



Prof. dr hab. Ewa Szczepańska-Sadowska
Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego
dr n. med. Tomasza Kleszczewskiego na podstawie cyklu prac zatytułowanego
„Określenie wpływu wybranych czynników farmakologicznych i środowiskowych na
właściwości i czynność skurczową naczyń krwionośnych użytych w operacji
pomostowania aortalnego i wieńcowego” oraz dotychczasowej aktywności naukowej

Przebieg pracy zawodowej i stopnie naukowe

Dr n. med. Tomasz Kleszczewski otrzymał stopień magistra w zakresie fizyki na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej „Układ spinów w kontakcie z termostatem fonowym”, obronionej w 1988 r na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku. W 1991 r habilitant rozpoczął pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Biofizyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W 2000 r obronił na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, UMB) pracę doktorską zatytułowaną „Modulacja czynności skurczowej macicy ludzkiej przez jony miedzi. Badania in vitro”. Od 2005 r do dnia dzisiejszego dr Kleszczewski jest zatrudniony na etacie adiunkta w Zakładzie Biofizyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W 2011 r dr Kleszczewski odbył studia podyplomowe „Zarządzanie badaniami naukowymi i pracami rozwojowymi, w Wyższej Szkole Ekonomicznej w Białymstoku.

Ocena osiągnięcia naukowego, będącego podstawą wniosku dr n. med. Tomasza Kleszczewskiego o nadanie stopnia dr hab. n. med.

Podstawę osiągnięcia naukowego dr Tomasza Kleszczewskiego stanowi cykl badań „**Określenie wpływu wybranych czynników farmakologicznych i środowiskowych na właściwości i czynność**

skurczową naczyń krwionośnych użytych w operacji pomostowania aortalnego i wieńcowego”. Na cykl badań habilitacyjnych składają się cztery prace doświadczalne wykonane na fragmentach naczyń lub mózgu i wątroby. Badania zostały wykonane przez zespoły badaczy liczące od dwóch do ośmiu autorów. Wszystkie prace były opublikowane w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania (IF) w zakresie od 1,360 do 2,550 (zakres punktacji MNiSW wynosi odpowiednio 9 i 20). Sumaryczny impact factor wszystkich publikacji wynosi 7,819, a punktacja MNiSW - 59.

Dr Kleszczewski był autorem korespondującym we wszystkich pracach a pierwszym autorem w trzech z nich. Współautorzy dostarczyli oświadczenia, które nie są wprawdzie jednoznacznymi zezwoleniami na włączenie prac do cyklu habilitacyjnego dr Kleszczewskiego, ale wynika z nich, że był on głównym inicjatorem i wykonawcą badań będących przedmiotem habilitacji.

Praca Nr 1 zatytułowana „**Flow injection spectrophotometric determination of L-ascorbic acid in biological matters**”, została opublikowana przez Tomasza Kleszczewskiego i Ewę Kleszczewską w 2002 r w *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Praca została wykonana na 15 szczurach szczepu Wistar, samcach. Celem pracy było dopracowanie metody wstrzykowej analizy przepływowej z detekcją spektrofotometryczną do oznaczania zawartości witaminy C w materiale biologicznym. W swoich badaniach autorzy uzyskali porównywalne stężenia witaminy C w mózgu, wątrobie i surowicy krwi do badań innych autorów.

W pracy Nr 2, opublikowanej w 2004 r. w *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* pt. „**Influence of low molecular weight heparin preparations on human internal thoracic artery contraction**” Leszek Buzun, Tomasz Kleszczewski, Anna Kostrzevska i wsp. zbadali wpływ niskocząsteczkowej heparyny na zdolność skurczową tętnicy piersiowej wewnętrznej. Fragmenty tętnicy piersiowej wewnętrznej pochodziły od 36 pacjentów, u których był wykonywany operacyjny zabieg pomostowania między aortą a tętnicą wieńcową. Reaktywność naczyń używanych do pomostowania na działanie związków naczynioskurczowych i naczyniorozkurczowych determinuje podatność naczynia na występowanie tzw. „wazospazmów” po wykonaniu bypassu. Podstawowym celem pracy było wyjaśnienie czy niskocząsteczkowa heparyna, która jest powszechnie stosowana u pacjentów przechodzących zabieg pomostowania modyfikuje właściwości relaksacyjne mięśniówki gładkiej naczyń pobieranych do pomostowania. W swoich badaniach autorzy zastosowali dwie heparyny niskocząsteczkowe: *enoxaparin sodium* oraz *nadroparin calcium*. Autorzy stwierdzili, że obie heparyny w znacznym stopniu osłabiają skurcz tętnicy szyjnej wewnętrznej wywołany przez noradrenalinę i endotelinę 1. Z badań autorów wynika, że w relaksacyjnym działaniu heparyny może pośredniczyć tlenek azotu, ponieważ jest ono znacznie słabsze po zablokowaniu syntazy tlenu azotu za pomocą N ω -nitro-l-argininy. Tym samym autorzy wykazali, że heparyna poza swoim działaniem antykoagulującym działa antagonistycznie w stosunku do dwóch silnie działających związków naczynioskurczowych. Problem podjęty w badaniach uważam za istotny a pracę za ciekawą, jej wartość byłaby jednak znacznie większa, gdyby autorzy podali więcej informacji charakteryzujących pacjentów od których tętnice były pobierane (ciśnienie tętnicze, stężenie lipidów, jonów sodu, potasu,

wapnia i magnezu, glukozy). Czynniki te mogły mieć istotny wpływ na strukturę i podatność naczyńskurczową badanych naczyń. W pracy brakuje również informacji jakie leki otrzymywali pacjenci przed przystąpieniem do przeszczepu.

Praca Nr 3, zatytułowana „**Levels of L-ascorbic acid and cadmium in the saphenous vein of patients with coronary artery disease are negatively correlated**” została opublikowana w *Trace Elements in Medicine and Biology* w 2016 r przez Tomasza Kleszczewskiego i wsp. Porównywano w niej zawartość kadmu i witaminy C we fragmentach naczyń pobranych od 20 pacjentów i 20 pacjentek podczas zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Autorzy podjęli ten temat na podstawie prac w piśmiennictwie wskazujących na antyoksydacyjne właściwości kwasu askorbowego i jego udział w neutralizacji niekorzystnych skutków działania kadmu. W swoich badaniach nie stwierdzili jednak istotnych różnic w zawartości witaminy C u kobiet i mężczyzn, natomiast stężenia kadmu były istotnie wyższe we fragmentach naczyń pobranych od kobiet. Jest to wynik odmienny od tego jaki autorzy otrzymali poprzednio w pracy nie wchodzącej do cyklu habilitacyjnego (praca Nr 2.1.12). Autorzy powołują się wprawdzie na te prace we Wstępie, jednak w Dyskusji brakuje komentarza dotyczącego tych rozbieżności. Zastrzeżenia budzi również tytuł pracy, który sugeruje, że stężenia kwasu askorbowego i kadmu w ścianie żyły odpiszczelowej były ujemnie skorelowane, podczas gdy wyniki wskazują, że korelacje nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie wydaje się aby wyniki autorów wskazywały, że różnice w zawartości kadmu w ścianie naczyń kobiet i mężczyzn mogły być spowodowane różnicami w zawartości witaminy C. Również i w tej pracy nie podano informacji charakteryzujących pacjentów, od których pobierano fragmenty żyły odpiszczelowej. Rozpiętość wieku całej grupy pacjentów, od których pobierano fragmenty żyły (40-75 lat) była bardzo duża. Brakuje również osobnej informacji o wieku kobiet i mężczyzn.

Praca Nr 4 zatytułowana „**Potassium induced contraction of the internal thoracic artery in vitro is time related: the potential consequences in the analysis of the mechanism of the spasm after coronary artery bypass grafting and in the analysis of the results of in vitro studies**”, została opublikowana przez Tomasza Kleszczewskiego i wsp. w 2016 r. w *Heart Vessels*. Podjęto w niej bardzo istotny problem zróżnicowanej kurczliwości fragmentów tętnicy piersiowej wewnętrznej w odpowiedzi na depolaryzację wywołaną przez wzrost stężenia jonów potasu i noradrenalinę. Autorzy stwierdzili w swoich badaniach, że reaktywność naczyńskurczowa jest zróżnicowana. W większości naczyń maksymalna reaktywność pojawia się między 120 i 300 min i w tym zakresie czasu nie ma istotnych różnic między poszczególnymi godzinami. Wyniki badań wskazują, że wrażliwość przeszczepianych naczyń na „wazospazm” może zależeć od ich podatności na depolaryzację. W pracy podano informację jakie leki pacjenci otrzymywali przed leczeniem i na jak długo przed pobraniem fragmentów naczyń do badań terapia farmakologiczna była odstawiana. Autorzy podają, że pacjenci nie mieli cukrzycy, nie ma jednak żadnych danych opisujących parametry biochemiczne krwi i stan ogólny pacjentów. Zastrzeżenia budzi również duża rozpiętość wieku badanych (38 – 73 lata) oraz

brak informacji o płci pacjentów od których pobrano fragmenty naczyń, podczas gdy wiadomo, że estrogeny, testosteron i ich receptory odgrywają ważną rolę w determinowaniu właściwości naczyń.

Podsumowanie. Głównym celem prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego dr Tomasza Kleszczewskiego było zbadanie podatności naczyń pobieranych do pomostowania tętnic wieńcowych serca w czasie zabiegu operacyjnego na działanie czynników wazoaktywnych. Najważniejszym osiągnięciem prac było zbadanie podatności na działanie niektórych czynników naczynioskórczowych i naczyniorozkurczowych dwóch głównych naczyń używanych do pomostowania tętnic wieńcowych – tętnicy piersiowej wewnętrznej i żyły odpiszczelowej. Temu zagadnieniu były poświęcone dwie prace habilitanta (prace Nr 2 i 4). Szkoda, że autorzy nie wykorzystali w pełni informacji jakie ich prace mogłyby przynieść. Ich badania miałyby znacznie większe znaczenie gdyby w pracach pochodzących od pacjentów przedstawione były informacje kliniczne dotyczące ciśnienia tętniczego, innych schorzeń, poziomu elektrolitów, glukozy i lipidów. Zastrzeżenie budzi również zbyt duże rozstrzelenie tematyki cyklu i długi okres czasu w jakim badania były realizowane (2002 – 2016 r).

Ocena aktywności naukowej dr Tomasza Kleszczewskiego nie wchodzących do cyklu habilitacyjnego

Analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę Główną w Białymstoku wskazuje, że w latach 1996 – 2016 habilitant opublikował 33 prace i 4 rozdziały. Łączny współczynnik oddziaływania (impact factor, IF) tych publikacji wynosi 19,8, współczynnik MNiSW jest równy 259, a współczynnik IC wynosi 118,62. Habilitant opublikował łącznie 28 prac oryginalnych, wśród których jest 11 publikacji posiadających współczynnik IF równy 19,8. Łączny współczynnik oddziaływania MNiSW tych publikacji wynosi 266,8, natomiast współczynnik IC jest równy 118,62. Dr Kleszczewski opublikował również 3 prace pogładowe o łącznej liczbie punktów MNiSW równej 7 oraz jedną pracę w suplementach czasopism nie posiadających IF (punktacja MNiSW = 6, IC = 0). Jest także współautorem 4 rozdziałów w monografiach edytowanych, oraz 5 innych rozdziałów w skryptach i 2 prac popularnonaukowych opublikowanych w języku polskim. Przedstawił 18 komunikatów na zjazdach międzynarodowych i 26 komunikatów na zjazdach krajowych. Według bazy Web of ScienceTM Core Collection prace habilitanta były cytowane 47 razy, a ich współczynnik Hirscha wynosi 4.

Tematyka badań nie wchodzących do cyklu habilitacyjnego jedynie częściowo pokrywa się z tematyką badań prowadzonych w ramach cyklu. Dotyczy to trzech prac: 1) opublikowanej w 2006 r przez Kleszczewską i wsp. pracy Nr 2.1.12 pt. „*Porównanie poziomów kwasu askorbowego u palaczy chorych na cukrzycę typu 2 oczekujących na operacje pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) z poziomami kwasu askorbowego w okresie pooperacyjnym i rekonwalescencji*”, 2) opublikowanej przez Kleszczewską i wsp. w 2004 r pracy pt. „*Ocena poziomu kadmu w ludzkiej żyły odpiszczelowej*”

wielkiej użytej w rewaskularyzacji mięśnia sercowego” oraz 3) opublikowanej przez Kleszczewską i wsp. w 2005 r pracy Nr 2.1.14. pt. „*Próba oceny wpływu stężenia kadmu na wybrane parametry metabolizmu lipidów w krwi palaczy tytoniu ze stabilną chorobą wieńcową zakwalifikowanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG)*”.

Znaczna liczba prac nie wchodzących do cyklu habilitacyjnego dotyczy badania wpływu jonów i czynników endokrynych (wazopresyna, oksytocyna) na kurczliwość mięśnia macicy u kobiet ciężarnych i nie ciężarnych. Z tą tematyką związana jest 1) opublikowana w 2016 r przez Kleszczewskiego i wsp. praca Nr 2.1.1 „*Cu(II) complexation does not affect oxytocin action on pregnant human myometrium in vitro*”, 2) opublikowana w 2008 r przez Kostrzewską i wsp. praca Nr 2.1.11 „*Effect of nitric oxide on response of the human uterine arteries to vasopressin*”, 3) opublikowana w 2003 r. przez Modzelewska i wsp. praca Nr 2.1.18. „*Apamin inhibits NO-induced relaxation of the spontaneous contractile activity of the myometrium from non-pregnant women*”, 4) opublikowana w 2003 r. praca Nr 2.1.19 pt. „*Cu(II) complexation potentiates arginine vasopressin action on nonpregnant human myometrium in vitro*” oraz 5) opublikowana w 2003 r. praca Modzelewskiej i wsp. pt. „*The effect of selective inhibition of potassium channels on the relaxation induced by nitric oxide in the human pregnant myometrium*”.

W czterech pracach dr Kleszczewski poświęcił uwagę badaniu fiksacyjnych ruchów gałek ocznych u pacjentów ze schizofrenią. Jedna z tych prac dotyczy poziomu kadmu u pacjentów ze schizofrenią (Kleszczewska i wsp., praca Nr 2.1.13. opublikowana w 2006 r pt. „*Badanie poziomów kadmu u biernych palaczy tytoniu chorujących na schizofrenię*”), a trzy prace dotyczyły analizy fraktalnej fiksacyjnych ruchów gałek ocznych u osób chorych na schizofrenię za pomocą opracowanego przez habilitanta wariantu pudełkowego tej analizy (Kleszczewski i wsp., praca Nr 2.1.23 „*The fractal analysis of the eyeball movement in patients with diagnosed schizophrenia*”; Kleszczewski i Rutkiewicz, praca Nr 2.1.16; *The fractal box dimension on human eyeball movement - objective, biological marker of schizophrenia?*; Falicki i wsp. praca Nr 2.1.24 „*Analiza fraktalna fiksacyjnych ruchów gałek ocznych u osób z rozpoznaniem schizofrenii - doniesienie wstępne*”). W badaniach dr Kleszczewskiego i wsp. stwierdzono, że osoby z rozpoznaną schizofrenią wykazują wyższą wartość fraktalnego wymiaru pudełkowego niż osoby z grupy kontrolnej.

Siedem prac oryginalnych habilitanta dotyczy zagadnień medycyny społecznej. Podstawę metodyki badań stanowiły badania ankietarskie (prace Nr 2.1.4 – 2.1.10). Większość z nich ma charakter badań socjologicznych z zakresu profilaktyki zdrowotnej.

W dokumentacji wniosku nie ma pełnej informacji dotyczącej źródeł finansowania badań dr Kleszczewskiego. W autoreferacie habilitant podaje, że był kierownikiem pięciu tematów badawczych oraz współwykonawcą sześciu innych. Habilitant nie podaje jednak numeracji tych tematów, okresu ich realizacji i źródła finansowania. Na podstawie informacji podanej w kilku publikacjach można

jedynie przypuszczać, że badania otrzymywały dotacje z tematów własnych lub statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Działalność naukowa dr Kleszczewskiego była trzykrotnie wyróżniona Nagrodami Naukowymi Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (2000/2001 r – Nagroda Zespołowa I stopnia; 2001/2002 - Indywidualna Nagroda Naukowa II stopnia; 2008/2009 - Zespołowa Nagroda Naukowa I stopnia). Jest on również laureatem nagrody za najlepszą pracę oryginalną przyznaną podczas International Workshop on Mathematics for Nonlinear Biophysics – Discrete or Continuous? (Zakopane, 1998).

Dr Kleszczewski jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biofizycznego i Przewodniczącym Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Biofizycznego.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr n. med. Tomasz Kleszczewski aktywnie pracuje na stanowisku pracownika naukowo-dydaktycznego od 1991 roku. Prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady z biofizyki dla studentów I roku: 1) Wydziału Lekarskiego na kierunku lekarskim i lekarsko-dentystycznym, 2) Wydziału Farmaceutycznego na kierunku farmacja i analityka medyczna oraz 3) Wydziału Nauk o Zdrowiu na kierunkach elektroradiologia, fizjoterapia, pielęgniarstwo, położnictwo, ratownictwo medyczne i zdrowie publiczne. Prowadzi także zajęcia dydaktyczne dla studentów kierunku logopedia z fonaudiologią z przedmiotu elementy fizyki z elektroniką. Od 2004 r prowadzi zajęcia z biofizyki dla studentów kierunku lekarskiego English Division. Jest odpowiedzialny za organizację nauczania biofizyki w Zakładzie Biofizyki UMB i uczestniczył w reorganizacji nauczania biofizyki na UMB. Od 2005 r jest egzaminatorem Uczelnianej Komisji Egzaminacyjnej w zakresie fizyki oraz współautorem 3 skryptów z Biofizyki dla studentów medycyny wydanych przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. W ramach kursu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku” ukończył trzy edycje kursu „Język angielski medyczny dla celów dydaktycznych”

Zasługi dr Tomasza Kleszczewskiego w procesie nauczania studentów UMB były dwukrotnie honorowane Zespołowymi Nagrodami Dydaktycznymi II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach akademickich 2005/2006 oraz 2008/2009.

W latach 2009-2010 brał udział w projekcie współfinansowanym ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, realizowanym przez Politechnikę Warszawską, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski oraz Stowarzyszenie Innowacyjna Polska Wschodnia – „Współpraca pracowników sfery B+R z ekspertami w wypracowaniu praktycznego modelu funkcjonowania CTT najlepszą szkołą innowacji, zarządzania badaniami rozwojowymi i komercjalizacji ich rezultatów”. W ramach projektu odbył szereg szkoleń organizowanych w kraju i

zagranicą w zakresie zarządzania projektami, komercjalizacji technologii i współpracy z biznesem oraz wizyt studyjno-szkoleniowych w zakresie organizacji systemu transferu technologii. W ramach projektu powstała „Biała Księga Centrum Transferu Technologii” , której współautorem jest dr Kleszczewski. W 2010 r habilitant brał czynny udział w szkoleniu „BLUE OCEAN STRATEGY” organizowanym w ramach projektu „PRZEDSIĘBIORCZOŚĆ AKADEMICKA - regionalny program wsparcia innowacji poprzez promocję firm typu spin-off i spin-out”, realizowanego przez Białostocką Fundację Kształcenia Kadr. W latach 2010 – 2011 odbył staż w przedsiębiorstwie T-MATIC Grupa Computer Plus Sp. z o.o. w Białymstoku w ramach projektu „Badania i rozwój w gospodarce opartej na wiedzy” realizowanego przez Wyższą Szkołę Ekonomiczną w Białymstoku, w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki Priorytet IV. Szkolnictwo Wyższe, Działanie 4.2. Rozwój kwalifikacji kadr systemu B+R i wzrost świadomości roli nauki w rozwoju gospodarczym. W 2011 r dr Kleszczewski ukończył studia podyplomowe „Zarządzanie badaniami naukowymi i pracami rozwojowymi”, organizowane w ramach projektu „Badania i rozwój w gospodarce opartej na wiedzy” i realizowanej przez Wyższą Szkołę Ekonomiczną w Białymstoku w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki Priorytet IV.

Podsumowanie

Problematyka badań, którym był poświęcony cykl habilitacyjny dr Tomasza Kleszczewskiego uważam za bardzo ważną, jednak wartość badań naukowych dr Tomasza Kleszczewskiego byłaby znacznie większa, gdyby w jego pracach znalazła się pełniejsza informacja o pacjentach, od których były pobierane fragmenty naczyń. Uwagi krytyczne nasuwa również edytorskie przygotowanie niektórych publikacji, zbyt duże rozstrzelenie tematyki badań w dorobku naukowym habilitanta, a także brak konsekwencji w kontynuowaniu rozpoczętych tematów. Na pozytywną ocenę w całkowitym dorobku dr Tomasza Kleszczewskiego zasługuje duże zaangażowanie w organizację nauczania i prowadzenie zajęć dydaktycznych a także dokształcanie się w zakresie transferu technologii i zarządzania badaniami naukowymi i rozwojowymi.

W związku z tym, pomimo wymienionych wyżej uwag krytycznych uważam, że osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji jak i całokształt pracy naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej spełniają obowiązujące obecnie kryteria wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Szczepańska-Sadowska

E. Szczepańska-Sadowska
Warszawa, 12. 12. 2016 r.