić uwagę na analizę ryzyka wystąpienia LSS w zależności od stężeń pierwiastków. Mimo braku istotności statystycznej, odchylenia od normy dla Fe, Zn, Mg i Ca wiązały się z wyższym OR, co może mieć wartość prognostyczną w kontekście identyfikacji osób zagrożonych rozwojem LSS.

Konkluzja:

Uzyskane wyniki podkreślają potrzebę włączenia oceny gospodarki mineralnej jako elementu rutynowej diagnostyki pacjentów z LSS. Monitorowanie stężenia Mg, Zn, Fe i K może służyć nie tylko jako wskaźnik zaawansowania procesu zwyrodnieniowego, ale również jako pomoc przy kwalifikacji do leczenia zachowawczego czy operacyjnego. Ponadto, uzyskane dane wspierają zasadność wprowadzenia interwencji dietetycznych i suplementacyjnych, ukierunkowanych na wyrównywanie niedoborów, co może korzystnie wpłynąć na przebieg choroby, redukcję bólu oraz jakość życia pacjentów.

Publikacja 4. [I.2.4.]: Sobański D., Bogdał P., Staszkiwicz R., Sobańska M., Filipowicz M., Czepko R.A., Strojny D., Grabarek B.O. Evaluation of Differences in Expression Pattern of Three Isoforms of the Transforming Growth Factor Beta in Patients with Lumbosacral Stenosis. Cell Cycle. 2024;23(5):555–572. doi: 10.1080/15384101.2024.2345484. PMID: 38695374; PMCID: PMC11135850.

Ze względu na rosnącą liczbę dowodów wskazujących na kluczową rolę nadrodziny TGF- β -1–3 w procesach włóknienia i przerostu tkanek łącznych, w tym struktur

okołordzeniowych [75,76], w kolejnym etapie badań postanowiłem ocenić profil ekspresji TGF- β 1–3 w więzadle żółtym pacjentów z LSS. Wykazano, że TGF- β 1 jest głównym promotorem włóknienia więzadła żółtego – indukuje proliferację fibroblastów, ich przemianę w miofibroblasty, a także nadprodukcję kolagenu i białek ECM [77–79]. Dodatkowo, TGF- β hamuje ekspresję metaloproteinaz i aktywuje ich inhibitory, co sprzyja patologicznej akumulacji ECM i przerostowi więzadła, przyczyniając się do zwężenia kanału kręgowego [80,81].

Na poziomie mRNA zaobserwowałem istotne wyciszenie ekspresji TGF- β 1 (–56,1%) oraz TGF- β 3 (–18,7%) w grupie badanej w porównaniu do kontroli ($p < 0.05$), przy jednoczesnym nieistotnym wzroście ekspresji TGF- β 2 (+4%). Co interesujące, na poziomie białka stężenia wszystkich trzech izoform TGF- β były znacząco wyższe u pacjentów z LSS niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Ta dysproporcja może być efektem potranskrypcyjnej regulacji ekspresji TGF- β 1–3 przez cząsteczki miRNA, które degradowały mRNA mimo utrzymującej się translacji i/lub długiego czasu półtrwania białek [82,83].

W uzyskanych przeze mnie wynikach TGF- β 1 wykazywał najwyższe stężenie spośród wszystkich izoform – zarówno na poziomie białka, co potwierdza jego centralną rolę w remodeling'u więzadła żółtego i wspiera obserwacje opisane przez Burt i wsp. [84]. Jednocześnie nie wykazano istotnej korelacji między stężeniem TGF- β 1–3 a subiektywnie ocenianym poziomem bólu (VAS), co może wynikać z ograniczeń tej skali i indywidualnych różnic w percepcji dolegliwości bólowych [34,85,86].

Konkluzja:

Hipertrofia więzadła żółtego wiąże się z istotnymi zaburzeniami w profilu ekspresji TGF- β 1–3. Szczególne znaczenie wydaje się mieć TGF- β 1, którego poziom białka był najwyższy spośród analizowanych izoform, co wskazuje na jego dominującą rolę w inicjowaniu i utrwalaniu przerostu oraz włóknienia więzadła żółtego. Niespójność między poziomem mRNA a białkami TGF- β 1 i TGF- β 3 sugeruje udział mechanizmów potranskrypcyjnych, takich jak regulacja przez miRNA. Wyniki pracy podkreślają złożony i wielopoziomowy charakter regulacji TGF- β w chorobach zwyrodnieniowych kręgosłupa oraz wskazują na potencjalne cele terapeutyczne w postaci modulacji szlaków sygnałowych zależnych od TGF- β i ich regulatorów epigenetycznych. Zrozumienie tych zależności może przyczynić się do opracowania nowoczesnych, bardziej precyzyjnych strategii leczenia LSS opartych na celowanej interwencji molekularnej.

Publikacja 5. [I.2.5.]: Sobański D., Sobańska M., Staszkiwicz R., Strojny D., Grabarek B.O. Changes in the Expression Profile of Growth-Associated Protein 43 in Degenerative Lumbosacral Stenosis. *J Clin Med.* 2025;14(4):1223. doi: 10.3390/jcm14041223. PMID: 40004753; PMCID: PMC11856692.

W kolejnym etapie badań postanowiłem ocenić, czy białko GAP-43, znane z roli w plastyczności neuronalnej i regeneracji nerwów [60,61,65,87], może pełnić funkcję markera molekularnego u pacjentów z LSS. Wybór GAP-43 był podyktowany jego udokumentowaną funkcją w procesach wzrostu aksonów, remodelingu synaptycznego i odpowiedzi na uszkodzenia nerwów – mechanizmach, które mogą być aktywowane w wyniku przewlekłego ucisku korzeni nerwowych u pacjentów ze stenozą kanału kręgowego [87,88].

Analiza ekspresji GAP-43 na poziomie mRNA wykazała istotne obniżenie jego aktywności transkrypcyjnej w grupie badanej względem grupy kontrolnej, przy czym wartość FC wynosiła 0.58 ± 0.12 ($p < 0.05$). Co istotne, ekspresja mRNA *GAP-43* była odwrotnie skorelowana z natężeniem bólu – od FC 0.76 przy bólu na poziomie 4 w skali VAS do FC 0.36 przy bólu określanym na 10 w skali VAS ($p < 0.05$). Równocześnie, stężenia białka GAP-43 było znacząco podwyższone u pacjentów ze stenozą w porównaniu do kontroli. Co więcej, stężenie białka GAP-43 wzrastało wraz z nasileniem objawów bólowych, osiągając najwyższe wartości przy VAS 6–10. Rozbieżność pomiędzy spadkiem poziomu mRNA a wzrostem poziomu białka może być efektem mechanizmów potranskrypcyjnych [89,90].

Wyniki te wpisują się w obserwacje wcześniejszych badań, które wskazywały, że GAP-43 może ulegać regulacji w odpowiedzi na bodźce uszkodzające układ nerwowy i odpowiadać za procesy adaptacyjne w obrębie nerwów czuciowych uciskanych przez przerost więzadła żółtego [91]. Zwiększone stężenie białka GAP-43 może wskazywać na lokalną neuroplastyczność i próbę reorganizacji połączeń nerwowych w reakcji na przewlekły ból i niedokrwienie korzeni nerwowych [60,61,65,87]. Jednocześnie jego rola w regulacji szlaków sygnałowych zależnych od wapnia oraz w przebudowie synaps może przyczyniać się do nasilania transmisji bodźców bólowych i utrwalania mechanizmów odpowiedzialnych za przekształcenie bólu ostrego w przewlekły [87,88].

Z kolei analiza zależności wzorca ekspresji GAP-43 od czynników stylu życia wykazała, że palenie papierosów oraz spożycie alkoholu były istotnie powiązane z podwyższonym stężeniem białka GAP-43 w analizie jednoczynnikowej ($p < 0.05$), co może wskazywać na udział tych czynników w nasilaniu molekularnych mechanizmów odpowiedzi organizmu na uszkodzenie nerwowe w przebiegu zwyrodnienia więzadła żółtego.

Niemniej jednak, w analizie wieloczynnikowej, która uwzględniała jednocześnie nasilenie bólu i zmienne środowiskowe, jedynym niezależnym predyktorem poziomu białka GAP-43 okazała się intensywność bólu ($p < 0.05$), podczas gdy palenie, alkohol, cukrzyca i BMI nie były znamienne statystycznie ($p > 0.05$). Wskazuje to, że czynniki te mogą wpływać na stężenie GAP-43 pośrednio – poprzez nasilanie objawów chorobowych, takich jak ból – a nie jako autonomiczne modulatory ekspresji tego białka.

Zatem, otrzymane wyniki sugerują, że obserwowana w analizie jednoczynnikowej korelacja między stylem życia a ekspresją GAP-43 może być wtórna względem wpływu tych zmiennych na progresję choroby i nasilenie objawów klinicznych, zwłaszcza bólu. Dla przykładu, u osób palących i spożywających alkohol wyższe stężenie białka GAP-43 mogą wynikać z nasilonej neuroplastycznej odpowiedzi na większe uszkodzenie tkanek, wywołane stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym [92–94]. Podobna interpretacja dotyczy pacjentów z cukrzycą i otyłością, u których wzrost ekspresji GAP-43 może odzwierciedlać nasilone procesy neurozapalne i kompensacyjne w odpowiedzi na zwiększone obciążenia metaboliczne, zaburzenia ukrwienia i strukturalne zmiany w obrębie układu ruchu [95–97].

Potwierdzają to również wyniki regresji, w których wskaźniki korelacji (r) i determinacji (R^2) w analizie jednoczynnikowej dla alkoholu i palenia osiągały bardzo wysokie wartości (np. $r = 0.96$ i $R^2 = 0.92$ dla alkoholu – ekspresja białka w grupie badanej), natomiast w analizie wieloczynnikowej współczynniki regresji dla tych samych zmiennych były niskie i statystycznie nieistotne. Ponadto, podobne zjawisko zaobserwowano w odniesieniu do cukrzycy i wskaźnika masy ciała – mimo że w analizach jednoczynnikowych ich wpływ był umiarkowanie silny, w modelu wieloczynnikowym utraciły one istotność po uwzględnieniu nasilenia bólu jako zmiennej dominującej.

Tym samym, ból – jako bezpośrednie odzwierciedlenie postępującego uszkodzenia struktur nerwowych i remodelingu tkanek w przebiegu LSS – wydaje się być głównym czynnikiem napędzającym ekspresję GAP-43, natomiast czynniki środowiskowe i metaboliczne jedynie pośredniczą w nasileniu tego procesu.

Konkluzja:

Przeprowadzone badania potwierdzają, że GAP-43 może stanowić cenny molekularny wskaźnik zmian neuroplastycznych zachodzących w przebiegu LSS. Wzrost jego ekspresji na poziomie białka, szczególnie w kontekście nasilającego się bólu, wskazuje na aktywację kompensacyjnych mechanizmów adaptacyjnych układu nerwowego wobec przewlekłego ucisku korzeni nerwowych i lokalnego stanu zapalnego. Obserwowana rozbieżność między poziomem mRNA a białkiem GAP-43 sugeruje udział regulacji potranskrypcyjnej. Ponadto, choć palenie,

alkohol, cukrzyca i otyłość korelowały z podwyższonym stężeniem GAP-43 w analizie jednoczynnikowej, jedynie nasilenie bólu pozostało niezależnym czynnikiem predykcyjnym w modelu wieloczynnikowym. Oznacza to, że wspomniane czynniki środowiskowe i metaboliczne nie modulują bezpośrednio ekspresji GAP-43, lecz wpływają na nią poprzez nasilanie objawów choroby. Wyniki te podkreślają potencjalną wartość GAP-43 jako biomarkera odzwierciedlającego stopień neurozapalnych i neuroadaptacyjnych procesów towarzyszących LSS, co może znaleźć zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu postępu choroby oraz odpowiedzi na leczenie.

Publikacja 6. [I.2.6.]: Sobański D., Staszkiwicz R., Sobańska M., Strojny D., Grabarek B.O. Effects of Pain in Lumbosacral Stenosis and Lifestyle-Related Factors on Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Profiles. *Mol Pain*. 2025;21:17448069241309001. doi: 10.1177/17448069241309001. PMID: 39763435; PMCID: PMC11705318.

W dalszym etapie badań skoncentrowałem się na ocenie potencjalnej roli BDNF jako molekularnego markera w diagnostyce i terapii LSS. Neurotrofina ta odgrywa kluczową rolę w regulacji plastyczności synaptycznej, wzroście i przeżyciu neuronów, a także uczestniczy w procesach nocycepcji i neurozapalnych, które towarzyszą przewlekłemu bólowi oraz uszkodzeniu nerwów zarówno na poziomie obwodowym, jak i ośrodkowym [98,99].

Na poziomie mRNA wykazano istotne statystycznie podwyższenie ekspresji *BDNF* w więzadle żółtym pacjentów z LSS względem grupy kontrolnej ($FC = +1.35 \pm 0.23$; $p < 0.05$). Niemniej jednak analiza statystyczna nie wykazała, by ekspresja mRNA *BDNF* zmieniała się istotnie w zależności od nasilenia bólu (analiza ANOVA; $p > 0.05$).

W przeciwieństwie do wyników na poziomie transkryptomu, stężenie białka BDNF było istotnie wyższe w grupie badanej w porównaniu do kontroli (28.98 ± 6.40 pg/mg vs. 4.56 ± 1.98 pg/mg; $p < 0.0001$) i rosło progresywnie wraz ze wzrostem nasilenia bólu ($p < 0.05$). Uzyskane wyniki zostały potwierdzone również techniką Western blot, w której znormalizowana gęstość optyczna prążków BDNF (28 kDa), odniesiona do ekspresji ACTB (42 kDa), wynosiła 1.10 ± 0.67 w próbkach pochodzących z grupy badanej, podczas gdy w grupie kontrolnej osiągała wartość 0.39 ± 0.24 ($t(94) = 28.43$, $p < 0.05$). Dodatkowo, analiza immunohistochemiczna wykazała istotnie podwyższoną ekspresję BDNF w zwyrodniałym więzadle żółtym, której średnia gęstość optyczna wynosiła $135.72\% \pm 2.98$ względem wartości bazowej w grupie kontrolnej, ustalonej na 100% ($p < 0.05$, test t Studenta).

Analiza zależności między stężeniem BDNF a czynnikami środowiskowymi wykazała istotnie wyższe poziomy białka u pacjentów z cukrzycą, nadwagą, otyłością, a także u osób palących papierosy i spożywających alkohol. Najwyższe średnie stężenia BDNF odnotowano wśród palaczy (42.17 ± 4.44 pg/mg) oraz osób deklarujących spożycie alkoholu (37.67 ± 4.19 pg/mg). Jednakże analiza regresji wieloczynnikowej ujawniła, że jedynie nasilenie bólu oceniane w skali VAS pozostawało niezależnym predyktorem poziomu BDNF (współczynnik regresji = 2.86; $p < 0.001$). Pomimo silnych dodatnich korelacji tych zmiennych w analizach jednoczynnikowych (np. alkohol: $r = 0.92$, $R^2 = 0.85$), ich wpływ okazał się statystycznie nieistotny po uwzględnieniu bólu w modelu wieloczynnikowym ($p > 0.7$), co sugeruje, że czynniki te wpływają na stężenie BDNF pośrednio – głównie poprzez nasilenie objawów bólowych.

Należy mieć na uwadze fakt, że BDNF odgrywa istotną rolę w procesach nocyciepcji i centralnej sensytyzacji. Jego zwiększona ekspresja w rogach tylnych rdzenia kręgowego i jądrach pnia mózgu może sprzyjać amplifikacji sygnałów bólowych i rozwojowi hiperalgezji [100,101]. Obserwowana korelacja między stężeniem BDNF a nasileniem bólu w grupie badanej może zatem odzwierciedlać aktywację ośrodkowych mechanizmów plastyczności neuronalnej, prowadzących do przekształcenia bólu ostrego w przewlekły. W świetle wyników badań Orita i wsp. [102] oraz Henry’ego i wsp. [103], którzy wykazali wzrost stężenia BDNF w IVD objętych procesem zwyrodnieniowym i jego powiązanie z mediatorami zapalnymi, ekspresja tej neurotrofiny w więzadle żółtym może być również interpretowana jako lokalna odpowiedź neurozapalna.

Ponadto, uzyskane wyniki potwierdzają dane wskazujące na związek pomiędzy niekorzystnymi czynnikami stylu życia – jak palenie czy cukrzyca – a nasileniem zmian zwyrodnieniowych i bólu [104–111].

Konkluzja:

Przeprowadzone badanie wskazuje, że BDNF może pełnić funkcję potencjalnego biomarkera molekularnego w przebiegu LSS, a jego ekspresja odzwierciedla nasilenie dolegliwości bólowych i lokalną aktywację mechanizmów neurozapalnych. Zwiększone stężenie BDNF u pacjentów z LSS – szczególnie u osób z nasilonym bólem – może wskazywać na aktywację ośrodkowych i obwodowych szlaków sensytyzacji, a także na próbę regeneracyjnej odpowiedzi układu nerwowego w warunkach przewlekłego ucisku struktur nerwowych. Co istotne, mimo że czynniki środowiskowe takie jak palenie, alkohol, otyłość czy cukrzyca korelowały dodatnio ze stężeniem BDNF w analizach jednoczynnikowych, to w analizie wieloczynnikowej ich wpływ okazał się wtórny wobec dominującego znaczenia bólu. Oznacza to, że czynniki te mogą

modulować poziom neurotrofiny głównie poprzez zaostrenie objawów klinicznych i przyspieszenie progresji zmian zwyrodnieniowych, a nie poprzez bezpośrednie działanie na szlaki ekspresji BDNF. W świetle tych wyników, BDNF wydaje się obiecującym celem do dalszych badań nad mechanizmami przewlekłego bólu w LSS, a jego pomiar może mieć potencjalne zastosowanie zarówno w diagnostyce molekularnej, jak i w monitorowaniu efektów terapii ukierunkowanej na modulację neurozapalnych szlaków sygnalizacyjnych.

Publikacja 7. [I.2.7.]: Sobański D., Sobańska M., Staszekiewicz R., Strojny D., Dammermann W., Gogol P., Wieczorek-Olcha W., Chwalba A., Grabarek B.O. Lifestyle and Clinical Predictors of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Expression in Lumbosacral Stenosis-Related Ligamentum Flavum Degeneration. *Biomedicines*. 2025;13(7):1530. doi: 10.3390/biomedicines13071530.

IF: 3.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

W ostatniej publikacji z cyklu skoncentrowałem się na ocenie ekspresji GDNF w więzadle żółtym pacjentów z LSS. GDNF, należący do nadrodziny TGF- β , pełni kluczowe funkcje neuroprotektoryjne i regeneracyjne, wspierając przeżycie neuronów, wzrost aksonów oraz modulację odpowiedzi zapalnych. W kontekście uszkodzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego jego ekspresja ulega dynamicznym zmianom – zwykle wzrasta w reakcji na uraz^[112,113].

W analizie ekspresji mRNA metodą RT-qPCR nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną ($FC = 0.97 \pm 0.10$; $p > 0.05$), a także nie wykazano zależności między ekspresją transkryptu a nasileniem bólu ocenianym w skali VAS. Natomiast na poziomie białka odnotowano znaczące obniżenie stężenia GDNF w przerośniętym więzadle żółtym pacjentów względem kontroli (1.23 ± 0.45 ng/mg vs. 9.17 ± 1.11 ng/mg; $p < 0.05$), niezależnie od intensywności bólu. Wyniki te zostały potwierdzone metodą Western blot, w której względna gęstość optyczna prążków (~24 kDa) była ponad stukrotnie niższa w grupie badanej (0.08 ± 0.03) w porównaniu do kontroli (8.12 ± 1.23 ; $p < 0.05$). Również analiza IHC ujawniła istotnie zmniejszoną ekspresję immunohistochemiczną GDNF w zdegradowanym więzadle żółtym ($81.12\% \pm 3.45$ względem kontroli; $p < 0.05$).

Dyskordancja pomiędzy poziomem mRNA a białka GDNF może świadczyć o obecności aktywnych mechanizmów potranskrypcyjnych, w tym represji translacyjnej

z udziałem mikroRNA, takich jak miR-204, który – jak wykazano – wiąże się z 3'UTR GDNF, hamując jego translację bez redukcji transkryptu ^[114].

Z kolei, w analizie wpływu czynników środowiskowych i metabolicznych wykazano, że ekspresja mRNA *GDNF* była obniżona u pacjentów palących papierosy i z otyłością ($p < 0.05$), natomiast stężenie białka istotnie statystycznie zależały od BMI, cukrzycy i palenia ($p < 0.05$). Szczególnie silne korelacje z stężeniem białka wykazano dla spożycia alkoholu ($r = 0.91$), cukrzycy ($r = 0.71$), palenia ($r = 0.71$) i otyłości ($r = 0.61$). Analiza wieloczynnikowa potwierdziła niezależne negatywne oddziaływanie tych zmiennych na stężenie GDNF – alkohol ($\beta = 0.421$; $p < 0.0001$), cukrzyca ($\beta = 0.5456$; $p = 0.012$), palenie ($\beta = 0.312$; $p = 0.038$), BMI ($\beta = 0.176$; $p = 0.023$).

Z punktu widzenia patofizjologii, obniżenie stężenie GDNF w zdegradowanym więzadle może ograniczać lokalne zdolności regeneracyjne, prowadząc do dalszego uszkodzenia tkanek, pogorszenia przewodnictwa nerwowego i przewlekłego utrzymywania się objawów bólowych. Co ciekawe, dane z piśmiennictwa sugerują, że GDNF może mieć odmienne wzorce ekspresji w zależności od rodzaju tkanki – w IVD często obserwuje się jego wzrost ^[115,116].

Konkluzja:

Ekspresja GDNF w więzadle żółtym pacjentów z LSS ulega znaczącemu obniżeniu na poziomie białka, pomimo braku istotnych zmian w na poziomie mRNA, co wskazuje na obecności udziału mechanizmów epigenetycznych w regulacji ekspresji omawianego genu. . Wykazane zależności pomiędzy obniżonym stężeniem GDNF a czynnikami stylu życia – takimi jak palenie papierosów, spożycie alkoholu, otyłość i cukrzyca – podkreślają wpływ środowiskowy i metaboliczny na zaburzenia homeostazy neurotroficznej w zdegradowanych tkankach kanału kręgowego. Brak korelacji pomiędzy stężeniem GDNF a nasileniem bólu sugeruje, że jego rola w patogenezie LSS może być związana przede wszystkim z ograniczeniem zdolności regeneracyjnych i podtrzymywaniem przewlekłego uszkodzenia tkanek, a nie bezpośrednim udziałem w transmisji bólowej.

E. Wnioski, implikacje kliniczne z prowadzonych badań

1. Potwierdzono skuteczność leczenia chirurgicznego i zachowawczego w poprawie jakości życia pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową kanału kręgowego odcinka L/S, przy czym leczenie operacyjne charakteryzuje się szybszym i bardziej trwałym efektem klinicznym, szczególnie w zakresie redukcji bólu, poprawy funkcji oraz satysfakcji seksualnej.
2. Stwierdzono istotne zaburzenia stężenia mikro- i makroelementów w surowicy pacjentów, w tym obniżenie stężeń Zn i Mg oraz podwyższenie stężeń Fe i K, co może świadczyć o towarzyszącym stresie oksydacyjnym i postępujących procesach neurodegeneracyjnych.
3. Monitorowanie poziomu pierwiastków takich jak Cu, Zn, Mg, Ca może stanowić pomocnicze narzędzie diagnostyczne i prognostyczne w ocenie przebiegu choroby oraz kwalifikacji do leczenia chirurgicznego.
4. Neurotrofiny i czynniki wzrostowe (BDNF, GDNF, GAP-43, TGF- β 1–3) wykazują istotny udział w patogenezie zwyrodnieniowej stenozy kanału kręgowego, a ich ekspresja – szczególnie na poziomie białka – istotnie koreluje z nasileniem dolegliwości bólowych. Ból pełni zatem kluczową rolę jako modulator aktywności tych cząsteczek i może warunkować przebieg procesów neurozapalnych, neuroplastycznych oraz remodeling tkanek okołordzeniowych.
5. Modyfikowalne czynniki ryzyka – takie jak palenie tytoniu, spożycie alkoholu, nadwaga i zaburzenia metaboliczne (cukrzyca) – korelują z niekorzystnym profilem ekspresji neurotrofin, jednak w analizach wieloczynnikowych ich wpływ okazał się wtórny wobec dominującej roli bólu jako niezależnego czynnika determinującego ekspresję białek takich jak BDNF, GAP-43 czy GDNF. Wyniki te wskazują, że czynniki środowiskowe mogą wpływać na ekspresję neurotrofin pośrednio – poprzez nasilanie objawów bólowych i progresję zmian zwyrodnieniowych – co uzasadnia włączenie strategii prewencyjnych do kompleksowego leczenia.
6. Terapie celowane na przywrócenie fizjologicznego wzorca ekspresji neurotrofin – szczególnie na wczesnym etapie choroby – mogą przyczynić się do zmniejszenia nasilenia objawów bólowych i poprawy jakości życia. Biorąc pod uwagę kliniczną i molekularną heterogeniczność pacjentów, skuteczność takich terapii wymagać będzie ich personalizacji z uwzględnieniem stylu życia oraz współistniejących schorzeń.

Piśmiennictwo

1. Kahere, M., Hlongwa, M., & Ginindza, T. G. (2022). A Scoping Review on the Epidemiology of Chronic Low Back Pain among Adults in Sub-Saharan Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 2964.
2. Knezevic, N. N., Candido, K. D., Vlaeyen, J. W., Zundert, J. V., & Cohen, S. P. (2021). Low back pain: Epidemiology, mechanisms, and treatment. *Lancet-Seminar Series*.
3. Carregaro, R. L., Tottoli, C. R., Rodrigues, D. da S., Bosmans, J. E., da Silva, E. N., & van Tulder, M. (2020). Low back pain should be considered a health and research priority in Brazil: Lost productivity and healthcare costs between 2012 to 2016. *PLoS ONE*, 15(4), e0230902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230902>
4. *The tissue origin of low back pain and sciatica: A report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia—PubMed*. (n.d.). Retrieved September 26, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1826546/>
5. Martin, B. I., Mirza, S. K., Spina, N., Spiker, W. R., Lawrence, B., & Brodke, D. S. (2019). Trends in lumbar fusion procedure rates and associated hospital costs for degenerative spinal diseases in the United States, 2004 to 2015. *Spine*, 44(5), 369–376.
6. Hoeritzauer, I., Pronin, S., Carson, A., Statham, P., Demetriades, A. K., & Stone, J. (2018). The clinical features and outcome of scan-negative and scan-positive cases in suspected cauda equina syndrome: A retrospective study of 276 patients. *Journal of Neurology*, 265(12), 2916–2926.
7. Long, B., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Evaluation and management of cauda equina syndrome in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(1), 143–148.
8. van Gorp, E.-J. J. A. A., Teernstra, O. P. M., Gültuna, I., Hamm-Faber, T., Bürger, K., Schapendonk, R., Willem Kallewaard, J., Spincemaille, G., Vonhögen, L. H., Hendriks, J. C. M., & Vissers, K. C. P. (2016). Subcutaneous Stimulation as ADD-ON Therapy to Spinal Cord Stimulation Is Effective in Treating Low Back Pain in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 19(2), 171–178. <https://doi.org/10.1111/ner.12385>
9. Mendenhall, S. K., Parker, S. L., Adogwa, O., Shau, D. N., Cheng, J., Aaronson, O., Devin, C. J., & McGirt, M. J. (2014). Long-term outcomes after revision neural decompression and fusion for same-level recurrent lumbar stenosis: Defining the effectiveness of surgery. *Clinical Spine Surgery*, 27(7), 353–357.
10. Lall, M. P., & Restrepo, E. (2018). Predictors of weeks to opioid cessation after lumbar fusion: A prospective cohort study. *Pain Management Nursing*, 19(5), 525–534.
11. Kaito, T., & Yamato, Y. (2022). The Essence of Clinical Practice Guidelines for Lumbar Disc Herniation, 2021: 3. Diagnosis. *Spine Surgery and Related Research*, 6(4), 325–328.
12. Ekedahl, H., Jönsson, B., Annertz, M., & Frobell, R. B. (2018). Accuracy of clinical tests in detecting disk herniation and nerve root compression in subjects with lumbar radicular symptoms. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(4), 726–735.
13. Haro, H., Ebata, S., Inoue, G., Kaito, T., Komori, H., Ohba, T., Sakai, D., Sakai, T., Seki, S., & Shiga, Y. (2022). Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of lumbar disc herniation, -secondary publication. *Journal of Orthopaedic Science*, 27(1), 31–78.
14. Ko, S., & Oh, T. (2019). Comparison of bilateral decompression via unilateral laminotomy and conventional laminectomy for single-level degenerative lumbar spinal stenosis regarding low back pain, functional outcome, and quality of life-A Randomized Controlled, Prospective Trial. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), 1–7.

15. Maruf, M. H., Suzuki, A., Hayashi, K., Habibi, H., Salimi, H., Terai, H., Tamai, K., Hoshino, M., Toyoda, H., & Yamada, K. (2019). Increased advanced glycation end products in hypertrophied ligamentum flavum of diabetes mellitus patients. *The Spine Journal*, 19(10), 1739–1745.
16. Machino, M., Yukawa, Y., Ito, K., Nakashima, H., & Kato, F. (2011). Dynamic changes in dural sac and spinal cord cross-sectional area in patients with cervical spondylotic myelopathy: Cervical spine. *Spine*, 36(5), 399–403.
17. Greeff, O. B. W. (2022). The pharmacotherapy of lower back pain. *SA Pharmaceutical Journal*, 89(2), 13–15.
18. Schreijenberg, M., Koes, B. W., & Lin, C.-W. C. (2019). Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care—is there a need to change? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(2), 145–157.
19. Tucker, H.-R., Scaff, K., McCloud, T., Carlomagno, K., Daly, K., Garcia, A., & Cook, C. E. (2020). Harms and benefits of opioids for management of non-surgical acute and chronic low back pain: A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 54(11), 664–664.
20. Csiba, L., Zhussupova, A. S., Likhachev, S. A., Parfenov, V. A., Churyukanov, M. V., & Guekht, A. B. (2018). A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni SS Korsakova*, 118(12), 100–113.
21. Jacobi, S., Beynon, A., Dombrowski, S. U., Wedderkopp, N., Witherspoon, R., & Hebert, J. J. (2021). Effectiveness of conservative nonpharmacologic therapies for pain, disability, physical capacity, and physical activity behavior in patients with degenerative lumbar spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 102(11), 2247–2260.
22. Lv, B., Sun, S., Wang, H., Xiao, L., Xu, T., Ji, P., Yuan, J., Ding, H., Xie, J., & Meng, N. (2020). Clinical efficacy and rehabilitation of microscopic “over the top” for bilateral decompression in degenerative lumbar stenosis: A retrospective study. *BioMed Research International*, 2020.
23. Schott, C., Zirke, S., Schmelzle, J. M., Kaiser, C., & i Fernández, L. A. (2018). Effectiveness of lumbar orthoses in low back pain: Review of the literature and our results. *Orthopedic Reviews*, 10(4).
24. Verburg, A. C., Van Dulmen, S. A., Kiers, H., Nijhuis-Van Der Sanden, M. W. G., & Van Der Wees, P. J. (2019). Development of a standard set of outcome measures for non-specific low back pain in Dutch primary care physiotherapy practices: A Delphi study. *European Spine Journal*, 28(7), 1550–1564.
25. Medress, Z. A., Jin, M. C., Feng, A., Varshneya, K., & Veeravagu, A. (2020). Medical malpractice in spine surgery: A review. *Neurosurgical Focus*, 49(5), E16.
26. Postacchini, F., Cinotti, G., Perugia, D., & Gumina, S. (1993). The surgical treatment of central lumbar stenosis. Multiple laminotomy compared with total laminectomy. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 75(3), 386–392.
27. Deer, T., Sayed, D., Michels, J., Josephson, Y., Li, S., & Calodney, A. K. (2019). A review of lumbar spinal stenosis with intermittent neurogenic claudication: Disease and diagnosis. *Pain Medicine*, 20(Supplement 2), S32–S44.
28. Gandhi, J, Shah, J, Joshi, G, Vatsia, S, DiMatteo, A, Joshi, G, Smith, N, & Khan, S. (2018). Neuro-urological sequelae of lumbar spinal stenosis. *Nternational Journal of Neuroscience*, 554–562. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1400973>
29. WHOQOL - Measuring Quality of Life| The World Health Organization. (n.d.). Retrieved April 3, 2023, from <https://www.who.int/tools/whoqol>
30. Dezutter, J., Casalin, S., Wachholtz, A., Luyckx, K., Hekking, J., & Vandewiele, W. (2013). Meaning in Life: An Important Factor for the Psychological Well-Being of Chronically Ill Patients? *Rehabilitation Psychology*, 58(4), 334–341. <https://doi.org/10.1037/a0034393>

31. Patrick, D. L., Deyo, R. A., Atlas, S. J., Singer, D. E., Chapin, A., & Keller, R. B. (1995). Assessing health-related quality of life in patients with sciatica. *Spine*, 20(17), 1899–1908; discussion 1909. <https://doi.org/10.1097/00007632-199509000-00011>
32. Pequeno, N. P. F., Cabral, N. L. de A., Marchioni, D. M., Lima, S. C. V. C., & Lyra, C. de O. (2020). Quality of life assessment instruments for adults: A systematic review of population-based studies. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01347-7>
33. Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment*, 49(1), 71–75. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901_13
34. Heller, G. Z., Manuguerra, M., & Chow, R. (2016). How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian Journal of Pain*, 13, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.012>
35. Roland, M., & Fairbank, J. (2000). The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine*, 25(24), 3115–3124. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00006>
36. Webster, K., Cella, D., & Yost, K. (2003). The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: Properties, applications, and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 79. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-79>
37. Özdemir, E., Paker, N., Bugdayci, D., & Tekdos, D. D. (2015). Quality of life and related factors in degenerative lumbar spinal stenosis: A controlled study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 28(4), 749–753. <https://doi.org/10.3233/BMR-140578>
38. Bello, F., Njami, V. A., Bogne, S. L., Lekane, N. A., Mbele, G. I., Nchufor, R., Ndome, O. L., Haman, O. N., & Djientcheu, V. de P. (2020). Quality of life of patients operated for lumbar stenosis at the Yaoundé Central Hospital. *British Journal of Neurosurgery*, 34(1), 62–65. <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1692784>
39. Ulrich, N. H., Burgstaller, J. M., Valeri, F., Pichierri, G., Betz, M., Fekete, T. F., Wertli, M. M., Porchet, F., Steurer, J., & Farshad, M. (2022). Incidence of Revision Surgery After Decompression With vs Without Fusion Among Patients With Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. *JAMA Network Open*, 5(7), e2223803–e2223803.
40. Lubkowska, W., & Krzepota, J. (2019). Quality of life and health behaviours of patients with low back pain. *Physical Activity Review*, 7, 182–192.
41. Karolina Biedrzycka. (2015). Porównanie zaleceń żywieniowych z popularnymi dietami oraz skutki ich stosowania. *WSliZ*, 163–172.
42. Dubey, P., Thakur, V., & Chattopadhyay, M. (2020). Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients*, 12(6), 1864.
43. Shahid, M., Niazi, N. K., Rinklebe, J., Bundschuh, J., Dumat, C., & Pinelli, E. (2020). Trace elements-induced phytohormesis: A critical review and mechanistic interpretation. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 50(19), 1984–2015.
44. Staszkiwicz, R., Bolechala, F., Wieczorek, J., Drewniak, S., Strohm, W., Miodonski, J., Francuz, T., & Marcol, W. (2019). Changes in essential and trace elements content in degenerating human intervertebral discs do not correspond to patients' clinical status. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 82/115(2), 203–208. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2019203>
45. Ziola-Frankowska, A., Kubaszewski, Ł., Dąbrowski, M., & Frankowski, M. (2017). Interrelationship between silicon, aluminum, and elements associated with tissue metabolism and degenerative processes in degenerated human intervertebral disc tissue. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(24), 19777–19784. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9588-y>

46. Nowakowski, A., Kubaszewski, L., Frankowski, M., Wilk-Franczuk, M., Ziola-Frankowska, A., Czabak-Garbacz, R., Kaczmarczyk, J., & Gasik, R. (2015). Analysis of trace element in intervertebral disc by atomic absorption spectrometry techniques in degenerative disc disease in the Polish population. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22(2).
47. Staszkiwicz, R., Bryś, K., Gładysz, D., Gralewski, M., Garczarek, M., Gadzieliński, M., Wieczorek, J., Marcol, W., Ostenda, A., & Grabarek, B. O. (2022). Changes in Elements and Relationships among Elements in Intervertebral Disc Degeneration. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), Article 15. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159042>
48. Staszkiwicz, R., Sobański, D., Ulasavets, U., Wieczorek, J., Golec, E., Marcol, W., & Grabarek, B. O. (2023). Evaluation of the concentration of selected elements in serum patients with intervertebral disc degeneration. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 77, 127145. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127145>
49. Jakoniuk, M., Kochanowicz, J., Lankau, A., Wilkiel, M., & Socha, K. (2022). Concentration of Selected Macronutrients and Toxic Elements in the Blood in Relation to Pain Severity and Hydrogen Magnetic Resonance Spectroscopy in People with Osteoarthritis of the Spine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(18), 11377. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811377>
50. *JCM | Free Full-Text | Relationship between Selected Micronutrient Concentrations, Total Antioxidant Status, Pain Severity, and the Image of 1H MR Spectroscopy in Degenerative Spine Disease: A Case-Control Study.* (n.d.). Retrieved January 8, 2024, from <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/19/5586>
51. Byvaltsev, V. A., Kalinin, A. A., Hernandez, P. A., Shepelev, V. V., Pestryakov, Y. Y., Aliyev, M. A., & Giers, M. B. (2022). Molecular and Genetic Mechanisms of Spinal Stenosis Formation: Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), Article 21. <https://doi.org/10.3390/ijms232113479>
52. Burgstaller, J. M., Porchet, F., Steurer, J., & Wertli, M. M. (2015). Arguments for the choice of surgical treatments in patients with lumbar spinal stenosis – a systematic appraisal of randomized controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0548-8>
53. Lee, B. H., Moon, S.-H., Suk, K.-S., Kim, H.-S., Yang, J.-H., & Lee, H.-M. (2020). Lumbar spinal stenosis: Pathophysiology and treatment principle: a narrative review. *Asian Spine Journal*, 14(5), 682.
54. Boucher, T. J., Okuse, K., Bennett, D. L., Munson, J. B., Wood, J. N., & McMahon, S. B. (2000). Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science (New York, N.Y.)*, 290(5489), 124–127. <https://doi.org/10.1126/science.290.5489.124>
55. Liu, Y., Obata, K., Yamanaka, H., Dai, Y., Fukuoka, T., Tokunaga, A., & Noguchi, K. (2004). Activation of extracellular signal-regulated protein kinase in dorsal horn neurons in the rat neuropathic intermittent claudication model. *Pain*, 109(1–2), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.01.010>
56. Li, Q., Liu, Y., Chu, Z., Chen, J., Dai, F., Zhu, X., Hu, A., & Yun, C. (2013). Brain-derived neurotrophic factor expression in dorsal root ganglia of a lumbar spinal stenosis model in rats. *Molecular Medicine Reports*, 8(6), 1836–1844. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1723>
57. Kawai, K., & Takahashi, M. (2020). Intracellular RET signaling pathways activated by GDNF. *Cell and Tissue Research*, 382(1), 113–123.
58. Chmielarz, P., Er, Ş., Konovalova, J., Bandres, L., Hlushchuk, I., Albert, K., Panhelainen, A., Luk, K., Airavaara, M., & Domanskyi, A. (2020). GDNF/RET Signaling Pathway Activation Eliminates Lewy Body Pathology in Midbrain Dopamine Neurons. *Movement*

- Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(12), 2279–2289. <https://doi.org/10.1002/mds.28258>
59. Mendes-Oliveira, J., Campos, F. L., Ferreira, S. A., Tomé, D., Fonseca, C. P., & Baltazar, G. (2023). Endogenous GDNF Is Unable to Halt Dopaminergic Injury Triggered by Microglial Activation. *Cells*, 13(1), 74. <https://doi.org/10.3390/cells13010074>
 60. Ayyalasomayajula, N., Bandaru, M., Dixit, P. K., Ajumeera, R., Chetty, C. S., & Challa, S. (2020). Inactivation of GAP-43 due to the depletion of cellular calcium by the Pb and amyloid peptide induced toxicity: An in vitro approach. *Chemico-Biological Interactions*, 316, 108927.
 61. Wang, M.-J., Jiang, L., Chen, H.-S., & Cheng, L. (2019). Levetiracetam protects against cognitive impairment of subthreshold convulsant discharge model rats by activating protein kinase C (PKC)-Growth-Associated Protein 43 (GAP-43)-Calmodulin-Dependent Protein Kinase (CaMK) Signal Transduction Pathway. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 25, 4627.
 62. Koshi, T., Ohtori, S., Inoue, G., Ito, T., Yamashita, M., Yamauchi, K., Suzuki, M., Aoki, Y., & Takahashi, K. (2010). Lumbar posterolateral fusion inhibits sensory nerve ingrowth into punctured lumbar intervertebral discs and upregulation of CGRP immunoreactive DRG neuron innervating punctured discs in rats. *European Spine Journal*, 19(4), 593–600. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1237-9>
 63. Carriel, V., Garzón, I., Campos, A., Cornelissen, M., & Alaminos, M. (2017). Differential expression of GAP-43 and neurofilament during peripheral nerve regeneration through bio-artificial conduits. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(2), 553–563.
 64. Wang, T., Yu, D.-R., Huang, J., Liu, Q., Wang, D.-X., Luo, N., Jia, H., Fan, H.-F., & Liu, Q.-B. (2018). Multimodal Rehabilitation Program Promotes Motor Function Recovery of Rats After Ischemic Stroke by Upregulating Expressions of GAP-43, SYN, HSP70, and C-MYC. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 27(10), 2829–2839. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.018>
 65. Wang, N., Yang, W., Xiao, T., Miao, Z., Luo, W., You, Z., & Li, G. (2018). Possible role of miR-204 in optic nerve injury through the regulation of GAP-43. *Molecular Medicine Reports*, 17(3), 3891–3897. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8341>
 66. Larson, C., Oronsky, B., Carter, C. A., Oronsky, A., Knox, S. J., Sher, D., & Reid, T. R. (2020). TGF-beta: A master immune regulator. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 24(5), 427–438. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1744568>
 67. Vander Ark, A., Cao, J., & Li, X. (2018). TGF-β receptors: In and beyond TGF-β signaling. *Cellular Signalling*, 52, 112–120.
 68. Tzavlaki, K., & Moustakas, A. (2020). TGF-β Signaling. *Biomolecules*, 10(3), 487.
 69. Yan, L., Gao, R., Liu, Y., He, B., Lv, S., & Hao, D. (2017). The pathogenesis of ossification of the posterior longitudinal ligament. *Aging and Disease*, 8(5), 570.
 70. Habibi, H., Suzuki, A., Hayashi, K., Salimi, H., Hori, Y., Orita, K., Yabu, A., Terai, H., & Nakamura, H. (2022). Expression and function of fibroblast growth factor 1 in the hypertrophied ligamentum flavum of lumbar spinal stenosis. *Journal of Orthopaedic Science*, 27(2), 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2021.01.004>
 71. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. O pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów. (n.d.). Retrieved February 13, 2024, from <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20051691411>
 72. Dagistan, Y., Dagistan, E., Gezici, A. R., Cancan, S. E., Bilgi, M., & Cakir, U. (2015). Effects of minimally invasive decompression surgery on quality of life in older patients with

- spinal stenosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 139, 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.09.009>
73. Pennington, Z., Alentado, V. J., Lubelski, D., Alvin, M. D., Levin, J. M., Benzel, E. C., & Mroz, T. E. (2019). Quality of life changes after lumbar decompression in patients with tandem spinal stenosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 184, 105455. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105455>
 74. Zaina, F., Tomkins-Lane, C., Carragee, E., & Negrini, S. (2016). Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(1), CD010264. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010264.pub2>
 75. Amudong, A., Muheremu, A., & Abudourexiti, T. (2017). Hypertrophy of the ligamentum flavum and expression of transforming growth factor beta. *Journal of International Medical Research*, 45(6), 2036–2041.
 76. Cao, Y.-L., Duan, Y., Zhu, L.-X., Zhan, Y.-N., Min, S.-X., & Jin, A.-M. (2016). TGF- β 1, in association with the increased expression of connective tissue growth factor, induce the hypertrophy of the ligamentum flavum through the p38 MAPK pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, 38(2), 391–398.
 77. Zhong, Z.-M., Zha, D.-S., Xiao, W.-D., Wu, S.-H., Wu, Q., Zhang, Y., Liu, F.-Q., & Chen, J.-T. (2011). Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis associated with the increased expression of connective tissue growth factor. *Journal of Orthopaedic Research*, 29(10), 1592–1597. <https://doi.org/10.1002/jor.21431>
 78. Saito, T., Yokota, K., Kobayakawa, K., Hara, M., Kubota, K., Harimaya, K., Kawaguchi, K., Hayashida, M., Matsumoto, Y., Doi, T., Shiba, K., Nakashima, Y., & Okada, S. (2017). Experimental Mouse Model of Lumbar Ligamentum Flavum Hypertrophy. *PloS One*, 12(1), e0169717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169717>
 79. Zhang: Is platelet-derived growth factor-BB expression... - Google Scholar. (n.d.). Retrieved June 21, 2023, from https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=35&publication_year=2010&pages=E1479-E1486&journal=Spine&issue=25&author=Y+Zhang&author=J+Chen&author=ZM+Zhong&author=D+Yang&author=Q+Zhu&title=Is+platelet%E2%80%90derived+growth+factor%E2%80%90BB+expression+proportional+to+fibrosis+in+the+hypertrophied+lumber+ligamentum+flavum%3F
 80. Jens, M., & Rajewsky, N. (2015). Competition between target sites of regulators shapes post-transcriptional gene regulation. *Nature Reviews Genetics*, 16(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nrg3853>
 81. Wang, C., Han, B., Zhou, R., & Zhuang, X. (2016). Real-Time Imaging of Translation on Single mRNA Transcripts in Live Cells. *Cell*, 165(4), 990–1001. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.040>
 82. Ye, J., Xu, M., Tian, X., Cai, S., & Zeng, S. (2019). Research advances in the detection of miRNA. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 9(4), 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.05.004>
 83. Guo, L., Zhao, Y., Yang, S., Zhang, H., & Chen, F. (2014). Integrative Analysis of miRNA-mRNA and miRNA-miRNA Interactions. *BioMed Research International*, 2014, e907420. <https://doi.org/10.1155/2014/907420>
 84. Burt, K. G., Viola, D. C., Lisiewski, L. E., Lombardi, J. M., Amorosa, L. F., & Chahine, N. O. (n.d.). An in vivo model of ligamentum flavum hypertrophy from early-stage inflammation to fibrosis. *JOR SPINE*, n/a(n/a), e1260. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1260>
 85. Thong, I. S. K., Jensen, M. P., Miró, J., & Tan, G. (2018). The validity of pain intensity measures: What do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scandinavian Journal of Pain*, 18(1), 99–107. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0012>

86. Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., & Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(4), 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
87. Kato, R., Kiryu-Seo, S., Sato, Y., Hisasue, S., Tsukamoto, T., & Kiyama, H. (2003). Cavernous nerve injury elicits GAP-43 mRNA expression but not regeneration of injured pelvic ganglion neurons. *Brain Research*, 986(1–2), 166–173. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)03249-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)03249-9)
88. Kato, N., Nemoto, K., Arino, H., & Fujikawa, K. (2003). Influence of peripheral inflammation on growth-associated phosphoprotein (GAP-43) expression in dorsal root ganglia and on nerve recovery after crush injury. *Neuroscience Research*, 45(3), 297–303. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(02\)00234-1](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(02)00234-1)
89. Vezzani, A., & Viviani, B. (2015). Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, 96(Pt A), 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.10.027>
90. Krsek, A., Ostojic, L., Zivalj, D., & Baticic, L. (2024). Navigating the Neuroimmunomodulation Frontier: Pioneering Approaches and Promising Horizons-A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9695. <https://doi.org/10.3390/ijms25179695>
91. Benowitz, L. I., & Routtenberg, A. (1997). GAP-43: An intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 20(2), 84–91. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(96\)10072-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(96)10072-2)
92. Năsui, B. A., Ungur, R. A., Talaba, P., Varlas, V. N., Ciuciuc, N., Silaghi, C. A., Silaghi, H., Opre, D., & Pop, A. L. (2021). Is alcohol consumption related to lifestyle factors in Romanian university students? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1835.
93. Liu, C., Ran, J., Hou, B., Li, Y., Morelli, J. N., & Li, X. (2023). Causal Effects of Body Mass Index, Education and Lifestyle Behaviors on Intervertebral Disc Disorders: Mendelian Randomization Study. *Journal of Orthopaedic Research®*.
94. Diz, J. B. M., de Souza Moreira, B., Felicio, D. C., Teixeira, L. F., de Jesus-Moraleida, F. R., de Queiroz, B. Z., Pereira, D. S., & Pereira, L. S. M. (2017). Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are increased in older women after an acute episode of low back pain. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 71, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.03.005>
95. Park, C.-H., Min, K.-B., Min, J.-Y., Kim, D. H., Seo, K. M., & Kim, D.-K. (2021). Strong association of type 2 diabetes with degenerative lumbar spine disorders. *Scientific Reports*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95626-y>
96. Ruiz-Fernández, C., Francisco, V., Pino, J., Mera, A., González-Gay, M. A., Gómez, R., Lago, F., & Gualillo, O. (2019). Molecular Relationships among Obesity, Inflammation and Intervertebral Disc Degeneration: Are Adipokines the Common Link? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), E2030. <https://doi.org/10.3390/ijms20082030>
97. Valcarcel-Ares, M. N., Tucsek, Z., Kiss, T., Giles, C. B., Tarantini, S., Yabluchanskiy, A., Balasubramanian, P., Gautam, T., Galvan, V., Ballabh, P., Richardson, A., Freeman, W. M., Wren, J. D., Deak, F., Ungvari, Z., & Csiszar, A. (2019). Obesity in Aging Exacerbates Neuroinflammation, Dysregulating Synaptic Function-Related Genes and Altering Eicosanoid Synthesis in the Mouse Hippocampus: Potential Role in Impaired Synaptic Plasticity and Cognitive Decline. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 74(3), 290–298. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly127>
98. Li, L., Xian, C. J., Zhong, J.-H., & Zhou, X.-F. (2006). Upregulation of brain-derived neurotrophic factor in the sensory pathway by selective motor nerve injury in adult rats. *Neurotoxicity Research*, 9(4), 269–283. <https://doi.org/10.1007/BF03033317>

99. Merighi, A., Salio, C., Ghirri, A., Lossi, L., Ferrini, F., Betelli, C., & Bardoni, R. (2008). BDNF as a pain modulator. *Progress in Neurobiology*, 85(3), 297–317. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.04.004>
100. Guevara, Y. M. V., Yoshikawa, H., Saito, I., Maeda, T., & Seo, K. (2014). Effect of local application of an antibody against brain-derived neurotrophic factor on neuroma formation after transection of the inferior alveolar nerve in the rat. *Neuroreport*, 25(13), 1069.
101. Smith, P. A. (2014). BDNF: No gain without pain? *Neuroscience*, 283, 107–123.
102. Orita, S., Eguchi, Y., Kamoda, H., Arai, G., Ishikawa, T., Miyagi, M., Inoue, G., Suzuki, M., Toyone, T., & Aoki, Y. (2011). Brain-derived neurotrophic factor inhibition at the punctured intervertebral disc downregulates the production of calcitonin gene-related peptide in dorsal root ganglia in rats. *Spine*, 36(21), 1737–1743.
103. Henry, N., Clouet, J., Le Bideau, J., Le Visage, C., & Guicheux, J. (2018). Innovative strategies for intervertebral disc regenerative medicine: From cell therapies to multiscale delivery systems. *Biotechnology Advances*, 36(1), 281–294.
104. Khan, A. N., Jacobsen, H. E., Khan, J., Filippi, C. G., Levine, M., Lehman Jr, R. A., Riew, K. D., Lenke, L. G., & Chahine, N. O. (2017). Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1410(1), 68–84.
105. Jackson, A. R., Dhawale, A. A., & Brown, M. D. (2015). Association between intervertebral disc degeneration and cigarette smoking: Clinical and experimental findings. *JBJS Reviews*, 3(3), e2.
106. Elmasry, S., Asfour, S., de Rivero Vaccari, J. P., & Travascio, F. (2015). Effects of tobacco smoking on the degeneration of the intervertebral disc: A finite element study. *PLoS One*, 10(8), e0136137.
107. Chen, Z., Li, X., Pan, F., Wu, D., & Li, H. (2018). A retrospective study: Does cigarette smoking induce cervical disc degeneration? *International Journal of Surgery*, 53, 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.04.004>
108. Kiraz, M., & Demir, E. (2020). Relationship of lumbar disc degeneration with hemoglobin value and smoking. *Neurochirurgie*, 66(5), 373–377.
109. Trevisan, C., Alessi, A., Girotti, G., Zanforlini, B. M., Bertocco, A., Mazzochin, M., Zoccarato, F., Piovesan, F., Dianin, M., & Giannini, S. (2020). The impact of smoking on bone metabolism, bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal women. *Journal of Clinical Densitometry*, 23(3), 381–389.
110. Even Dar, R., Mazor, Y., Karban, A., Ish-Shalom, S., & Segal, E. (2019). Risk factors for low bone density in inflammatory bowel disease: Use of glucocorticoids, low body mass index, and smoking. *Digestive Diseases*, 37(4), 284–290.
111. Veilleux, J. C. (2019). The relationship between distress tolerance and cigarette smoking: A systematic review and synthesis. *Clinical Psychology Review*, 71, 78–89.
112. Eggers, R., de Winter, F., Tannemaat, M. R., Malessy, M. J. A., & Verhaagen, J. (2020). GDNF Gene Therapy to Repair the Injured Peripheral Nerve. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 583184. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.583184>
113. Hamblin, M. H., & Lee, J.-P. (2021). Neural Stem Cells for Early Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7703. <https://doi.org/10.3390/ijms22147703>
114. Wang, Z., Zhang, M., Wang, Z., Guo, Z., Wang, Z., & Chen, Q. (2020). Cyanidin-3-O-glucoside attenuates endothelial cell dysfunction by modulating miR-204-5p/SIRT1-mediated inflammation and apoptosis. *BioFactors (Oxford, England)*, 46(5), 803–812. <https://doi.org/10.1002/biof.1660>
115. Staszkievicz, R., Gralewski, M., Gładysz, D., Bryś, K., Garczarek, M., Gadzieliński, M., Marcol, W., Sobański, D., & Grabarek, B. O. (2023). Evaluation of the concentration of

- growth associated protein-43 and glial cell-derived neurotrophic factor in degenerated intervertebral discs of the lumbosacral region of the spine. *Molecular Pain*, 19, 17448069231158287. <https://doi.org/10.1177/17448069231158287>
116. Yamada, J., Akeda, K., Sano, T., Iwasaki, T., Takegami, N., & Sudo, A. (2020). Expression of Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor in the Human Intervertebral Disc. *Spine*, 45(13), E768–E775. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003418>

F. Omówienie pozostałych osiągnięć badawczych [numeracja w załączniku nr 2 -Wykaz osiągnięć]

Oprócz cyklu publikacji stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje **18 prac** opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, których łączny **współczynnik oddziaływania IF wynosi 51.40**, a łączna wartość punktowa według kryteriów **punktacji MNiSW/MEiN wynosi 1879**. Szczegółowy wykaz opublikowanych prac naukowych wraz z analizą bibliometryczną dorobku naukowego sporządzoną przez Bibliotekę Uniwersytetu Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie zawiera załącznik nr 6.

I.4.1. ROZPRAWA DOKTORSKA „pt. „Ocena leczenia operacyjnego pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową w odcinku lędźwiowym kręgosłupa”

Celem mojej rozprawy doktorskiej była ocena i porównanie skuteczności leczenia operacyjnego oraz zachowawczego pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka lędźwiowego kręgosłupa, ze szczególnym uwzględnieniem hemilaminektomii jako techniki chirurgicznej o ograniczonej inwazyjności.

Badanie objęło łącznie 120 pacjentów (60 kobiet i 60 mężczyzn, średni wiek 62 lata), hospitalizowanych w Oddziale Neurochirurgii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kaliszu w latach 2003–2010. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupę badaną (operowaną) oraz grupę porównawczą (leczoną zachowawczo). W grupie operowanej wykonano jednostronną hemilaminektomię z usunięciem przerośniętych więzadeł żółtych i elementów stawów międzykręgowych, bez naruszania stabilności kręgosłupa. Natomiast pacjenci z grupy porównawczej byli poddani intensywnemu leczeniu fizjoterapeutycznemu, obejmującemu ćwiczenia wzmacniające, techniki manualne i zabiegi fizykoterapeutyczne.

Skuteczność obu strategii terapeutycznych oceniano w dwóch punktach czasowych: we wczesnym okresie (ok. 1 miesiąc) oraz w odległej obserwacji (ok. 6 miesięcy po zakończeniu terapii). Ocena opierała się na analizie danych klinicznych, pomiarze nasilenia

bólu w skali VAS, dystansu chromania neurogennego, wymiaru A-P kanału kręgowego w badaniach obrazowych (TK i MRI), a także wynikach autorskich kwestionariuszy dotyczących jakości życia, satysfakcji z leczenia i zdolności do pracy.

Wyniki wykazały, że pacjenci poddani hemilaminektomii osiągnęli istotną statystycznie poprawę we wszystkich ocenianych parametrach: znaczne zmniejszenie bólu (średni spadek VAS o kilka punktów), zwiększenie dystansu chromania, poszerzenie światła kanału kręgowego oraz poprawę funkcjonowania w codziennym życiu. W odróżnieniu od tego, pacjenci leczeni zachowawczo również odnotowali poprawę, lecz w mniejszym zakresie, a u znacznej części z nich konieczne było w późniejszym czasie leczenie chirurgiczne.

Jednoznacznie wykazałem, że leczenie operacyjne w postaci hemilaminektomii jest metodą skuteczną, bezpieczną i funkcjonalnie korzystną dla pacjentów ze stenozą lędźwiową, pozwalającą na uzyskanie lepszych wyników klinicznych niż terapia zachowawcza.

Konkluzja:

Jednostronne odbarczenie kanału kręgowego umożliwia efektywne uwolnienie struktur nerwowych przy jednoczesnym zachowaniu stabilności kręgosłupa, co ma szczególne znaczenie w kontekście minimalizacji ryzyka pooperacyjnych powikłań biomechanicznych.

INNOWACJE W LECZENIU CHIRURGICZNYM SCHORZEŃ OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO I KRĘGOSŁUPA

Zakres poniższych badań obejmuje zastosowanie nowoczesnych, małoinwazyjnych technik chirurgicznych w leczeniu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego oraz kręgosłupa szyjnego. Oceniono zarówno funkcjonalne efekty dynamicznych implantów kręgosłupa szyjnego, jak i bezpieczeństwo oraz skuteczność dostępu endoskopowego przez nos w operacjach w obrębie podstawy czaszki. Prace te koncentrują się na optymalizacji technik operacyjnych oraz ograniczeniu liczby powikłań i czasu rekonwalescencji, co jest szczególnie istotne u pacjentów z chorobami zwyrodnieniowymi oraz guzami wewnątrzczaszkowymi zlokalizowanymi w trudno dostępnych rejonach.

Badanie opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora [I.4.2] miało na celu porównanie biomechanicznych rezultatów zastosowania dynamicznej protezy dysku szyjnego Almas® z klasyczną klatką międzytrzonową Diva®. Zastosowanie elektrogoniometrii tensometrycznej pozwoliło na obiektywną ocenę ruchomości operowanego odcinka. Wyniki wykazały, że implantacja dysku Almas® umożliwia niemal pełne zachowanie fizjologicznego

zakresu ruchów kręgosłupa szyjnego, co może ograniczać rozwój wtórnych zmian zwyrodnieniowych w segmentach sąsiednich.

Z kolei po uzyskaniu stopnia doktora [I.4.3.] zrealizowano badanie dotyczące zastosowania endoskopowego dostępu przeznosowego w leczeniu oponiaka guzka siodła tureckiego. Przeprowadzony zabieg pozwolił na całkowite usunięcie zmiany, z natychmiastową poprawą kliniczną i minimalnymi dolegliwościami pooperacyjnymi. Technika ta, mimo wymagającego dostępu anatomicznego i konieczności dużego doświadczenia operatora, zapewnia korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z klasycznymi dojściami przezczaszkowymi.

Obie prace wskazują na istotny postęp w chirurgii neuroortopedycznej i neurochirurgii czaszkowo-podstawnej. Wprowadzenie innowacyjnych technik – zarówno dynamicznej stabilizacji kręgosłupa, jak i endoskopii przeznosowej – pozwala na poprawę wyników funkcjonalnych i jakości życia pacjentów. Jednocześnie podkreślają one znaczenie personalizacji leczenia oraz potrzebę specjalistycznego doświadczenia w nowoczesnych technikach operacyjnych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

I.4.2. Sobański D., Szulc P., Bartkowiak P., Matusiak M., Kolasa P. Porównanie parametrów funkcjonalnych odcinka szyjnego kręgosłupa u pacjentów po zabiegu wykonywanym przy użyciu dysku dynamicznego almas® i klatki szyjnej diva. Kwart Ortop. 2013; (1): 94-106.

IF: - ; Punktacja MNiSW/MEiN: 2

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego, opracowaniu bazy danych, korespondencji z redakcją czasopisma, główny badacz.

Konkluzja:

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie dynamicznej protezy dysku szyjnego Almas® umożliwia skuteczniejsze zachowanie fizjologicznej ruchomości operowanego odcinka szyjnego kręgosłupa w porównaniu do tradycyjnej klatki szyjnej Diva®. Uzyskane wyniki parametrów funkcjonalnych po 3 i 6 miesiącach od zabiegu wskazują, że pacjenci leczeni przy użyciu dysku dynamicznego osiągają wartości zbliżone do normatywnych we wszystkich płaszczyznach ruchu, co może sprzyjać redukcji ryzyka wtórnych zmian zwyrodnieniowych w segmentach sąsiednich. Natomiast zastosowanie klatki szyjnej wiąże się z istotnym

ograniczeniem zakresu ruchu, nawet po półrocznym okresie rekonwalescencji. Wyniki te wskazują na przewagę biomechaniczną implantów dynamicznych w leczeniu dyskopatii szyjnej i uzasadniają ich stosowanie w odpowiednio dobranych przypadkach klinicznych.

Po uzyskaniu stopnia doktora

I.4.3. Kozok-Paździor M., Dobosz P., Sobolewska A., **Sobański D.** Endoskopowa przeznosowa resekcja oponiaka guzka siodła tureckiego. Pol Prz Otolaryngol. 2019; 8(4): 24-29. DOI:10.5604/01.3001.0013.5077.

IF: - ; Punktacja MNiSW/MEiN: 20

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na kwalifikacji pacjentki do zabiegu operacyjnego i jego wykonaniu.

Konkluzja:

Dzięki zastosowaniu małoinwazyjnej metody endoskopowej przez nos, możliwe było całkowite usunięcie guza. U pacjentki uzyskano niemal całkowite ustąpienie dolegliwości, a poprawa ostrości wzroku nastąpiła bezpośrednio po zabiegu. Umiarkowany dyskomfort związany z dojściem przez nos, w tym z pobraniem płata śluzówkowo-ochrząstkowego przegrody nosa, ustąpił po kilku tygodniach. Endoskopowe operacje przeznosowe umożliwiają dostęp do podstawy czaszki przy mniejszym ryzyku powikłań oraz krótszym czasie rekonwalescencji w porównaniu z tradycyjnymi dojściami przezczaszkowymi. Wymagają jednak dużego doświadczenia w endoskopowej neurochirurgii.

OCENA KLINICZNA, CHIRURGICZNA I MOLEKULARNA PACJENTÓW ZE STENOZĄ KANAŁU KRĘGOWEGO W ODCINKU LĘDŹWIOWO-KRZYŻOWYM (PRACE NIE WŁĄCZONE DO GŁÓWNEGO CYKLU)

Zaprezentowane w tym cyklu publikacje koncentrują się na ocenie skuteczności techniki hemilaminektomii, jak i analizy stężeń wybranych pierwiastków oraz neurotrofin w więzadle żółtym – strukturze, która odgrywa istotną rolę w rozwoju stenozy kanału kręgowego. Badania miały charakter interdyscyplinarny i pozwoliły objąć cały proces – od kwalifikacji neurochirurgicznej i oceny klinicznej, przez diagnostykę obrazową (MRI), aż po analizę biochemiczną i molekularną tkanek uzyskanych podczas zabiegów [I.4.5-I.4.6.]. Dzięki temu udało się powiązać zmiany zachodzące lokalnie w więzadle żółtym z objawami klinicznymi oraz czynnikami związanymi ze stylem życia pacjentów – takimi jak BMI, cukrzyca, palenie

papierosów czy spożywanie alkoholu. Wyniki jednoznacznie pokazują, że takie czynniki jak neurturyna (NRTN) czy stężenia Mg, Zn, Ca i P mogą mieć znaczenie nie tylko diagnostyczne, ale również terapeutyczne – jako biomarkery lub potencjalne cele leczenia.

Badania te wnoszą ważny wkład w zrozumienie mechanizmów molekularnych stojących za postępem stenozy zwyrodnieniowej i otwierają drogę do bardziej spersonalizowanego podejścia w leczeniu tej choroby.

Szczególne znaczenie ma tu publikacja oznaczona numerem **I.4.14**, która została opublikowana jako moja **rozprawa doktorska** i stanowiła istotny etap w rozwoju mojej kariery naukowej – pokazując, jak ważne jest łączenie podejścia klinicznego, chirurgicznego i molekularnego w badaniach nad chorobami zwyrodnieniowymi kręgosłupa.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

I.4.4. Sobański D., Strohm W., Kolasa P. Ocena leczenia operacyjnego pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową w odcinku lędźwiowym metodą hemilaminektomii. Aktualn Neurol. 2014; 14(1): 70–74. DOI: 10.15557/AN.2014.0008

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, opracowaniu bazy danych, przygotowaniu publikacji, korespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku, główny badacz.

Konkluzja:

Leczenie operacyjne z wykorzystaniem hemilaminektomii okazało się skuteczniejsze od leczenia zachowawczego u pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Metoda ta pozwala na istotne zwiększenie wymiaru A-P kanału kręgowego, zmniejszenie objawów chromania neurogennego i poprawę satysfakcji pacjentów, przy zachowaniu niskiego ryzyka okołoperacyjnego. Hemilaminektomia stanowi więc efektywną i mniej inwazyjną alternatywę wobec klasycznej laminektomii, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Po uzyskaniu stopnia doktora

I.4.5. Strojny D., Sobański D., Wojdyła R., Skóra K., Hoczela M., Wyczarska-Dziki K., Miller M., Masternak M., Staszkiwicz R., Wieczorek J., Wieczorek-Olcha W., Waltoś-Tutak B., Gogol P., Grabarek B.O. Changes in the Concentration Profile of Selected Micro- and Macro-Elements in the Yellow Ligament Obtained from Patients with Degenerative Stenosis of the

Lumbo-Sacral Spine. *J Clin Med*. 2025;14(4):1252. doi: 10.3390/jcm14041252. PMID: 40004784; PMCID: PMC11857044.

IF: 2.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI, uczestniczeniu w części biochemiczno-molekularnej polegającej na wyznaczeniu stężenia mikro- i makroelementów w więzadłach żółtych, interpretacji wyników części biochemiczno-molekularnej i klinicznej, współkorespondencji z redakcją czasopisma, akceptacji pracy do druku.

Konkluzja:

Badanie wykazało istotnie podwyższone stężenia Mg, Ca i P oraz obniżone stężenie Zn w więzadle żółtym pacjentów z degeneracyjną stenozą lędźwiowo-krzyżową, w porównaniu do grupy kontrolnej. Brak istotnych różnic dla Na, K, Mn i Fe wskazuje na selektywne zmiany mineralne. Ponadto, spadek poziomu Zn korelował z nasileniem bólu, a wyższe BMI i płeć wpływały na modyfikację profilu stężeń pierwiastków. Zmiany stężenia Mg, Ca, P i Zn mogą więc pełnić rolę potencjalnych biomarkerów patogenezy stenozy oraz celów terapeutycznych.

I.4.6. Sobańska M., Sobański D., Staszewicz R., Gogol P., Strojny D., Pawłaszek T., Dammermann W., Grabarek B.O. Modulation of Neurturin Expression by Lumbosacral Spinal Stenosis, Lifestyle Factors, and Glycemic Dysregulation. *Biomedicines*. 2025;13(5):1102. doi: 10.3390/biomedicines13051102. PMID: 40426929; PMCID: PMC12109087.

IF: 3.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy i przygotowaniu publikacji.

Konkluzja:

Badanie wykazało istotne podwyższenie ekspresji neurturyny (NRTN) na poziomie mRNA i białka w więzadle żółtym u pacjentów ze stenozą lędźwiowo-krzyżową (L/S), w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenie NRTN silnie korelowało z nasileniem bólu według skali VAS, a wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że o jego poziomie niezależnie decyduje BMI i obecność cukrzycy, a także, choć słabiej, spożycie alkoholu. Wyniki te wskazują, że NRTN może pełnić rolę zarówno biomarkera stopnia degeneracji więzadła, jak i potencjalnego celu terapeutycznego.

MOLEKULARNA I BIOCHEMICZNA CHARAKTERYSTYKA CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ KRAŻKA MIĘDZYKRĘGOWEGO ODCINKA ŁĘDŹWIOWO-KRZYŻOWEGO KRĘGOSŁUPA

Ważnym elementem mojej działalności naukowej jest także charakterystyka zmian molekularnych w indukcji i progresji choroby zwyrodnieniowej krążka międzykręgowego odcinka L/S kręgosłupa. Materiał biologiczny – krążek międzykręgowy uzyskano od 113 pacjentów poddanych zabiegowi mikrodiscektomii (grupa badana) oraz z tkanek pobranych pośmiertnie od osób, u których histopatologicznie wykluczono zwyrodnienie krążków międzykręgowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego (grupa kontrolna). Klasyfikację próbek jako niezdegenerowanych potwierdzono na podstawie barwienia hematoksyliną i eozyną oraz oceny według skali Thompsona [I.4.8-I.4.11]. Z kolei, w przypadku, gdy materiałem była surowica, grupę kontrolną stanowili honorowi dawcy krwi [I.4.7].

Przedstawione w niniejszym cyklu publikacje umożliwiają pogłębienie wiedzy na temat molekularnych mechanizmów patologii krążków międzykręgowych, co stanowi kluczowy etap w kierunku rozwoju nowoczesnych terapii celowanych, mających na celu przywrócenie fizjologicznego wzorca ekspresji czynników neurotroficznych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora

I.4.7. Staszekiewicz R., Sobański D., Ulasavets U., Wieczorek J., Golec E., Marcol W., Grabarek B.O. Evaluation of the concentration of selected elements in serum patients with intervertebral disc degeneration. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;77:127145. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127145. PMID: 36921371.

IF: 3.6 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu publikacji.

Konkluzja:

Analiza wykazała, że oznaczanie stężeń Cu, Zn i Mg w surowicy może mieć potencjalną wartość diagnostyczną w wykrywaniu wczesnych stadiów choroby zwyrodnieniowej krążków międzykręgowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego. Zmiany stężeń tych pierwiastków mogą pełnić rolę nieinwazyjnych biomarkerów, wyprzedzających objawy kliniczne i zmiany radiologiczne. Dodatkowo, monitorowanie poziomów Cu, Mg i Ca może wspierać ocenę

postępu choroby, ze względu na ich korelację z zaawansowaniem zwyrodnienia. Nie potwierdzono natomiast diagnostycznej roli Fe i Pb, co częściowo wynika z ograniczeń badania oraz niskiej dostępności rutynowych oznaczeń Pb. Ocena wybranych pierwiastków śladowych stanowi obiecujące narzędzie wczesnej diagnostyki i monitorowania stenozy zwyrodnieniowej, wymagające dalszej weryfikacji w większych i zróżnicowanych populacjach pacjentów.

I.4.8. Staszkievicz R., Gralewski M., Gładysz D., Bryś K., Garczarek M., Gadzieliński M., Marcol W., **Sobański D.**, Grabarek B.O. Evaluation of the concentration of growth associated protein-43 and glial cell-derived neurotrophic factor in degenerated intervertebral discs of the lumbosacral region of the spine. *Mol Pain.* 2023;19:17448069231158287. doi: 10.1177/17448069231158287. PMID: 36733259; PMCID: PMC10071099.

IF: 2.8 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, opracowaniu wniosków, kwalifikacji neurochirurgicznej pacjentów do zabiegu zgodnie z aktualnymi kryteriami, interpretacji wyników MRI wg. skali Pfirrmann'a, zebraniu informacji dotyczących nasilenia bólu w skali VAS, pobraniu materiału – krążka międzykręgowego od pacjentów grupy badanej.

Konkluzja:

Wyniki badania wskazują, że GAP-43 i GDNF odgrywają istotną rolę w degeneracji krążków międzykręgowych oraz w rozwoju i progresji bólu dyskowego. Po raz pierwszy wykazano istotne podwyższenie ich stężeń w porównaniu do próbek kontrolnych. Sugeruje to, że oba białka mogą pełnić rolę markerów stopnia zwyrodnienia oraz stanowić potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu bólu dyskowego.

I.4.9 Staszkievicz R., Gładysz D., **Sobański D.**, Bolechała F., Golec E., Dammermann W., Grabarek B.O. The Impacts of Intervertebral Disc Degeneration of the Spine, Alcohol Consumption, Smoking Tobacco Products, and Glycemic Disorders on the Expression Profiles of Neurotrophins-3 and -4. *Biomedicines.* 2024;12(2):427. doi: 10.3390/biomedicines12020427. PMID: 38398029; PMCID: PMC10886622.

IF: 3.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na analizie piśmiennictwie i przygotowaniu publikacji.

Konkluzja:

Niniejsze badanie dostarcza nowych danych na temat roli neurotrofin NT-3 i NT-4/5 w degeneracji krążków międzykręgowych oraz w bólu dyskogennym. Innowacyjność pracy polega na kompleksowej analizie ekspresji tych neurotrofin na poziomie mRNA i białek w próbkach od pacjentów z różnym stopniem zwyrodnienia, co pozwoliło zidentyfikować charakterystyczne wzorce dla zaawansowanych stadiów choroby. Dodatkowo jako jedno z pierwszych, uwzględnia wpływ czynników metabolicznych i stylu życia (BMI, cukrzyca, palenie, alkohol) na poziom NT-3 i NT-4/5. Z perspektywy klinicznej neurotrofiny te mogą służyć jako biomarkery monitorowania progresji zwyrodnienia i nasilenia bólu, wspierając diagnostykę i personalizację terapii. Dalsze badania mogą otworzyć drogę do terapii celowanych, zmniejszających objawy i hamujących rozwój choroby, co mogłoby znacząco poprawić jakość życia pacjentów i ograniczyć potrzebę leczenia operacyjnego

I.4.10. Staszkiwicz R., Sobański D., Bryś K., Och W., Garczarek M., Ulasavets U., Stasiowski M., Dammermann W., Strojny D., Grabarek B.O. Effect of Glycemic Disorders and Habits on the Concentration of Selected Neurotrophic Factors in Patients with Lumbosacral Intervertebral Disc Degeneration. *Curr Pharm Biotechnol.* 2024;25(7):908–923. doi: 10.2174/0113892010262904230919073351. PMID: 37888810.

IF: 2.6 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu publikacji i opracowaniu wniosków.

Konkluzja:

Styl życia, czynniki metaboliczne oraz postępująca degeneracja krążków międzykręgowych istotnie wpływają na profil neurotrofin, co wskazuje na ich potencjalną rolę jako biomarkerów zaawansowania choroby oraz celów terapeutycznych w leczeniu bólu dyskogenego. Analiza regresji wieloczynnikowej potwierdziła istotne korelacje między poziomami neurotrofin a BMI, paleniem tytoniu i spożywaniem alkoholu, podkreślając znaczenie stylu życia w modulacji zarówno przebiegu degeneracji, jak i neurotroficznej aktywności organizmu.

I.4.11. Staszkiwicz R., Gładysz D., Sobański D., Bolechała F., Golec E., Sobańska M., Strojny D., Turek A., Grabarek B.O. Assessment of the Concentration of Transforming Growth Factor Beta 1-3 in Degenerated Intervertebral Discs of the Lumbosacral Region of the Spine. *Curr*

Issues Mol Biol. 2024;46(11):12813–12829. doi: 10.3390/cimb46110763. PMID: 39590357; PMCID: PMC11592718.

IF: 3.0 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 70

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przeprowadzeniu badania neurologicznego pacjentów grupy badanej, przeprowadzeniu korelacji pomiędzy zaawansowaniem choroby zwyrodnieniowej krążka międzykręgowego w badaniu obrazowym a stanem klinicznym, pobraniu materiału klinicznego od pacjentów grupy badanej, przygotowaniu publikacji.

Konkluzja:

Badanie potwierdza kluczową rolę szlaku TGF- β w patogenezie choroby zwyrodnieniowej krążków międzykręgowych odcinka lędźwiowego, zwłaszcza we wczesnych i średnich stadiach, gdy jego ekspresja jest najwyższa. Uzyskane wyniki sugerują, że TGF- β może pełnić rolę biomarkera zaawansowania degeneracji oraz stanowić potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu bólu dyskowego.

ANALIZA ZMIAN WZORCA EKSPRESJI WYBRANYCH GENÓW SZLAKÓW SYGNALIZACYJNYCH W GUZACH ASTROCYTARNYCH

Po uzyskaniu stopnia doktora kolejnym kierunkiem prowadzonych przeze mnie badań była panomiczna ocena zmian wzorca ekspresji genów i kodujących je białek wybranych szlaków sygnalizacyjnych w guzach astrocytarnych. Efektem prowadzonych badań są cztery oryginalne publikacje [I.4.12-I.4.15]. W pierwszej publikacji [I.4.132 jako model badawczy wykorzystano model *in vitro* - komercyjnie dostępną linię komórkową U87-MG. Z kolei w trzech kolejnych publikacjach [I.4.13-I.4.15]. opisano zmiany wzorca ekspresji genów wybranych szlaków sygnalizacyjnych w próbkach 65 guzów astrocytarnych, z czego 17 próbek zakwalifikowano do stopnia G2, 12 do stopnia G3 i 36 próbek do stopnia G4 zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją WHO .

Przeprowadzona analiza molekularna obejmowała analizę ekspresji genów wybranych szlaków sygnalizacyjnych z wykorzystaniem techniki mikromacierzy oligonukleotydowych i RT-qPCR. Ponadto oceniono zmiany transkryptomu miRNA oraz wzorzec metylacji wybranych genów. Z kolei do analizy ekspresji wybranych białek wykorzystaliśmy technikę ELISA, Western blot i IHC. W ramach przeprowadzonych analiz oceniono wpływ zmian poziomu ekspresji wybranych białek na przeżywalność całkowitą pacjentów z guzami astrocytarnymi, wykorzystując krzywe przeżycia Kaplan–Meier oraz test log-rank. Uzyskane

wyniki wykazały istotne statystycznie różnice w długości przeżycia w zależności od poziomu ekspresji analizowanych markerów, co podkreśla ich potencjalne znaczenie prognostyczne.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora

I.4.12. Machnik G., Bułdak Ł., Zapletal-Pudełko K., Grabarek B.O., Staszkievicz R., **Sobański D.**, Okopień B. The impact of wound-healing assay, phorbol myristate acetate (PMA) stimulation and siRNA-mediated FURIN gene silencing on endogenous retroviral ERVW-1 expression level in U87-MG astrocytoma cells. *Adv Med Sci.* 2024;69(1):113–124. doi: 10.1016/j.advms.2024.02.007. PMID: 38403160.

IF: 2.6 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na analizie piśmiennictwie i redakcji manuskryptu

Konkluzja:

Oddziaływania mechaniczne wywierane na komórki glejowe mogą wpływać na zmiany w ekspresji genów związanych z ludzkimi endogennymi retrowirusami (HERV). Wykazano, że uszkodzenie komórek astrocytarnych linii U87-MG prowadzi do modyfikacji poziomu ekspresji co najmniej jednego genu należącego do rodziny HERV-W. Ponadto, ponieważ aktywność enzymatyczna furyny odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu i uwalnianiu glikoprotein TM i SU kodowanych przez gen env, regulacja jej ekspresji może stanowić perspektywiczny cel terapeutyczny w leczeniu wybranych chorób o podłożu neurologicznym.

I.4.13. Skóra K., Strojny D., **Sobański D.**, Staszkievicz R., Gogol P., Miller M., Grabarek B.O. Analysis of the Expression Patterns of Tumor Necrosis Factor Alpha Signaling Pathways and Regulatory MicroRNAs in Astrocytic Tumors. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5892. doi: 10.3390/ijms26125892.

IF: 4.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego pacjentów, interpretacji wyników badania MRI, kwalifikacji pacjentów do badania neurochirurgicznego, pobraniu próbek guza, przygotowaniu manuskryptu i jego korekcie.

Konkluzja:

Przeprowadzone badanie dostarcza wielowymiarowego wglądu w molekularne podstawy progresji guzów astrocytarnych, wskazując na istotną rolę komponentów osi $TNF-\alpha/IL-1\beta$ oraz kinaz MAP3K8 i MAP2K7. Uzyskane dane jednoznacznie pokazują, że ekspresja genów $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ i MAP3K8, jak również odpowiadających im białek, istotnie wzrasta wraz ze wzrostem stopnia złośliwości guza. Równocześnie wykazano, że ekspresja tych genów podlega regulacji epigenetycznej – głównie poprzez hipometylację regionów promotorowych – oraz potranskrypcyjnej, z udziałem wybranych mikroRNA, których poziom był istotnie obniżony w guzach G3 i G4. W szczególności, obniżenie poziomu miR-34a-3p oraz członków rodziny miR-30 może prowadzić do deregulacji negatywnej kontroli transkryptów prozapalnych i promujących przeżycie komórkowe. Wyniki analizy przeżycia wskazują, że nadekspresja $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ oraz MAP3K8 jest istotnie skorelowana z krótszym czasem przeżycia całkowitego, co podkreśla ich potencjalne znaczenie jako biomarkerów prognostycznych w glejakach. Zintegrowane podejście obejmujące analizy transkryptomiczne, proteomiczne, epigenetyczne i mikroRNA pozwala lepiej zrozumieć złożoność sieci regulacyjnych obecnych w glejakach. Wyniki te nie tylko wzbogacają naszą wiedzę na temat molekularnych mechanizmów progresji astrocytarnych nowotworów mózgu, ale również wskazują nowe potencjalne cele terapeutyczne, zwłaszcza w kontekście terapii ukierunkowanych na szlak $TNF-\alpha$.

I.4.14. Skóra K., Strojny D., **Sobański D.**, Staszkiwicz R., Bryś K., Gogol P., Bereza K., Masternak M., Grabarek B.O. Multi-omics profiling of TGF- β isoforms and regulatory miRNAs in astrocytic tumors reveals TGF- β -3 as a prognostic biomarker. *Front Oncol.* 2025;15:1592685. doi: 10.3389/fonc.2025.1592685

IF: 3.3 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100]

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego pacjentów, interpretacji wyników badania MRI, kwalifikacji pacjentów do badania neurochirurgicznego, pobraniu próbek guza, przygotowaniu manuskryptu i jego korekcie.

Konkluzja:

W przeprowadzonej analizie wieloomicznej wykazano, że spośród trzech izoform TGF- β to TGF- β 3 odgrywa kluczową rolę w progresji glejaków o wyższych stopniach złośliwości, cechując się istotnie podwyższoną ekspresją i silną korelacją z niekorzystnym rokowaniem. Krzywe przeżycia Kaplan-Meiera jednoznacznie potwierdziły, że wysoki poziom TGF- β 3 wiąże

się ze skróconym czasem przeżycia pacjentów. Ponadto zidentyfikowano specyficzne mikroRNA regulujące ekspresję izoform TGF- β , w tym hsa-miR-2278 i hsa-miR-3196, których poziomy również wykazały istotne powiązania z przeżywalnością – nadekspresja hsa-miR-2278, kierowana przeciwko TGF- β 3, była związana z niekorzystnym rokowaniem, natomiast obniżony poziom hsa-miR-3196, regulującego TGF- β 1, korelował z dłuższym przeżyciem. Uzyskane dane wskazują, że regulacja osi TGF- β 3–miRNA może stanowić nowy kierunek dla strategii terapeutycznych w glejakach, a dalsze badania nad wykorzystaniem celowanych terapii opartych na miRNA mogą przyczynić się do opracowania bardziej skutecznych i spersonalizowanych metod leczenia pacjentów z nowotworami astrocytarnymi.

I.4.15. Staszkiwicz R, Sobański D, Pulka W, Gładysz D, Gadzieliński M, Strojny D, Grabarek BO. Variances in the Expression Profile of Circadian Clock-Related Genes in Astrocytic Brain Tumors. *Cancers (Basel)*. 2024 Jun 26;16(13):2335. doi: 10.3390/cancers16132335. PMID: 39001398; PMCID: PMC11240661.

IF: 4.4 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Wkład w pracę:

Mój wkład w powstanie pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego pacjentów, interpretacji wyników badania MRI, kwalifikacji pacjentów do badania neurochirurgicznego, pobraniu próbek guza, przygotowaniu manuskryptu i jego korekcie.

Konkluzja:

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy wskazują na istotną rolę genów odpowiedzialnych za funkcjonowanie zegara dobowego w rozwoju i progresji nowotworów astrocytarnych, ze szczególnym uwzględnieniem różnic pomiędzy guzami o niskim (G2) i wysokim (G3/G4) stopniu złośliwości. Analiza wykazała, że poziomy ekspresji genów takich jak CLOCK, PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2, PER1, PER2 oraz PER3, a także odpowiadających im białek, różniły się istotnie w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Szczególnie interesujące było zwiększenie ekspresji genu CLOCK oraz jego produktu białkowego w wyżej złośliwych nowotworach, co może sugerować jego zaangażowanie w mechanizmy wspierające progresję nowotworzenia.

Dodatkowo, przeprowadzona analiza metylacji ujawniła obecność zmian epigenetycznych w regionach promotorowych genów PER1–PER3 niezależnie od klasy WHO, co może przyczyniać się do ich obniżonej ekspresji. Ponadto, stwierdzono, że mikroRNA hsa-miR-24-3p odgrywa istotną rolę w negatywnej regulacji ekspresji PER1 i PER2, a jego podwyższony

poziom był skorelowany z niższą ekspresją białek PER w bardziej agresywnych postaciach nowotworu. Badanie to podkreśla również udział innych miRNA – takich jak hsa-miR-106-5p, hsa-miR-20b-5p oraz hsa-miR-30d-3p – w złożonej sieci regulacyjnej kontrolującej rytmiczne geny, których zaburzenia mogą sprzyjać rozwojowi nowotworu. Przedstawione wyniki wskazują na złożoną interakcję pomiędzy czynnikami transkrypcyjnymi, epigenetycznymi i potranskrypcyjnymi, które wspólnie kształtują przebieg choroby nowotworowej mózgu.

RETROSPEKTYWNA ANALIZA WYBRANYCH CHOROÓB ZAKAŹNYCH – SARS-COV-2 I BORRELIA BURGDORFERI NA PODSTAWIE DANYCH LABORATORYJNYCH DUŻYCH POPULACJI

Badania o charakterze epidemiologicznym stanowią istotny element w ocenie częstości występowania zakażeń pierwotnych oraz reinfekcji w populacjach lokalnych. Umożliwiają one również ocenę poziomu wiedzy społeczeństwa na temat czynników ryzyka, skuteczności stosowanych środków prewencji oraz przestrzegania zaleceń zdrowotnych w kontekście przeciwdziałania transmisji patogenów.

Dwie pierwsze publikacje z omawianego cyklu badawczego [I.4.16., I.4.17.] poświęcono analizie zakażeń wirusem SARS-CoV-2, ze szczególnym uwzględnieniem ich rozkładu czasowego oraz częstości występowania reinfekcji. W pierwszym badaniu [I.4.16] obejmującym okres ponad dwóch lat i ponad 385 tysięcy pozytywnych wyników RT-PCR, wykazano istotne różnice sezonowe oraz większą częstość zakażeń wśród kobiet i osób w wieku 30–39 lat. Dane te sugerują, że stosowanie się do zaleceń epidemiologicznych mogło mieć wpływ na tempo rozprzestrzeniania się infekcji i wykrywalność przypadków. Druga analiza [I.4.17] dotyczyła ponownych zakażeń i objęła 8041 pacjentów. Wykazano, że u większości z nich reinfekcja występowała po ponad 310 dniach od pierwszego zakażenia, co może świadczyć o ograniczonym czasie utrzymywania się odporności po przebyciu COVID-19. Zależność ta stawała się statystycznie istotna po upływie około 200 dni od pierwszego epizodu choroby.

Z kolei trzecia publikacja [I.4.18.] dotyczyła tematyki boreliozy i poziomu wiedzy lokalnej społeczności na temat chorób przenoszonych przez kleszcze. Przebadano 704 mieszkańców Jaworzna, z których większość zadeklarowała kontakt z kleszczem. Testy serologiczne ELISA i Western blot wykazały dodatnie lub graniczne poziomy przeciwciał u istotnego odsetka badanych, co potwierdza występowanie boreliozy jako choroby

endemicznej w tym regionie. Wyniki te wskazują na potrzebę intensyfikacji działań edukacyjnych i profilaktycznych w zakresie chorób odkleszczowych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora

I.4.16. Morawiec E., Bednarska-Czerwińska A., Pudełko A., Strychalska A., Broncel M., Sagan D., Madej A., Jasińska-Balwierz A., Staszekiewicz R., **Sobański D.**, Boroń D., Pokusa F., Grabarek B. A Retrospective Population Study of 385,191 Positive Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Tests for SARS-CoV-2 from a Single Laboratory in Katowice, Poland from April 2020 to July 2022. *Med Sci Monit.* 2023;29:e938872. doi: 10.12659/MSM.938872. PMID: 36636983; PMCID: PMC9817382.
IF: 2.2 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków.

Konkluzja:

W prezentowanym opracowaniu dokonano analizy rozkładu czasowego zakażeń wirusem SARS-CoV-2 potwierdzonych laboratoryjnie w okresie od kwietnia 2020 roku do lipca 2022 roku w laboratorium Gyncentrum. W 2020 roku, w ciągu dziewięciu miesięcy, zarejestrowano 88 986 przypadków dodatnich, natomiast w roku 2021 liczba ta wzrosła do 168 439. W ciągu pierwszych siedmiu miesięcy 2022 roku odnotowano 127 766 pozytywnych wyników. Najwięcej zakażeń w 2020 roku wystąpiło w trzecim kwartale (83 094 przypadki), w 2021 roku – w pierwszym, drugim i czwartym kwartale (odpowiednio 58 712, 37 720 oraz 71 753 przypadki), natomiast w 2022 roku największy wzrost zachorowań odnotowano w pierwszym kwartale (127 613 przypadków).

Analiza demograficzna wskazuje, że zakażenia częściej diagnozowano u kobiet niż u mężczyzn, przy czym największy odsetek pozytywnych wyników obserwowano w grupie wiekowej 30–39 lat, a następnie 40–49 lat. Najradsze przypadki zakażeń stwierdzano u osób w wieku 10–19 lat. Łącznie, spośród 1 332 659 przebadanych próbek, 385 191 dało wynik pozytywny, co odpowiada wskaźnikowi wykrywalności wynoszącemu 28,9%. Uzyskane dane mogą świadczyć o stosunkowo wysokim stopniu przestrzegania zaleceń sanitarno-epidemiologicznych przez społeczeństwo w czasie pandemii COVID-19.

I.4.17. Morawiec E., Bednarska-Czerwińska A., Pudełko A., Zmarzły N., Rojczyk E., Madej K., **Sobański D.**, Staszekiewicz R., Ossowski P., Boroń-Kaczmarek A., Zapletal-Pudełko K., Boroń D., Grabarek B.O. Reinfections from SARS-CoV-2: A Retrospective Study from the Gyncentrum Genetic Laboratory in Sosnowiec, Poland, April 2020 to July 2022. *Med Sci Monit.* 2023;29:e939452. doi: 10.12659/MSM.939452. PMID: 36964642; PMCID: PMC10053542.

IF: 2.2 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków.

Konkluzja:

W niniejszym badaniu przeanalizowano przypadki reinfekcji wirusem SARS-CoV-2 zarejestrowane pomiędzy kwietniem 2020 r. a lipcem 2022 r., obejmując łącznie 8041 potwierdzonych ponownych zakażeń, zweryfikowanych metodą RT-PCR. Uzyskane dane wskazują, że większość badanych (n=5505) doświadczyła reinfekcji po upływie ponad 310 dni od pierwotnego zakażenia, a średni czas pomiędzy dwoma epizodami wynosił 354,3 dnia. Analiza statystyczna wykazała istotny wzrost ryzyka reinfekcji wraz z upływem czasu, przy czym zależność ta osiągała istotność statystyczną już po 200 dniach od pierwszego zakażenia ($p < 0,01$). Wyniki sugerują, że ochrona immunologiczna nabyta po przebyciu COVID-19 ma ograniczoną trwałość – jej spadek rozpoczyna się około sześć miesięcy po początkowej infekcji. Co istotne, ryzyko ponownego zakażenia staje się szczególnie wysokie po upływie ponad roku od pierwszego dodatniego wyniku testu na SARS-CoV-2.

I.4.18. Koleżyńska B., Solarz K., Wieczorek W., Sagan D., Boroń D., Staszekiewicz R., **Sobański D.**, Sirek T., Janik A., Łojko P., Grabarek B.O. High Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Antibodies in Jaworzno, Poland: A Retrospective Study Revealing Endemic Lyme Borreliosis. *Med Sci Monit.* 2024;30:e943203. doi: 10.12659/MSM.943203. PMID: 38327041; PMCID: PMC10863337.

IF: 2.1 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków.

Konkluzja:

W ramach retrospektywnej analizy przeprowadzono ocenę wiedzy mieszkańców Jaworzna (Polska) na temat boreliozy z Lyme oraz poziomu swoistych przeciwciał przeciwko Borrelia burgdorferi sensu lato w surowicy. Badaniem objęto 704 osoby, u których od momentu zgłoszonego kontaktu z kleszczem do czasu badania przesiewowego nie upłynęło więcej niż 12 miesięcy. Spośród ankietowanych, 558 osób (79,3%) potwierdziło wcześniejszy kontakt z kleszczem, 84 osoby (11,9%) nie miały takiej pewności, natomiast 62 osoby (8,8%) zaprzeczyły takiemu incydentowi.

Testy serologiczne ELISA wykazały obecność przeciwciał klasy IgG u 183 osób (25,99%), wynik ujemny w tej klasie uzyskano u 440 badanych (62,5%), natomiast 81 przypadków (11,5%) uznano za niejednoznaczne. W odniesieniu do przeciwciał klasy IgM, wyniki pozytywne stwierdzono u 180 osób (25,57%), ujemne u 435 (61,79%), a niejednoznaczne u 89 (12,64%). Dodatkowa weryfikacja za pomocą testu Western blot potwierdziła obecność przeciwciał w 36 przypadkach IgG (13,64%) oraz w 53 przypadkach IgM (19,70%), wśród osób z pozytywnym lub granicznym wynikiem w teście ELISA. Warto zaznaczyć, że wyniki serologiczne uzyskane metodą ELISA rozkładały się w sposób zbliżony pomiędzy wynikami dodatnimi, ujemnymi i niejednoznacznymi, co korespondowało z deklarowanym przez respondentów kontaktem z kleszczem i wynikami testów.

INTERDYSCYPLINARNE BADANIA W NAUKACH BIOMEDYCZNYCH

Współczesne badania biomedyczne coraz częściej opierają się na podejściu interdyscyplinarnym, łączącym klasyczną diagnostykę kliniczną z zaawansowanymi technikami laboratoryjnymi i analizą materiału biologicznego.

Pierwsza z prac [I.4.19.] koncentruje się na analizie skuteczności różnych systemów adhezyjnych stosowanych w leczeniu ortodontycznym. Dzięki dokładnym badaniom in vitro, uwzględniającym czas utrzymywania siły wiązania oraz typy uszkodzeń, autorzy wykazali, że zastosowanie nowoczesnego jednoskładnikowego kleju (GC Ortho Connect) zapewnia najwyższą trwałość wiązania przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa szklivi. Praca ta pokazuje, jak interdyscyplinarne podejście pozwala ocenić realną wartość produktów wykorzystywanych w codziennej praktyce klinicznej.

Druga publikacja [I.4.20.] dotyczy zagadnień z pogranicza nefrologii, patologii i biologii molekularnej. Autorzy dokonali szerokiej analizy przypadków podejrzewanych o C3 glomerulopatię, ukazując znaczenie mikroskopii elektronowej (EM) jako nieodzownego narzędzia diagnostycznego w ocenie zmian kłębuszkowych, których nie można jednoznacznie sklasyfikować na podstawie samej immunofluorescencji. Badanie to pokazuje, jak złożone

mechanizmy immunologiczne i morfologiczne leżące u podstaw rzadkich chorób nerek wymagają integracji wiedzy z wielu obszarów – histopatologii, biologii molekularnej, kliniki i technik obrazowania.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora

I.4.19. Niepolski L., Czekala A., Seget-Dubaniewicz M., Frydrychowicz M., Talarska-Markiewicz P., Kowalska A., Szmelter J., Salwa-Żurawska W., Sirek T., **Sobański D.**, Grabarek B.O., Żurawski J. Diagnostic Problems in C3 Glomerulopathy. *Biomedicines*. 2023;11(4):1101. doi: 10.3390/biomedicines11041101. PMID: 37189718; PMCID: PMC10135645.

IF: 3.9 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 100

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na analizie piśmiennictwa

Konkluzja:

W retrospektywnym badaniu analizowano 332 próbki biopsji nerek od pacjentów podejrzewanych o glomerulopatię typu C3 (C3G), obejmując C3 glomerulonephritis (C3GN), dense deposit disease (DDD) oraz nieokreślone (NC) zmiany. Ostatecznie sklasyfikowano 111 przypadków jako C3GN, 17 jako DDD i 204 jako NC, głównie ze względu na słabo wyrażone zmiany lub intensywne stwardnienia. Wnioski jednoznacznie wskazują, że badanie mikroskopowe elektronowe jest niezbędnym uzupełnieniem diagnostyki C3G, zwłaszcza w przypadkach łagodnych, skrajnie nasilonych lub niejednoznacznych zmian widocznych w immunofluorescencji. Dodanie EM zwiększa precyzję rozróżnienia podtypów C3G, co koreluje z najlepszą optymalizacją diagnozy, leczenia i rokowania.

I.4.20. Prylińska-Czyżewska A., Maciejewska-Szaniec Z., Olszewska A., Polichnowska M., Grabarek B.O., Dudek D., **Sobański D.**, Czajka-Jakubowska A. Comparison of Bond Strength of Orthodontic Brackets Onto the Tooth Enamel of 120 Freshly Extracted Adult Bovine Medial Lower Incisors Using 4 Adhesives: A Resin-Modified Glass Ionomer Adhesive, a Composite Adhesive, a Liquid Composite Adhesive, and a One-Step Light-Cured Adhesive. *Med Sci Monit*. 2022;28:e938867. doi: 10.12659/MSM.938867. PMID: 36540003; PMCID: PMC9791911.

IF: 3.1 ; Punktacja MNiSW/MEiN: 140

Wkład w pracę:

Mój udział w powstanie niniejszej pracy polegał na analizie piśmiennictwa

Konkluzja:

Uzyskane wyniki wykazały, że spośród wszystkich analizowanych materiałów, najwyższą wartość siły ścinającej (SBS) oraz największą stabilność wiązania w czasie zapewniał jednoskładnikowy klej GC Ortho Connect. Niezależnie od zastosowanego systemu adhezyjnego, dominującym typem uszkodzenia były złamania adhezyjno-kohezyjne, bez uszkodzeń szkliwa, co potwierdza bezpieczeństwo stosowania wszystkich badanych systemów. Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że GC Ortho Connect jest najbardziej efektywnym i klinicznie bezpiecznym materiałem do adhezji zamków ortodontycznych do szkliwa.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Podsumowanie dorobku naukowego

Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Analizowane zmienne	Impact Factor	MNiSW/MEiN
Liczba punktów	-	29
Liczba pełnych publikacji	2	
Liczba opisów przypadku	1	

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora (prace nie wchodzące w skład cyklu)

Analizowane zmienne	Impact Factor	MNiSW/MEiN
Liczba punktów	51.4	1850
Liczba pełnych publikacji	16	
Liczba opisów przypadku	0	

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora (publikacje wchodzące w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych)

Analizowane zmienne	Impact Factor	MNiSW/MEiN
Liczba punktów	21	790
Liczba pełnych publikacji	7	
Liczba opisów przypadku	0	

Całość dorobku naukowego

Analizowane zmienne	Impact Factor	MNiSW/MEiN
Liczba punktów	72.4	2669
Liczba pełnych publikacji	25	
Liczba opisów przypadku	1	

Tematyka badawcza z całego okresu działalności naukowo-badawczej

Temat badawczy	Impact Factor
Zintegrowana ocena biomarkerów molekularnych, parametrów biochemicznych oraz jakości życia w diagnostyce i leczeniu lędźwiowo-krzyżowej stenozy kanału kręgowego z uwzględnieniem modyfikowalnych czynników ryzyka	21
Innowacje w leczeniu chirurgicznym schorzeń ośrodkowego układu nerwowego i kręgosłupa	-
Ocena kliniczna, chirurgiczna i molekularna pacjentów ze stenozą kanału kręgowego w odcinku lędźwiowo-krzyżowym (prace nie włączone do głównego cyklu)	6.80
Molekularna i biochemiczna charakterystyka choroby zwyrodnieniowej krążka międzykręgowego odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa.	15.90
Analiza zmian wzorca ekspresji wybranych szlaków sygnalizacyjnych w guzach astrocytarnych .	15.20
Retrospektywna analiza wybranych chorób zakaźnych na podstawie danych laboratoryjnych dużych populacji – SARS-CoV-2 i Borrelia burgdorferi	6.50
Interdyscyplinarne badania w naukach biomedycznych	7.00

5.2. Współpraca z jednostkami innych uczelni, instytucji naukowych

Przed uzyskaniem stopnia doktora

W ramach prowadzonych badań przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych współpracowałem z ośrodkami krajowymi w ramach prowadzonych badań. Współpraca naukowa została udokumentowana powstaniem publikacji (numeracja zgodna z przedstawioną w punkcie „Informacja o aktywności naukowej albo artystycznej” dokumentu „Wykaz osiągnięć”):

- Oddział Neurochirurgii 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Krakowie [I.4.2.; I.4.4.]
- Społeczna Akademia Nauk w Łodzi [I.4.2.; I.4.4.]
- Katedra Anatomii Funkcjonalnej Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu [I.4.2.]
- Oddział Neurochirurgii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Łodzi [I.4.4.]

- Kliniczny Oddział Otolaryngologiczny, Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie [I.4.3.]

Po uzyskaniu stopnia doktora

W ramach prowadzonych badań po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych współpracowałem z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi w ramach prowadzonych badań. Współpraca naukowa została udokumentowana powstaniem publikacji (numeracja zgodna z przedstawioną w punkcie „Informacja o aktywności naukowej albo artystycznej” dokumentu „Wykaz osiągnięć”):

Ośrodki krajowe:

1. Katedra Histologii, Cytologii i Embriologii, Akademia Śląska, Katowice, Polska [I.2.1.; I.2.2.; I.4.7.; I.4.8.; I.4.16; I.4.17.; I.4.19; I.4.20]
2. Oddział Neurochirurgii, Szpital św. Rafała w Krakowie, Kraków, Polska [I.2.1.; I.2.2.; I.2.3.; I.2.4.; I.2.5; I.2.6.; I.2.7.; I.4.5.; I.4.6.; I.4.7; I.4.8.; I.4.9.; I.4.10.; I.4.11.; I.4.12.; I.4.13.; I.4.14.; I.4.15.; I.4.16.; I.4.17.; I.4.18.; I.4.19.; I.4.20]
3. Oddział Neurochirurgii, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Krakowie, Kraków, Polska [I.2.1.; I.2.2.; I.2.3.; I.2.4.; I.2.5.; I.2.6.; I.2.7.; I.4.5.; I.4.6.; I.4.7.; I.4.8.; I.4.9. ; I.4.10.; I.4.11.; I.4.12.; I.4.13.; I.4.14.; I.4.15.; I.4.16.; I.4.18]
4. Oddział Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków, Polska. [I.2.1.]
5. Katedra Neurochirurgii, Wydział Medyczny i Nauk o Zdrowiu, Akademia Krakowska im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Kraków, Polska [I.2.2.; I.2.4.; I.4.7.; I.4.10]
6. Katedra Neurochirurgii, Wydział Lekarski w Zabrze, Akademia Śląska, Katowice, Polska [I.2.2.; I.2.3.; I.2.4.; I.2.5.; I.2.6.; I.2.7.; I.4.5.; I.4.6.; ; I.4.10. I.4.11.; I.4.12.; I.4.13.; I.4.14.; I.4.15.; I.4.16.; I.4.18]
7. Wydział Medyczny i Nauk o Zdrowiu, Akademia Krakowska im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Kraków [I.2.7.; I.4.14.]
8. Collegium Medicum, Akademia WSB w Dąbrowie Górniczej [I.2.3.; I.2.4.; I.2.5.; I.2.6.; I.2.7.; I.4.5.; I.4.9.; I.4.10.; I.4.11.; I.4.12.; I.4.13.; I.4.14; I.4.18]
9. Laboratorium Biologii Molekularnej i Wirusologii, Gyncentrum, Katowice [I.2.3.; I.4.13.; I.4.16.; I.4.17.; I.4.18]
10. Szpital Powiatowy w Zawierciu [I.2.4.; I.4.11.; I.4.16.; I.4.17]

11. Instytut Opieki Zdrowotnej, Krajowa Akademia Nauk Stosowanych w Przemysłu, Przemysł, Polska; Zakład Nauk Medycznych [I.2.4.; I.2.5.; I.2.6.; I.2.7.; I.4.5.; I.4.6.; I.4.10.; I.4.11.; I.4.13.; I.4.14.; I.4.15.]
12. Specjalistyczny Szpital Nowych Technik Medycznych Świętej Rodziny w Rudnej Małej, Rzeszów [I.2.4.; I.2.5.; I.2.6.; I.2.7.; I.4.5.L I.4.6.; I.4.11.; I.4.13.; I.4.14.; I.4.15.]
13. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Matki Bożej Nieustającej Pomocy w Wołominie, 05-200 Wołomin [I.2.7.; I.4.6.; I.4.13.; I.4.14.]
14. Oddział Chirurgii Urazowej i Ortopedycznej, Szpital Matki Bożej Nieustającej Pomocy w Wołominie, 05-200 Wołomin [I.2.7.; I.4.6.; I.4.13.; I.4.14.]
15. Poradnia Leczenia Bólu, Szpital Matki Bożej Nieustającej Pomocy w Wołominie, 05-200 Wołomin [I.2.7.; I.4.6.; I.4.13.; I.4.14.]
16. Pododdział Rehabilitacji Ogólnej, Małopolski Szpital Chorób Płuc i Rehabilitacji im. Edmunda Wojtyły, 32-310 Jaroszewiec [I.2.7.]
17. Katedra Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 41-808 Zabrze [I.2.7.]
18. Katedra Kardiologii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, 30-668 Kraków, Polska [I.4.5.]
19. Oddział Rehabilitacji Neurologicznej, Szpital Powiatowy im. Świętego Ojca Pio w Sędziszowie Małopolskim, 39-120 Sędziszów Małopolski, Polska [I.4.5.]
20. Wydział Pielęgniarstwa, Kolegium Medyczne, Uniwersytet Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie, 35-225 Rzeszów, Polska [I.4.5.]
21. Oddział Neurologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Rzeszowie, 35-111 Rzeszów, Polska [I.4.5.; I.4.13]
22. Śląskie Centrum Rehabilitacji i Terapii Manualnej ReVita w Mysłowicach, 41-412 Mysłowice, Polska [I.4.5.]
23. Katedra Chemii Rolnej i Środowiskowej, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, 31-120 Kraków, Polska [I.4.7.]
24. Oddział Chirurgii Urazowej i Ortopedycznej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny, Kraków, Polska [I.4.7.]
25. Zakład Rehabilitacji w Ortopedii, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie, Polska [I.4.7.; I.4.11.]
26. Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 40-752 Katowice, Polska [I.4.7.; I.4.8.]

27. Oddział Neurochirurgii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 2 w Jastrzębiu-Zdroju, 44-300 Jastrzębie-Zdrój, Polska [I.4.7.; I.4.8.]
28. Katedra Medycyny Sądowej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, 31-531 Kraków, Polska [I.4.9.; I.4.11.]
29. Zakład Rehabilitacji w Ortopedii, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha, 31-571 Kraków, Polska [I.4.9.]
30. Katedra i Zakład Medycyny Ratunkowej, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, 40-555 Katowice, Polska [I.4.10.]
31. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 5 Wojewódzki Szpital św. Barbary, 41-200 Sosnowiec, Polska [I.4.10.]
32. Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 41-200 Sosnowiec, Polska [I.4.11]
33. Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska [I.4.12.]
34. Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska [I.4.12.]
35. Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska [I.4.14]
36. Zakład Brachyterapii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska [I.4.14]
37. Śląskie Centrum Rehabilitacji i Terapii Manualnej Revita w Mysłowicach, Mysłowice, Polska [I.4.14]
38. Oddział Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Chirurgii Kręgosłupa, Szpital Wojewódzki w Elblągu, 82-300 Elbląg, Polska [I.4.15.]
39. Katedra Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych Akademia Śląska, Katowice, Polska [I.4.16; I.4.17]
40. Wydział Ekonomii i Pedagogiki, Wyższa Szkoła Zarządzania i Administracji w Opolu, Opole, Polska [I.4.16]
41. Katedra Mikrobiologii, Wydział Nauk Medycznych , Akademia Śląska w Katowicach, Zabrze, Polska [I.4.16; I.4.17.; I.4.18]
42. American Medical Clinic, Katowice, Polska [I.4.17]
43. Katedra Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Lekarski, Akademia Śląska w Katowicach, Zabrze, Polska [I.4.17]

44. Katedra Chorób Zakaźnych, Wydział Lekarski, Akademia Śląska w Katowicach, Zabrze, Polska [I.4.17]
45. Katedra Chirurgii .; Plastycznej, Wydział Lekarski, Akademia Śląska w Katowicach, Zabrze, Polska [I.4.17.; I.4.19]
46. Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Lekarski, Akademia Śląska w Katowicach, Zabrze, Polska [I.4.17]
47. Katedra Ginekologii i Położnictwa, TOMMED Specjaliści od Zdrowia, Katowice, Polska [I.4.17]
48. Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Sosnowcu, Sosnowiec, Polska [I.4.18]
49. Katedra Parazytologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Sosnowiec, Polska [I.4.18]
50. Uniwersytet Medyczny im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska [I.4.18]
51. Katedra Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-567 Poznań, Polska [I.4.19]
52. Katedra Patologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-567 Poznań, Polska [I.4.19]
53. Katedra Immunologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-567 Poznań, Polska [I.4.19]
54. Katedra Immunobiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-567 Poznań, Polska [I.4.19]
55. Katedra Ortodoncji i Zaburzeń Czynnościowych Narządu Żucia, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska [I.4.20]
56. Podyplomowa Szkoła Metodologii Badań Naukowych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska [I.4.20]

Ośrodki zagraniczne:

1. Center of Internal Medicine II, University Hospital Brandenburg, 03048 Brandenburg, Germany [I.2.7.; I.4.6.; I.4.9.; I.4.10]
2. Faculty of Health Sciences Brandenburg, Brandenburg Medical School Theodor Fontane, 16816 Neuruppin, Germany [I.2.7.; I.4.6.; I.4.9.; I.4.10]

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Osiągnięcia dydaktyczne

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- **2004–2005** – prowadzenie ćwiczeń i seminariów z ginekologii dla studentów anglojęzycznych kierunku lekarskiego podczas stażu podyplomowego, **Wydział Lekarski, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie**.
- **2006–2011** – prowadzenie zajęć praktycznych z zakresu rehabilitacji dla studentów kierunku fizjoterapia, **Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu**.

Po uzyskaniu stopnia doktora

- **2020 – obecnie** – Kierownik specjalizacji w dziedzinie neurochirurgii dwóch lekarzy rezydentów – nadzór merytoryczny, planowanie i monitorowanie przebiegu specjalizacji zgodnie z programem CMKP, prowadzenie szkoleń wewnętrznych oraz ocena postępów edukacyjnych.
- **2021–2023** – Adiunkt w Katedrze i Klinice Neurochirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie – prowadzenie ćwiczeń i seminariów z neurochirurgii dla kierunku lekarskiego oraz fizjoterapii.
- **Od 2022** – Adiunkt w Katedrze i Klinice Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych im. Zbigniewa Religi w Zabrze, Akademia Śląska – prowadzenie zajęć dydaktycznych z przedmiotu neurochirurgia dla studentów kierunku lekarskiego.
- **Od 2023** – Adiunkt w Katedrze Histologii, Cytofizjologii i Embriologii Człowieka, Collegium Medicum, Akademia WSB w Dąbrowie Górniczej – prowadzenie ćwiczeń z embriologii dla studentów kierunku lekarskiego.

Podnoszenie kompetencji dydaktycznych

W celu doskonalenia swojego warsztatu nauczyciela akademickiego oraz dostosowania metod nauczania do współczesnych wyzwań edukacyjnych, systematycznie uczestniczę w specjalistycznych kursach i szkoleniach z zakresu dydaktyki, ze szczególnym uwzględnieniem nowoczesnych technologii kształcenia, oceny jakości edukacji oraz metodyki nauczania zdalnego. Do najważniejszych form doskonalenia zawodowego należą:

- **Szkolenie „Zdalne konsultacje Microsoft Teams”**, zorganizowane przez firmę **Asseco Poland S.A.**
 Udział w szkoleniu umożliwił mi efektywne wdrożenie nowoczesnych narzędzi komunikacji i prowadzenia zajęć online z wykorzystaniem platformy Microsoft Teams. Dzięki temu zyskałem kompetencje pozwalające na sprawne organizowanie zdalnych konsultacji oraz interaktywnych zajęć dydaktycznych z wykorzystaniem funkcji udostępniania materiałów, czatu, ankiet i pracy w grupach.
- **Szkolenie „Zdalna ocena programowa jakości kształcenia: zasady, kryteria, wyzwania, dobre praktyki”**, zrealizowane przez **Fundację Rozwoju Edukacji i Szkolnictwa Wyższego** pod patronatem naukowym **prof. ucz. dr hab. Michała Kaczmarczyka**
 Uczestnictwo w szkoleniu umożliwiło mi pogłębienie wiedzy z zakresu ewaluacji programów studiów oraz jakości procesu dydaktycznego w środowisku akademickim. Szkolenie obejmowało m.in. zagadnienia dotyczące systemów zapewniania jakości, kryteriów oceny efektów uczenia się oraz dobrych praktyk stosowanych w szkołach wyższych w Polsce i za granicą.
- **Szkolenie „Metodyk kształcenia na odległość”**, zorganizowane przez **Niepubliczny Ośrodek Kształcenia Nauczycieli**
 Kurs ten pozwolił mi rozwinąć umiejętności w zakresie projektowania i realizacji dydaktyki w formule e-learningowej oraz blended learning. W ramach szkolenia omówiono m.in. strategie angażowania studentów, metody oceniania w środowisku cyfrowym, zasady tworzenia treści multimedialnych oraz aspekty prawne związane z prowadzeniem kształcenia na odległość.

Pełnienie funkcji promotora pomocniczego

Pełniłem funkcję **promotora pomocniczego** w dwóch postępowaniach o nadanie stopnia doktora w dziedzinie **nauk medycznych i nauk o zdrowiu**, w dyscyplinie **nauki medyczne**, prowadzonych w Akademii Śląskiej. Dwie z prowadzonych rozpraw zostały wyróżnione przez komisję doktorską. Były to:

1. lek. Marcin Gadzieliński

Tytuł rozprawy: „*Udział wybranych neurotrofin w etiologii choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa*”

Jednostka nadająca stopień: **Akademia Śląska**

Rozprawa zakończona **z wyróżnieniem**

2. lek. Paweł Bogdał

Tytuł rozprawy: „*Profil ekspresji wybranych cytokin u pacjentów ze stenozą zwyrodnieniową odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa*”

Jednostka nadająca stopień: **Akademia Śląska**

Rozprawa zakończona **z wyróżnieniem**

W trakcie dotychczasowej pracy dydaktycznej przeprowadziłem łącznie ponad **1200 godzin zajęć**, obejmujących zarówno nauki podstawowe, jak i kliniczne. Moje zajęcia były regularnie oceniane przez studentów, uzyskując **bardzo wysokie oceny w ankietach dydaktycznych**, co zostało również pozytywnie ocenione przez władze Uczelni.

6.2. Osiągnięcia organizacyjne

Przed uzyskaniem stopnia doktora

W okresie poprzedzającym uzyskanie stopnia doktora formalnie pełniłem funkcję **Opiekuna studenckiego koła naukowego** działającego przy **Oddziale Neurochirurgii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu**, afiliowanego przy **Państwowej Wyższej Szkole Zawodowej w Kaliszu**.

W ramach tej działalności:

- organizowałem cykliczne spotkania naukowe z zakresu neurochirurgii i neurologii klinicznej dla studentów kierunku fizjoterapia oraz ratownictwo medyczne;
- prowadziłem warsztaty praktyczne, szkolenia w warunkach oddziału neurochirurgicznego, z wykorzystaniem materiału klinicznego i dokumentacji medycznej;
- wspierałem studentów w przygotowywaniu referatów i prezentacji na konferencje studenckie i uczelniane sesje naukowe;
- koordynowałem pracę koła oraz dokumentację jego działalności (sprawozdania, plan pracy, protokoły).

• Po uzyskaniu stopnia doktora

Zakres mojej działalności obejmował m.in.:

- **prorowadzenie i nadzorowanie aktywności naukowej studentów kierunków lekarskiego i fizjoterapii**, w tym organizację prac badawczych we współpracy z zespołem klinicznym;

- wsparcie studentów w przygotowywaniu **prac kazuistycznych, przeglądowych i oryginalnych**, które były prezentowane podczas ogólnopolskich konferencji studenckich;
- organizację **warsztatów i seminariów specjalistycznych** z zakresu neurochirurgii, chirurgii kręgosłupa oraz nowoczesnych technologii stosowanych w neurochirurgii (np. neuronawigacja, obrazowanie śródoperacyjne);
- mentoring w zakresie metodologii badań naukowych;
- inicjowanie i wspieranie projektów współpracy z innymi SKN o profilu klinicznym i przedklinicznym.

6.3. Osiągnięcia popularyzujące naukę lub sztukę

Przed uzyskaniem stopnia doktora

W okresie poprzedzającym uzyskanie stopnia doktora aktywnie angażowałem się w działania popularyzujące wiedzę medyczną w środowisku akademickim i lokalnym. Działania te miały na celu przybliżenie tematyki neurochirurgii, neurologii oraz rehabilitacji zarówno studentom, jak i osobom niezwiązanym zawodowo z medycyną.

Najważniejsze formy działalności popularyzatorskiej obejmowały:

- **Współorganizację i prowadzenie wykładów oraz otwartych seminariów popularnonaukowych** z zakresu schorzeń kręgosłupa, urazów głowy oraz nowoczesnych technik neurochirurgicznych, skierowanych do studentów fizjoterapii oraz młodzieży szkół ponadpodstawowych w ramach dni otwartych uczelni i szpitali.
- **Udział w pokazach praktycznych i symulacjach klinicznych** w ramach wydarzeń edukacyjnych i promocji kierunków medycznych organizowanych przez Państwową Wyższą Szkołę Zawodową w Kaliszu.
- **Popularyzowanie podstaw wiedzy anatomicznej i neurobiologicznej** podczas warsztatów tematycznych dla uczniów klas medycznych i studentów pierwszego roku, m.in. z wykorzystaniem materiału demonstracyjnego i wizualizacji operacyjnych.
- **Działalność edukacyjna w środowisku pacjentów i ich rodzin**, obejmująca udzielanie informacji na temat przebiegu leczenia neurochirurgicznego oraz zasad profilaktyki i rehabilitacji w schorzeniach kręgosłupa.

Po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora kontynuuję i rozwijam działalność związaną z popularyzacją nauki, skupiając się na promowaniu wiedzy medycznej zarówno w środowisku akademickim, jak i w przestrzeni publicznej. Najważniejsze osiągnięcia w tym zakresie obejmują:

- **Udział w projekcie medialnym Akademii Śląskiej pt. „Poznaj nas bliżej”**, w ramach którego udzieliłem wywiadu przybliżającego studentom kierunku lekarskiego charakterystykę specjalizacji z zakresu neurochirurgii, jak również skuteczne techniki i strategie uczenia się w toku studiów medycznych.
- **Prowadzenie cyklu webinarów edukacyjnych** na platformie Facebook, zatytułowanych „Ból kręgosłupa – jak sobie z nim poradzić?”, skierowanych do szerokiego grona odbiorców. Celem inicjatywy było zwiększenie świadomości społeczeństwa na temat przyczyn, diagnostyki i możliwości terapeutycznych w chorobach kręgosłupa.
- **Udział w akcji prozdrowotnej „Badam się, zapobiegam!”** organizowanej przez Akademię Śląską w latach 2022–2024. Inicjatywa miała na celu szerzenie wiedzy o chorobach cywilizacyjnych oraz promowanie profilaktyki zdrowotnej wśród mieszkańców województwa śląskiego. Moje zaangażowanie obejmowało udział w wydarzeniach terenowych i konsultacjach zdrowotnych.
- **Wystąpienie jako prelegent podczas 20. Festiwalu Nauki** w Dąbrowie Górniczej (marzec 2024 r.), w ramach debaty eksperckiej pt. *„Sztuczna inteligencja – tajemnice medycyny przyszłości”*. Wystąpienie koncentrowało się na potencjale narzędzi AI w neurochirurgii i diagnostyce obrazowej oraz na wyzwaniach etycznych związanych z ich wdrażaniem.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Informacja o współpracy z sektorem gospodarczym

Przed uzyskaniem stopnia doktora

Już na wczesnym etapie mojej kariery zawodowej aktywnie współpracowałem z przedstawicielami sektora przemysłowego w zakresie wdrażania nowoczesnych technologii do praktyki neurochirurgicznej. Współpraca z firmą **TYCO** obejmowała doradztwo oraz testowanie elektronarzędzi endoskopowych w warunkach klinicznych, co przyczyniło się do usprawnienia technik operacyjnych. Ponadto współdziałałem z firmą **Scanmed S.A.**,

wspierając proces implementacji nowoczesnych technik neurochirurgicznych w prywatnym sektorze opieki zdrowotnej. Współprace te miały charakter praktyczno-wdrożeniowy i koncentrowały się na adaptacji narzędzi i metod chirurgii małoinwazyjnej.

Po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych moja współpraca z sektorem gospodarczym uległa znacznemu rozszerzeniu i obejmuje zarówno działalność wdrożeniową, jak i badawczo-naukową.

Kontynuowałem współpracę z firmą **TYCO**, a także nawiązałem nowe partnerstwa z wiodącymi producentami sprzętu medycznego, takimi jak **Olympus Continuum**, **Medtronic**, **Abott** oraz **Turmed**. Współprace te koncentrowały się na wdrażaniu zaawansowanych narzędzi endoskopowych, technik przezskórnych oraz nowoczesnych systemów neurochirurgicznych do codziennej praktyki klinicznej.

Jednocześnie rozwijałem współpracę badawczą z podmiotami zewnętrznymi. Brałem udział w projektach realizowanych we współpracy z firmami:

- **BG PHARMA Sp. z o.o.**
- **BOG-JET**
- **Gyncentrum Sp. z o.o.**
- **PRO CORPORE Grzegorz Machnik**

7.2. Uczestnictwo w szkoleniach, kursach

A. Chirurgia i neurochirurgia (w tym kręgosłup, naczynia, nowotwory, techniki endoskopowe)

1. **2009** – *Head Injury and Functional Neurosurgery*, kurs EANS
2. **2009** – *Basic Drilling Technique Instructions in Electrical Instrumentation*, Medtronic
3. **2010** – *Spine and Peripheral Nerve*, kurs EANS
4. **2011** – *Vascular Neurosurgery*, kurs EANS
5. **2014** – *Tumor*, kurs EANS
6. **2014** – Zakończenie 4-letniego cyklu kursów EANS (*Spine and Peripheral Nerve, Vascular Neurosurgery, Tumor, Head Injury and Functional Neurosurgery*)
7. **2016** – *Endoskopowe techniki przenosowe w chirurgii patologii okołosiodłowych*, kurs Polskiego Towarzystwa Chirurgii Podstawy Czaszki

8. **2024** – *360-to Spine Series Specimen Course – Spinal Endoscopy Basic, Level 1*, Instytut Medycyny Praktycznej
9. **2024** – *Introductory Training Course – Lumbar Spine*, Center for Spine Surgery and Pain Therapy (Knittlingen, Niemcy)

B. Zaawansowane techniki laboratoryjne i mikroskopowe

10. **2014** – *Basic Course: Cryosectioning and Immune-Gold Labeling (Tokuyasu Technique)*, Cell Microscopy Center, Utrecht, Holandia
11. **2016** – *Mikrodysekcja laserowa – działanie i zastosowanie*, Leica LMD7, Zabrze
12. **2017** – *Seminarium mikrokalorymetryczne – techniki ITC i DSC w badaniach biologicznych*, SUM Sosnowiec

C. Badania naukowe, kliniczne i transfer technologii

13. **2015** – *Modern Hyperthermia*, symposium (PT Hipertermii, DGfH, MCH Kraków)
14. **2017** – *Warsztaty Roche: Nadzór nad badaniami POCT*, Konferencja „Postępy w diagnostyce laboratoryjnej i farmakoterapii”, Sosnowiec
15. **2018** – *Temat zdrowia w programie Horyzont 2020*, Centrum Transferu Technologii, RPK Politechnika Śląska i SUM
16. **2023** – *Introduction to Clinical Research*, Global Health Training Centre (online)
17. **2023** – *ICH Good Clinical Practice E6 (R2)*, Global Health Training Centre (online)
18. **2023** – *Transporting Dangerous Goods Training*, Global Health Training Centre (online)

D. Szkolenia dydaktyczne i e-learningowe

19. **2021** – *Szkolenie z metodyk kształcenia na odległość*, Niepubliczny Ośrodek Kształcenia Nauczycieli
20. **2021** – *Zdalna ocena programowa jakości kształcenia: zasady, kryteria, dobre praktyki*, Fundacja Rozwoju Edukacji i Szkolnictwa Wyższego

7.3. Staże naukowe

Po uzyskaniu stopnia doktora odbyłem trzy zagraniczne staże naukowe, które pozwoliły mi znacząco poszerzyć wiedzę i umiejętności w zakresie neurochirurgii oraz nowoczesnej diagnostyki molekularnej:

1. **12.09.2023. – 22.09.2023. roku** – Staż naukowy w Klinice Neurochirurgii, Hospital de Bellvitge, Hiszpania.

W trakcie stażu poszerzałem wiedzę i umiejętności z zakresu nowoczesnych technik neurochirurgii kręgosłupa oraz chirurgicznego leczenia guzów ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo, zapoznałem się z zastosowaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w kontekście diagnostyki molekularnej chorób nowotworowych.

2. **12.02.2024. - 16.02.2024 roku** – staż naukowy w Klinice Neurochirurgii, University Hospital Zurich, Szwajcaria.

Staż umożliwił mi rozwinięcie praktycznych kompetencji w zakresie zaawansowanych technik operacyjnych stosowanych w neurochirurgii guzów mózgu i patologii kręgosłupa. Ponadto pogłębiłem wiedzę dotyczącą molekularnych metod diagnostycznych, w tym wykorzystania NGS w onkologii precyzyjnej.

3. **02.09.2024. - 27.09.2024. roku** – Staż naukowy w Medizinische Hochschule Brandenburg, Niemcy.

Podczas stażu skupiłem się na pogłębieniu znajomości technik biologii molekularnej, ze szczególnym uwzględnieniem analizy i interpretacji danych z wysokoprzepustowych badań genomowych oraz transkryptomicznych, wykorzystywanych w badaniach translacyjnych i diagnostyce.

7.4. Doświadczenie zawodowe to:

1. **Klipsowanie tętniaków naczyń mózgowych:** ponad **340** przeprowadzonych zabiegów mikroneurochirurgicznych w zakresie tętniaków przedniego i tylnego krążenia mózgowego.
2. **Kraniotomie z usunięciem guzów mózgu i guzów podstawy czaszki:** ponad **1950** operacji guzów nad- i podnamiotowych, w tym glejaków, oponiaków, przerzutów oraz zmian naczyniowych.
3. **Mikrodiscektomia lędźwiowa:** ponad **6350** zabiegów – doświadczenie w leczeniu dyskopatii, zwężeń i konfliktów korzeniowych w odcinku L/S.
4. **Mikrodiscektomia szyjna:** ponad **2450** procedur operacyjnych – operacje przednie i tylne odcinka szyjnego, także z dostępów przeztrzonowych.

- 5. Założenie zastawki komorowo-otrzewnowej (VPS):** około **160** implantacji układów drenujących w leczeniu wodogłowia normotensyjnego, pokrwotocznego i pourazowego.
- 6. Stabilizacje kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego:** około **320** zabiegów jedno- i wielopoziomowych z zastosowaniem systemów śrubowo-prętowych.
- 7. Stabilizacje odcinka szyjnego kręgosłupa:** około **310** operacji z wykorzystaniem technik przednich i tylnych, w tym corpectomii i cage fusion.
- 8. Zabiegi odbarczenia nerwów obwodowych:** ponad **140** operacji w zakresie zespołów uciskowych nerwów (kanał nadgarstka, kanał łokciowy, kanał Guyona, kanał stępu i in.).

.....
(podpis wnioskodawcy)