

AUTOREFERAT

dr n. med. Jacek Siewiera

dr n. med. Jacek Siewiera

AUTOREFERAT

KLINIKA MEDYCYNY HIPERBARYCZNEJ
WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY
w Warszawie

Gdańsk 2023

Spis treści

1. Imię i nazwisko	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	5
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu	6
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.)	7
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:	7
4.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego powiązanych tematycznie artykułów naukowych	7
4.3. Przedstawienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników z omówieniem ewentualnego wykorzystania	8
4.3.1. Wprowadzenie	8
4.3.2. Tytuł osiągnięcia naukowego	10
4.3.3. Cel główny	10
4.3.4. Cele szczegółowe pracy:	10
4.3.5. Szczegółowy opis osiągnięcia naukowego	11
4.3.6. Podsumowanie i potencjalne możliwości wykorzystania osiągnięcia naukowego	18
5. Opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych	21
5.1. Pozostały dorobek naukowy	21
5.1.1. System ratownictwa i bezpieczeństwo publiczne	21
5.1.2. Terapia daremna	21
5.1.3. Oksygenacja hiperbaryczna w zastosowaniach klinicznych	22
5.1.4. Tlen i hipoksja w patofizjologii nowotworów	23
5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie	23
5.3. Aktywny udział w konferencjach naukowych	24
5.4. Opracowanie recenzji artykułów naukowych dla czasopism medycznych	25

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji, w szczególności zagranicznej	26
6.1. Międzyośrodkowa współpraca naukowa.....	26
6.2. Współpraca z otoczeniem społecznym i gospodarczym. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym patentów krajowych lub międzynarodowych	27
6.3. Stypendia na Uniwersytecie Oksfordzkim	27
7. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę	28
7.1. Zajęcia dydaktyczne na uczelni	28
7.2. Kształcenie podyplomowe	28
7.3. Opieka nad doktorantami	28
7.4. Osiągnięcia organizacyjne	29
7.4.1. Utworzenie Kliniki Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego	29
7.4.2. Działania medyczne realizowane w okresie pandemii SARS-CoV-2.....	29
7.5. Przywrócenie działalności naukowej w ramach Biura Bezpieczeństwa Narodowego.....	30
8. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych	31
9. Kursy i udział w konferencjach naukowych (oprócz wymienionych w pkt. 5.3)	32
9.1. Kursy	32
9.2. Konferencje krajowe	32
9.3. Konferencje międzynarodowe	33
10. Nagrody i wyróżnienia	34
11. Analiza bibliometryczna	35
12. Piśmiennictwo	36

1. Imię i nazwisko:

Jacek Siewiera

Numer ORCID: 0000-0002-0028-0052

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

- dyplom lekarza, 2010, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im Piastów Śląskich we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu)
- dyplom magistra prawa, 2015, Wyższa Szkoła Prawa we Wrocławiu
- stopień doktora nauk medycznych, 2015, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, tytuł rozprawy doktorskiej: „Kliniczna oraz formalnoprawna ocena postępowania w przypadku braku skuteczności terapii podtrzymującej życie”, promotor – prof. dr hab. n. med. Barbara Świątek
- patent oficerski, 2016, Wyższa Szkoła Oficerska Wojsk Lądowych we Wrocławiu
- dyplom specjalisty w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii, 2018, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- dyplom z wyróżnieniem ukończenia studiów podyplomowych z zakresu „Strategii i Innowacji”, 2021, Uniwersytet Oksfordzki

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu

- 10.2010–10.2011 – lekarz stażysta, Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
- 01.2012–07.2012 – lekarz rezydent, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu
- 01.2012–04.2015 – lekarz rezydent, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Z.O.Z. w Bolesławcu
- 05.2015–05.2017 – młodszy asystent, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojskowego Instytutu Medycznego
- 05.2017–06.2022 – p.o. Kierownika Oddziału Klinicznego Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego
- 06.2019–06.2022 – Przedstawiciel Polski, NATO Science and Technology Organization
- 06.2002 – obecnie: konsultant, Klinika Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego
- 06.2022 – obecnie: Szef Biura Bezpieczeństwa Narodowego

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.).

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Bezpieczeństwo i oddziaływanie molekularne oksygenacji hiperbarycznej”

4.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego powiązanych tematycznie artykułów naukowych

Osiągnięcie zostało udokumentowane spójnym cyklem czterech artykułów dopasowanych tematycznie i opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych o sumarycznym współczynniku oddziaływania Impact Factor: 13,717 i sumarycznej punktacji MEiN: 450 pkt. Wszystkie publikacje w cyklu powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych i jestem w nich pierwszym autorem.

■ **Tytuł oryginału: Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in SARS-CoV-2 pneumonia: the primary results of a randomised clinical trial.**

Autorzy: Siewiera Jacek, Brodaczevska Klaudia, Jermakow Natalia, Lubas Arkadiusz, Kłos Krzysztof, Majewska Aleksandra, Kot Jacek

Czasopismo: "Journal of Clinical Medicine"

Szczegóły: 2023; 12(1): 1–18

Impact Factor: 3,900

Punktacja MEiN: 140,000

■ **Tytuł oryginału: Effect of hyperbaric oxygenation on blood cytokines and arginine derivatives; no evidence for induction of inflammation or endothelial injury.**

Autorzy: Siewiera Jacek, Smoleński Michał, Jermakow Natalia, Kot Jacek, Brodaczevska Klaudia, Turyn Jacek, Zabielska-Kaczorowska Magdalena A., Ludwig Nils, Szczepański Mirosław J.

Czasopismo: "Journal of Clinical Medicine"

Szczegóły: 2021; 10(23): 1–13

Impact Factor: 4,964

Punktacja MEiN: 140,000

■ **Tytuł oryginału: Levels of small extracellular vesicles in patients treated with hyperbaric oxygenation.**

Autorzy: Siewiera Jacek, Smoleński Michał, Jermakow Natalia, Kot Jacek, Reichert Torsten E., Miśkiewicz Piotr, Zaręba Łukasz, Cyran Anna, Szczepański Mirosław J., Ludwig Nils

Czasopismo: "Archives of Medical Science"

Szczegóły: 2024; 20(1): 1–9

Impact Factor: 3,800

Punktacja MEiN: 100,000

■ **Tytuł oryginału: High-altitude decompression sickness treated with hyperbaric therapy and extracorporeal oxygenation.**

Autorzy: Siewiera Jacek, Szałański Przemysław, Tomaszewski Dariusz, Kot Jacek

Czasopismo: "Aerospace Medicine and Human Performance"

Szczegóły: 2020; 91(2): 106–109

Impact Factor: 1,053

Punktacja MEiN: 70,000

4.3. Przedstawienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników z omówieniem ewentualnego wykorzystania

4.3.1. Wprowadzenie

Hiperbaryczna terapia tlenowa (*hyperbaric oxygen therapy*, HBOT) to procedura medyczna polegająca na wdychaniu czystego tlenu o ciśnieniu parcjalnym przekraczającym wartości możliwe do osiągnięcia w warunkach atmosferycznych. Chorzy poddawani HBOT umieszczani są w komorze hiperbarycznej i wdychają tlen przez specjalnie skonstruowany układ oddechowy [1]. W takich warunkach pacjenci otrzymują zazwyczaj serię zabiegów w ciągu kolejnych dni (15–60 dni) i są eksponowani na ciśnienie do 2,5 atmosfery bezwzględnej (2,5 atmosfer absolutnych (*absolute atmosphere*, ATA)) [2]. Dwa główne mechanizmy skuteczności tlenoterapii hiperbarycznej opierają się na:

- 1) fizycznej redukcji objętości patologicznej, wolnej fazy gazowej przemieszczającej się w formie pęcherzyków w osoczu. Mechanizm ten przebiega zgodnie z prawem Boyle'a Mariotte'a i opisany jest wzorem:

$$pV = \text{const.}$$

gdzie:

p – ciśnienie atmosfery

V – objętość gazu w danych warunkach

- 2) zwiększeniu strumienia tlenu kierowanego do tkanek ustroju poprzez wykorzystanie fizycznego rozpuszczenia jego cząsteczek bezpośrednio w osoczu z pominięciem wiązania z hemoglobina. Pod ciśnieniem około 3 ATA ten strumień rozpuszczonego tlenu pozwala przeżyć nawet przy całkowitym braku hemoglobiny (eksperyment I. Boerema, 1959 [3]). Mechanizm ten opisuje wzór:

$$DO_2 = (\text{Hb} \times 1,39 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$$

gdzie:

DO_2 – strumień tlenu

Hb – stężenie hemoglobiny w osoczu (g/dl)

SaO_2 – wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem (wyrażone w ułamku dziesiętnym)

PaO_2 – ciśnienie parcjalne O_2 stanowiące iloczyn ciśnienia atmosferycznego oraz stężenia tlenu w mieszance oddechowej (mm Hg)

Wykazano, że HBOT jest skuteczną metodą w leczeniu przyczynowym choroby dekompresyjnej, zatrucia tlenkiem węgla czy zatoru powietrznego. Terapię wspomagającą stosuje się również w leczeniu trudno gojących się ran, zgorzeli Fourniera i innych martwiczych zakażeń tkanek miękkich wywołanych przez mikroorganizmy beztlenowe oraz florę mieszaną [4].

Korzystne efekty oksigenacji hiperbarycznej można wytłumaczyć różnymi mechanizmami, które różnią się w zależności od stanu chorobowego pacjentów. Są to: 1) bezpośrednie dotlenienie tkanek poprzez zwiększenie zawartości tlenu fizycznie rozpuszczonego w osoczu, 2) zmniejszenie obrzęku, 3) fizyczne zmniejszenie wielkości pęcherzyków gazu, 4) stymulacja komórek macierzystych w szpiku kostnym, 5) zmiany poziomu ekspresji genów, 6) modyfikacja uwalniania cytokin [5]. W przypadku choroby dekompresyjnej oraz zatorów gazowych efekt terapeutyczny jest uzyskiwany na przykład przez fizyczną redukcję objętości patologicznych pęcherzyków gazowych w osoczu oraz zwiększoną szybkość eliminacji gazów dzięki zwiększonemu gradientowi ciśnień parcjalnych. Tymczasem w przypadku zakażeń martwiczych tkanek miękkich za główne efekty hiperbarii tlenowej uważa się zmniejszenie miejscowego niedotlenienia i obrzęku tkanek oraz stymulację angiogenezy. Wykazano, że HBOT stymuluje angiogenezę poprzez wpływ na uwalnianie czynnika wzrostu śródbłonnka naczyń (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) z kilku populacji komórek, w tym limfocytów, makrofagów lub fibroblastów, z których wszystkie promują mitozę śródbłonnka i zwiększają przepuszczalność naczyń [6]. Wykazano, że w wielu tkankach HBOT może być stosowany do indukowania angiogenezy, a tym samym do zwiększania ich unaczynienia [7]. Wyniki innych badań sugerują również, że HBOT może zmniejszać niedotlenienie w tkankach objętych stanem zapalnym poprzez zwiększanie dyfuzji tlenu między naczyniami włosowatymi a uszkodzonymi komórkami [8]. Wykazano też, że HBOT jest skuteczną terapią zmniejszającą stan zapalny w obrębie uszkodzonych tkanek w ranach, poprzez działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze, a także indukującą zdolność aktywacji neutrofilii, która hamuje egzotoksyny pochodzenia bakteryjnego i zmniejsza uwalnianie wielu cytokin [9].

Oksygenacja hiperbaryczna, jak każda metoda leczenia, cechuje się także pewnym spektrum działań niepożądanych. Mogą wystąpić powikłania narządowe oraz skutki uboczne podawanego tlenu. Do najczęstszych powikłań narządowych należy zaliczyć uraz ciśnieniowy ucha środkowego i błony bębenkowej oraz indukcję odmy opłucnowej. Powikłania te są dobrze zreferowane w piśmiennictwie, a przy prawidłowo prowadzonej terapii ich szczegółowo poznany mechanizm nie nastręcza istotnych problemów klinicznych. Mniej poznanym obszarem są skutki uboczne stosowania tlenu hiperbarycznego i występujące na poziomie komórkowym zaburzenia wywoływane na skutek jego podaży – wśród nich toksyczność płucna w mechanizmie efektu Lorraina Smitha oraz toksyczności mózgowej opisanej w literaturze jako efekt Paula Berta [10, 11]. Są one wraz z innymi skutkami stresu oksydacyjnego przedmiotem badań prowadzonych w ciągu ostatnich dekad. Pierwszy z wymienionych efektów wiąże się z cyklicznymi ekspozycjami na duże prężności tlenu i objawia występowaniem krótkotrwałego zapalenia wysiękowego w obrębie pęcherzyków płucnych, a nawet nieodwracalnym włóknieniem płuc w przypadku długotrwałych i częstych ekspozycji. Drugi efekt łączy się bezpośrednio z wpływem wolnych rodników tlenowych na ośrodkowy układ nerwowy i w praktyce klinicznej objawia się stosunkowo częstym występowaniem nagłych drgawek o obrazie klinicznym przypominającym napady padaczki *grand mal*, prowokowanych wysokimi wdechowymi prężnościami tlenu. Napady te mają charakter przejściowy i samoistnie ustępują niemal we wszystkich przypadkach, w krótkim czasie po zaprzestaniu podaży hiperbarycznego tlenu, nawet bez redukcji ciśnienia atmosfery

wewnątrz komory hiperbarycznej. Stanowią jednak najsilniej manifestujący się klinicznie skutek uboczny stresu oksydacyjnego związanego z HBOT. Aktywność wolnych rodników tlenowych jest często rozważana w piśmiennictwie jako potencjalna przyczyna uszkodzenia śródbłonna naczyniowego oraz indukcji procesów zapalnych wewnętrznej ściany naczyń krwionośnych. Ze względu na niestabilność i krótki czas półtrwania wolnych rodników konieczne jest stosowanie pośrednich metod oceny ewentualnych skutków ich działania w obrębie naczyń krwionośnych. Dotychczas prowadzone badania nie przyniosły jednoznacznych rozstrzygnięć ani wyjaśnienia mechanizmów wpływu hiperbarycznego tlenu na homeostazę śródbłonna naczyniowego, choć w praktyce klinicznej mogą one przybierać ostrą postać, szczególnie w przypadku współistnienia z uszkodzeniem w wyniku choroby podstawowej.

Pierwszy artykuł wchodzący w skład cyklu publikacji poświęcono ocenie skuteczności HBOT w leczeniu chorych z ciężką postacią COVID-19 jako potencjalnego nowego wskazania do leczenia z wykorzystaniem hiperbarycznego tlenu. Badanie kliniczne będące podstawą publikacji uwzględniło ocenę bezpieczeństwa oraz skutków terapii hiperbarycznej w przebiegu schorzenia, które w znaczący sposób upośledza zarówno funkcję śródbłonna naczyniowego (koagulopatie), jak i płuc, co pozwoliło uzyskać pośredni, kliniczny dowód bezpieczeństwa HBOT w terapii obciążonej dużym ryzykiem uszkodzenia śródbłonna. Badania prowadzone przez lekarzy zajmujących się medycyną hiperbaryczną dotyczące oddziaływania HBOT na śródbłonek sprawiają, że obecnie coraz większą uwagę poświęca się nowym potencjalnym markerom, które znalazły zastosowanie w monitorowaniu homeostazy naczyń w przebiegu innych schorzeń lub mogą posłużyć do tego celu w przyszłości. Należą do nich między innymi pochodne argininy oraz stężenie wolnych mikropęcherzyków błonowych w surowicy krwi. Poświęcono im dwie kolejne publikacje w cyklu. Wszystkie badania prospektywne prowadzone były po uzyskaniu pozytywnych opinii Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego. Ostatnia praca stanowi opis szczególnego – najprawdopodobniej pierwszego na świecie – przypadku ciężkiej choroby dekompresyjnej dużych wysokości (*high altitude decompression sickness*, HADCS) przebiegającej z rozległym uszkodzeniem śródbłonna, leczonej skutecznie z wykorzystaniem HBOT oraz krążenia pozaustrojowego (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO).

4.3.2. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Bezpieczeństwo i oddziaływanie molekularne oksygenacji hiperbarycznej”

4.3.3. Cel główny

Celem osiągnięcia naukowego była ocena możliwości wykorzystania terapii hiperbarycznej jako metody leczenia chorych na COVID-19 oraz przydatności nowoczesnych technik laboratoryjnych w optymalizacji efektów HBOT w uznanych dotychczas wskazaniach leczniczych.

4.3.4. Cele szczegółowe pracy:

1. Ocena bezpieczeństwa i efektów HBOT w leczeniu chorych na COVID-19 jako potencjalnego nowego wskazania do terapii z wykorzystaniem oksygenacji hiperbarycznej. (praca 1)
2. Ocena uszkodzenia śródbłonna w trakcie standardowej terapii HBOT na podstawie stężeń pochodnych argininy jako potencjalnego markera takiego uszkodzenia. (praca 2)
3. Ocena przydatności oznaczeń ilościowych stężenia frakcji egzosomalnej mikropęcherzyków błonowych jako potencjalnego wskaźnika intensywności stanu zapalnego w przebiegu standardowej HBOT. (praca 3)
4. Przedstawienie skuteczności HBOT w połączeniu z terapią ECMO na przykładzie ciężkiej choroby dekompresyjnej dużych wysokości przebiegającej z rozległym uszkodzeniem śródbłonna. (praca 4)

4.3.5. Szczegółowy opis osiągnięcia naukowego

Podstawą przedstawionego do recenzji osiągnięcia naukowego jest ocena bezpieczeństwa oraz skutków terapii hiperbarycznej w dwóch różnych obszarach zastosowań klinicznych:

- leczenia pacjentów dotkniętych schorzeniami uznanymi dotychczas za wskazania do terapii zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (*evidence based medicine*, EBM) oraz
- zastosowania HBOT jako nowej metody leczenia w przypadku COVID-19.

W odniesieniu do schorzeń uznanych za wskazania do leczenia z użyciem HBOT prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego rzucają nowe światło na efekty działania hiperbarycznego tlenu w obrębie śródbłónka i innych tkanek dzięki zastosowaniu nowych technik molekularnych do oceny efektów klinicznych. Z kolei w pierwszej pracy wchodzącej w skład cyklu habilitacyjnego „Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in SARS-CoV-2 pneumonia: the primary results of a randomised clinical trial” zaprezentowano wyniki prospektywnego badania klinicznego z randomizacją, mającego na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa HBOT w leczeniu chorych na ciężkie zapalenie płuc spowodowane infekcją SARS-CoV-2. W pracy tej realizowano 1 cel szczegółowy osiągnięcia.

Z klinicznego punktu widzenia w przypadku infekcji wirusem SARS-CoV-2 ważny jest mechanizm uwalniania cytokin prozapalnych oraz modulowanie odpowiedzi zapalnej na poziomie komórkowym [12, 13]. Główną hipotezą patomechanizmu leżącego u podstaw ciężkiego przebiegu COVID-19 jest występowanie tak zwanej „burzy cytokinowej”, czyli stanu zapalnego przebiegającego z masywną aktywacją makrofagów [14–16]. Koagulopatia, która skutkuje zatorowością płucną, towarzyszy uszkodzeniu śródbłónka w obrębie mikrokrążenia płuc, a często także zakrzepicy żył i naczyń tętniczych. Dokładny mechanizm leżący u podstaw tych procesów jest niejasny i wymaga dalszych badań. Należy zauważyć, że w okresie wykonywania badania dostęp do szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 był już możliwy, choć pozostawał ograniczony. Śmiertelność w przebiegu COVID-19 wiązała się głównie z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). W większości wypadków w diagnostyce obrazowej płuc można było stwierdzić ogniska zapalenia z postępującym procesem bliznowacenia i włóknienia tkanki płuc. Wysokie stężenia interleukiny 6 (*interleukine 6*, IL-6) [17] i brak skuteczności terapii przeciwwirusowej wśród przypadków ciężkiej niewydolności oddechowej wskazywały na zapalną etiologię ARDS. Bez względu na szczegółowy patomechanizm zdecydowana większość chorych w przebiegu COVID-19 umierała na skutek ciężkiej hipoksji. W leczeniu pacjentów z niewydolnością oddechową spowodowaną SARS-CoV-2 kluczowe znaczenie, podobnie jak w każdej niewydolności oddechowej, ma zmniejszenie nasilenia hipoksji i przywrócenie wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej do poziomu referencyjnego [18, 19]. W praktyce klinicznej w okresie pandemii stosowano wszystkie metody podaży tlenu w warunkach normobarycznych, włączając w to tlenoterapię bierną z użyciem tak zwanych „wąsów” tlenowych oraz masek z rezerwuarem, wysoko-przepływową wentylację donosową (*high-flow nasal canula*, HFNC), nieinwazyjną wentylację dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym, mechaniczną wentylację płuc, a także ECMO. Już w pierwszej fazie pandemii wykorzystanie hiperbarycznej oksygenacji było jedną z rozważanych metod leczenia chorych z niewydolnością oddechową w przebiegu SARS-CoV-2 [20]. Główne ryzyka związane z wykorzystaniem tej metody leczenia wynikały ze specyfiki realizacji procedury leczniczej oraz jej poznanych dotychczas skutków ubocznych, a w szczególności:

- konieczności budowy specjalnego układu wspomagającego oddychanie (niestosowanego w warunkach normobarycznych), który pozwalał na płynne przełączanie się z urządzeń do biernej podaży tlenu na układ umożliwiający tlenoterapię w komorze hiperbarycznej;
- organizacji transportu, przygotowania i przeprowadzenia zabiegu w taki sposób, aby wysiłek związany z uczestnictwem w terapii nie powodował pogłębienia hipoksemii tkanek, w szczególności w trakcie fazy kompresji wewnątrz komory;

- wzrostu oporów oddechowych związanych ze zwiększoną gęstością gazów oddechowych oraz wynikającej z nich zwiększonej pracy oddechowej;
- ryzyka pogłębienia dysfunkcji bariery włóscizkowo-pęcherzykowej na skutek stresu oksydacyjnego oraz występowania efektu płucnej toksyczności tlenowej w mechanizmie efektu Lorraina Smitha.

Pomimo opisanych powyżej ryzyk zastosowanie oksygenacji hiperbarycznej w przebiegu niewydolności oddechowej mogło przynosić korzyści terapeutyczne. W HBOT wykorzystuje się sztucznie podwyższone ciśnienie atmosfery wewnątrz komory ($> 101,3 \text{ kPa} = 1 \text{ ATA} = 760 \text{ mm Hg}$) do uzyskania wysokich wdechowych ciśnień parcjalnych tlenu. W praktyce klinicznej stosowane są ekspozycje na ciśnienie 2,4–2,8 ATA trwające od 60 do 120 min, przy których ciśnienie tlenu we krwi tętniczej może osiągać wartości od 1800 mm Hg do 2200 mm Hg w zależności od stanu bariery pęcherzykowo-włóscizkowej i innych czynników. Podczas ekspozycji chorego w warunkach hiperbarycznych, do oddychania używa się 100-procentowego tlenu, który dociera do tkanek całego ciała poprzez układ sercowo-naczyniowy i mikrokrążenie. Tlen silnie indukuje reakcje komórkowe [21, 22]. Hiperbaryczna terapia tlenowa działa przeciwzapalnie poprzez zmniejszenie stężeń: białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP), cytokin prozapalnych, interferonu (*interferone*, IFN), czynnika jądrowego kappa B (*nuclear factor kappa B*, NF- κ B) i czynnika martwicy guza alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) oraz zwiększenie stężenia interleukin przeciwzapalnych. Dodatkowo HBOT indukuje angiogenezę i stymuluje produkcję komórek macierzystych [23–26]. Opisane działanie przeciwzapalne HBOT wsparte przez dowody eksperymentalne i kliniczne było jedną z poszlak sugerujących korzyści wynikające z tej metody leczenia chorych z ARDS związanym z COVID-19 [27–29]. Wielu autorów podkreślało w piśmiennictwie uzasadnienie wykorzystania HBOT w przypadkach COVID-19, nawet jeśli opublikowane dane dowodzące skuteczności tej metody nie były wówczas wystarczające [30–39]. Przeprowadzone w Klinice Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) badanie kliniczne miało za zadanie weryfikację hipotezy o bezpieczeństwie i skuteczności terapii hiperbarycznej. Przed jego rozpoczęciem nie było w bazach medycznych żadnego dostępnego publicznie wyniku prospektywnego badania z randomizacją potwierdzającego to. Wiedza dostępna w 2020 roku ograniczała się do pojedynczych opublikowanych przypadków klinicznych [40] oraz uzasadnionych hipotez badawczych opartych na wynikach wcześniejszych badań we wskazaniach innych niż COVID-19 [41]. Zainteresowanie możliwością zastosowania HBOT w COVID-19 w innych ośrodkach badawczych było wysokie, o czym świadczyły wówczas badania II fazy zarejestrowane w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT04327505 i NCT04332081) oraz próby wykorzystania tej możliwości terapeutycznej w różnych krajach jako terapii ratunkowej, nawet wobec braku jednoznacznych dowodów naukowych. W literaturze opisano jedynie kilka przypadków zastosowania HBOT w terapii chorych z ciężką niewydolnością oddechową w przebiegu COVID-19 [42]. Wszystkie dotyczyły pacjentów leczonych w szpitalu w Wuhan (Chiny). Każdy z 5 opisanych wówczas chorych, którzy otrzymali 3–8 sesji HBOT w odstępach 24-godzinnych, wykazał poprawę kliniczną i poprawę parametrów gazometrii krwi tętniczej. Niestety, ze względu na małą liczebność próby, wyniki te należało klasyfikować jedynie jako dowody niskiego poziomu (seria pojedynczych przypadków bez grupy kontrolnej). W badaniu klinicznym hipoteza badawcza zakładała, że stosowanie powtarzanych sesji HBOT jako terapii wspomagającej standardowe leczenie chorych na COVID-19 o średnim i ciężkim przebiegu może zmniejszyć ogólnoustrojową i miejscową odpowiedź zapalną w tkance i mikrokrążeniu płucnym, skutkując redukcją burzy cytokinowej. Zmiany immunologiczne wywoływane infekcją COVID-19 i ich modyfikacje pod wpływem HBOT były ostatnio opisywane także w innych pracach [43].

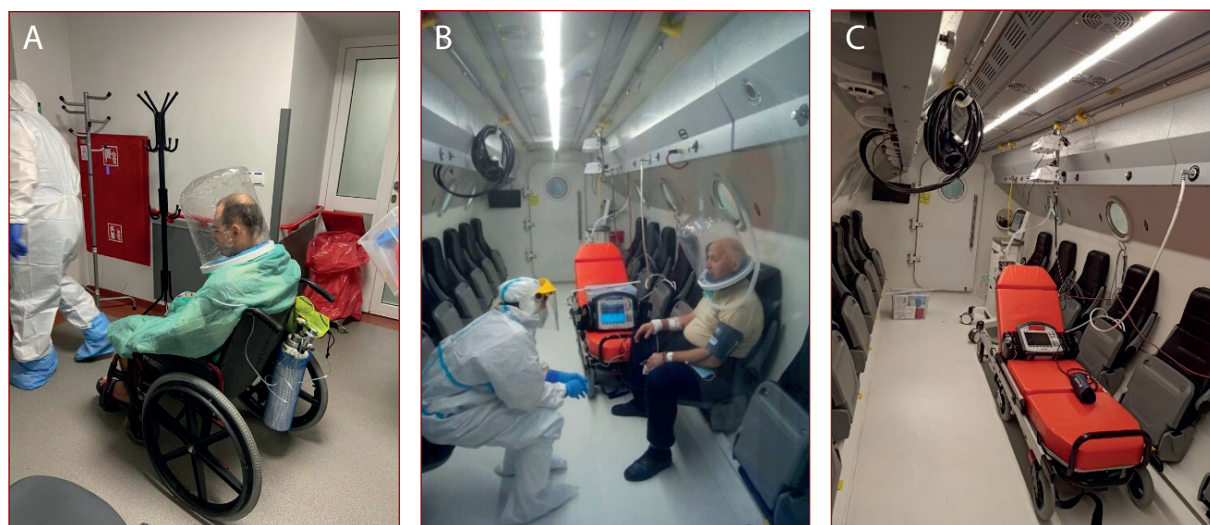
Do badania kwalifikowano chorych z narastającą niewydolnością oddechową wymagających tlenoterapii. Po włączeniu kandydatów do badania przeprowadzono randomizację. W badaniu oceniano bezpieczeństwo i skuteczność HBOT jako metody unikania intubacji i włączenia wentylacji mechanicznej. Ocenie podlegało stężenie cytokin prozapalnych oraz komórek odpowiedzi immunologicznej porównane do grupy kontrolnej. Dwudziestu ośmiu chorych na COVID-19 o nasileniu objawów od średniego do ciężkiego zapalenia płuc

było losowo przydzielanych do grup kontrolnej lub poddanej HBOT. Pacjenci poddani HBOT uczestniczyli w 5 sesjach hiperbarycznych (trwających 60 minut). Przed i po każdej sesji monitorowano poziom gazów we krwi i parametry życiowe. W określonych protokołem badania momentach terapii pobierano próbki krwi do rozszerzonych testów biochemicznych, morfologii krwi i testów immunologicznych. W trakcie badania doszło do trzech zgonów w grupie kontrolnej i żadnego zgonu w grupie poddanej HBOT. Nie stwierdzono działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii. Ponadto pacjenci otrzymujący HBOT wymagali mniejszej podaży tlenu w okresach pomiędzy sesjami HBOT oraz po ich zakończeniu. Zaobserwowano zmniejszenie stężeń: CRP, ferrytyny i dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase*, LDH) oraz zwiększenie liczby komórek CD3 w grupie pacjentów leczonych z wykorzystaniem HBOT w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wnioski

Wynik badania realizuje pierwszy cel szczegółowy osiągnięcia naukowego, potwierdzając możliwość wykonania i bezpieczeństwa HBOT u chorych na COVID-19. Ponadto w pracy wykazano, że na poziomie molekularnym HBOT może prowadzić do złagodzenia stanu zapalnego i częściowego przywrócenia odpowiedzi limfocytów T, pomimo braku statystycznie istotnego wpływu na przeżywalność. W grupie leczonej z wykorzystaniem oksygenacji hiperbarycznej stwierdzono jedynie mniejszą liczbę zgonów. Pomimo zidentyfikowanych czynników ryzyka związanych z przeprowadzeniem terapii HBOT w przypadku COVID-19 nie zaobserwowano pogorszenia stanu klinicznego u chorych poddanych terapii. Wynik ten może wskazywać, jak duże bywają różnice w kwestii oczekiwanego efektu klinicznego w zależności od metody, doboru protokołu, a nawet warunków technicznych prowadzenia terapii. Wart zauważyć, że w innym badaniu klinicznym z randomizacją prowadzonym w podobnym okresie wykazano bowiem stosunkowo wysoki odsetek działań niepożądanych [44].

Wdrożone w trakcie badania klinicznego rozwiązania techniczne dotyczące budowy układów oddechowych – choć nigdy nie były przedmiotem osobnego zgłoszenia praw własności intelektualnej – znalazły szersze zastosowanie w praktyce szpitala. Ich pierwotnym sposobem użycia było przełączanie pacjentów z wentylacji biernej 100-procentowym tlenem w warunkach normobarycznych do hiperbarycznych. Ostatecznie używane były do planowego, powtarzalnego transportu chorych z dodatnim wynikiem COVID po terenie szpitala jako środek barierowy, możliwy do wykorzystania nawet u chorych „tlenozależnych” bez przerywania ciągłości tlenoterapii z zachowaniem stałego ciśnienia końcowo-wydechowego w trakcie transportu (ryc. 1A–C).



Rycina 1A–C. Przygotowanie stanowiska do leczenia wewnątrz komory, przeprowadzenie procedury hiperbarycznej terapii tlenowej oraz sposób wykonywania transportu u chorych poddanych oksygenacji hiperbarycznej w przebiegu COVID-19

W pracy zatytułowanej „Effect of hyperbaric oxygenation on blood cytokines and arginine derivatives; no evidence for induction of inflammation or endothelial injury” realizowano 2 cel szczegółowy osiągnięcia naukowego, dokonując oceny stężenia pochodnych argininy w osoczu pacjentów poddawanych standardowej terapii HBOT z powodu powszechnie uznanych wskazań do jej zastosowania zgodnie z zaleceniami Europejskiego Komitetu Medycyny Hiperbarycznej.

Jak wykazano w literaturze, HBOT może wpływać na stan zapalny, funkcję śródbłonka i indukcję angiogenezy, a efekty te są często od siebie zależne. W tym badaniu przeanalizowano wpływ HBOT na stężenie pochodnych argininy w osoczu u pacjentów z martwiczymi zakażeniami tkanek miękkich (*necrotizing soft-tissue infection*, NSTI), aseptyczną martwicą kości (*aseptic bone necrosis*, ABN) i idiopatyczny nagły czuciowy ubytek słuchu (*idiopathic sensorineural hearing loss*, ISSNHL). Stężenia asymetrycznej dimetyloargininy (*asymmetric dimethyl arginine*, ADMA), symetrycznej dimetyloargininy (*symmetrical dimethyl arginine*, SDMA) i innych pochodnych argininy mierzono techniką płynnej chromatografii/spektrometrii mas, podczas gdy test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) zastosowano do ilościowego określenia stężenia VEGF i cytokin: IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β (*transforming growth factor beta*) przed i po HBOT u 80 pacjentów (NSTI n = 21, ISSNHL n = 53, ABN n = 6). Chociaż odnotowano pewne różnice pomiędzy grupami chorych w stężeniu ADMA i innych pochodnych argininy, jak również cytokin, należy stwierdzić, że HBOT nie wpłynęła w znaczący sposób na żaden z tych parametrów. Toksynami śródbłonka, które blokują syntazę tlenu azotu (*nitric oxide synthase*, NOS) i wpływają na produkcję NO z L-argininy, są również ADMA i SDMA [45] – metabolizowane przez dimetyloaminohydrolazę dimetyloargininy (*dimethylarginine dimethyl aminohydrolase*, DDAH), której działanie jest zaburzone na skutek stresu oksydacyjnego [46]. Stężenia ADMA i innych metylowanych pochodnych argininy zmieniają się w zależności od ich syntezy jako produktów ubocznych proteolizy i eliminacji potranslacyjnych metylowanych białek na szlaku DDAH. Niewielkie ilości tych substancji mogą być dostarczane do organizmu także wraz z pożywieniem. Zakładając stałą syntezę metylowanych pochodnych argininy, w badaniu można było się spodziewać wzrostu stężenia ADMA i SDMA w następstwie terapii hiperbarycznej, ze względu na hamujący wpływ stresu oksydacyjnego na układ enzymatyczny DDAH. Efektu tego nie obserwowano jednak *in vivo* u chorych poddanych terapii hiperbarycznej.

Pochodne argininy ADMA, SDMA oraz LNMA (*NG-Methyl-L-arginine, acetate salt*) biorą udział w metabolizmie NO i modyfikują jego funkcje fizjologiczne, w tym przebieg angiogenezy. Uważana za jedną z głównych funkcji śródbłonka produkcja NO zależy od dostępności substratu L-argininy metabolizowanej przez NOS [47–49]. Zarówno ADMA jak i L-NMMA to inhibitory NOS, a wzrost ich stężenia w surowicy pociąga za sobą zmniejszone uwalnianie śródbłonkowego NO i zwężenie światła naczyń. I ADMA, i enancjomer SDMA są postrzegane nie tylko jako wskaźniki dysfunkcji i stanu śródbłonka, ale również wiarygodne markery prognostyczne wielu chorób układu krążenia, jak miażdżycza tętnic, niewydolność serca, udar mózgu i choroby nerek [50]. Sugerowano także, że metylowane pochodne argininy kontrolują angiogenezę i mogą modyfikować działanie VEGF [51]. Ten mechanizm jest szczególnie interesujący w formacji naczyń krwionośnych w nowotworach, ale został również opisany w niedokrwieniu tkanek [52]. Istnieją wyniki badań wykazujące, że nadekspresja DDAH zwiększa ekspresję VEGF u ludzi i w mysich liniach komórkowych śródbłonka oraz że rola NO jest szczególnie ważna dla aktywności VEGF i angiogenezy [53]. Czynnikiem VEGF to specyficzny dla śródbłonka peptyd stymulujący angiogenezę i zwiększający transport argininy do wnętrza komórki śródbłonka [54].

Wyniki naszego badania mogą potwierdzać obserwację, że VEGF wzmacnia aktywność NOS poprzez modulację wychwytu argininy [55]. W połączonej grupie wszystkich chorych wzrost stężenia VEGF podczas terapii hiperbarycznej pociągał za sobą spadek stężenia wolnej argininy w surowicy, co można wyjaśnić poprzez zwiększony wychwyt komórkowy argininy jako substratu dla NOS. Byłoby to zgodne z twierdzeniem, że w komórkach śródbłonka VEGF indukuje zależny od dawki wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego NOS i jest związany ze zwiększoną produkcją NO. Nie wyjaśnia to jednak, jaki mechanizm prowadzi do wzrostu stężenia VEGF i czy obserwowana korelacja między zwiększonym stężeniem VEGF a obniżonym stężeniem

argininy w grupie badanej jest wynikiem tlenoterapii hiperbarycznej, czy też występuje niezależnie jako mechanizm regulacji aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [56].

Wnioski

W wyniku przeprowadzonego badania zrealizowano drugi cel szczegółowy cyklu publikacji, poprzez dokonanie pośredniej oceny uszkodzenia śródbłonka w trakcie standardowej terapii HBOT na podstawie stężeń pochodnych argininy jako potencjalnego markera. Chociaż stężenia cytokin i pochodnych argininy różniły się w przebiegu każdej z chorób podstawowych, oksygenacja hiperbaryczna nie wpłynęła w znaczący sposób na ich stężenie w trakcie leczenia. Wynik ten stanowi kolejny dowód, że wykorzystanie HBOT w dawkowaniu zgodnym z protokołem przyjętym w standardowej terapii (2,5 ATA) nie indukuje uszkodzenia śródbłonka ani nie zaostrza stanu zapalnego. Wraz z pojawieniem się pochodnych argininy jako potencjalnej techniki oceny stanu naczyń można stwierdzić, że choć nie znaleziono dowodów uszkodzenia śródbłonka bezpośrednio po leczeniu to odległe efekty terapii, podobnie jak walidacja metody, będą wymagały przyszłych badań. Zaobserwowana współzmiennność stężeń argininy i VEGF powinna również stanowić zaczyn do przyszłych badań nad znaczeniem klinicznym mechanizmów molekularnych w terapii HBOT.

Inny aspekt oddziaływania oksygenacji hiperbarycznej na homeostazę ustroju był przedmiotem publikacji zatytułowanej „Levels of circulating small extracellular vesicles in patients treated with hyperbaric oxygenation”, w której realizowano trzeci cel szczegółowy opisując wyniki oznaczeń ilościowych stężenia frakcji egzosomalnej mikropęcherzyków błonowych. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach wskazują, że krążące w osoczu małe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (*extracellular vesicles*, EV) odgrywają ważną rolę w fizjologii i stanach chorobowych występujących u człowieka. Wykazano, że w różnych procesach biologicznych uczestniczą szczególnie EV o średnicy 30–150 nm i są również określane jako egzosomy [57]. Wytwarzają je wszystkie komórki i uwalniają do przestrzeni pozakomórkowej [58]. Zwiększone ilości EV są uwalniane z komórek zarówno podczas stanu zapalnego, jak i angiogenezy. Wyniki ostatnich badań na modelach szczurzych wskazują na możliwość wykorzystania EV pochodzących z makrofagów jako nowych środków terapeutycznych do hamowania stanu zapalnego i poprawy gojenia się ran [59]. Udoskonalone metody molekularne izolacji i badania EV umożliwiły w ostatnich latach ocenę ich stężenia jako czynnika prognostycznego lub wskaźnika skuteczności terapeutycznej. Wyniki niektórych badań nad leczeniem chorych na nowotwory [60–62] wskazują na przykład na znaczenie EV w rozwoju lub hamowaniu wzrostu guza. Potencjał przeciwnowotworowy został opisany w cytotoksyczności wobec komórek nowotworowych aktywowanych przez egzosomy [58]. Wyniki te uwzględniają znaczenie mikrośrodowiska guza, którego jedną z głównych cech jest niedotlenienie [60], a to następnie indukuje produkcję EV w takich warunkach [63].

Do czasu wykonania badania brakowało doniesień oceniających wpływ HBOT na poziom krążących EV u ludzi. Większość badań molekularnych nad HBOT przeprowadzono *in vitro* przy użyciu modeli hodowli komórkowych, takich jak ludzkie komórki śródbłonka żyły pępowinowej (*primary human umbilical vein endothelial cells*, HUVEC) lub *in vivo* przy użyciu różnych modeli zwierzęcych. Publikacja będąca przedmiotem trzeciego w cyklu artykułu stanowi pierwsze doniesienie przedstawiające wyniki badania pilotażowego oceniającego wpływ HBOT na zmiany w stężeniu krążących EV w praktyce klinicznej. Celem tego badania pilotażowego było określenie wpływu terapii HBOT na stężenie krążących EV w surowicy pacjentów z NSTI, ABN oraz ISSNHL. Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pochodzące z surowicy wyizolowano i oznaczono ilościowo u 80 pacjentów przed i po terapii HBOT stosowanej u pacjentów z NSTI, ISSNHL i ABN, jak również u zdrowych osób z grupy kontrolnej, które nie były poddane terapii HBOT ani steroidami.

Liczba publikacji naukowych opisujących funkcje biologiczne i możliwe terapeutyczne zastosowanie EV w ostatnich latach rośnie wykładniczo. Uważa się, że EV przyczyniają się do komunikacji międzykomórkowej poprzez interakcję zarówno z komórkami odległymi, jak i znajdującymi się w bezpośrednim sąsiedztwie. Opisano, że pośredniczą w różnych procesach biologicznych, w tym odpowiedzi immunologicznej [64], transdukcji sygnału [65], prezentacji antygenu [66], angiogenezie [67] i funkcji śródbłonka [68–70]. Szeroki

zakres funkcji EV w biologii komórki można wytłumaczyć złożonym składem, który obejmuje szeroką gamę cząsteczek, w tym białka [71], lipidy i kwasy nukleinowe [72, 73]. Ilość wydzielanych EV wyraźnie zależy od warunków środowiskowych i często jest stymulowana w stanach patologicznych, takich jak infekcje [74, 75]. Ponieważ EV mogą być wydzielane przez wszystkie komórki organizmu, w tym retikulocyty [76], komórki B [77], komórki dendrytyczne [78], płytki krwi [79], kardiomiocyty [80], komórki śródbłonna i komórki macierzyste [81], krążące w krwioobiegu EV są heterogeniczne pod względem pochodzenia komórkowego. Ta heterogeniczność znajduje odzwierciedlenie w liczbie modyfikowanych funkcji biologicznych, takich jak wpływ na regenerację tkanek [82] i gojenie się ran [83, 84]. Niektóre EV zostały zidentyfikowane jako specyficzne dla pewnych funkcji, jak na przykład te pochodzące z makrofagów, które, jak wykazano, odgrywają ważną rolę w modulowaniu stanu zapalnego [85, 86]. W jednym z badań z udziałem osób zdrowych i chorych z idiopatycznymi miopatiami zapalnymi wykazano, że osoby zdrowe mają średnio niższe stężenie EV niż osoby chore [87].

W naszym badaniu oceniliśmy stężenia EV pochodzących z surowicy u pacjentów przed i po leczeniu z wykorzystaniem standardowego protokołu dawkowania tlenu hiperbarycznego. Dobór grup badawczych pozwolił na porównanie chorych z martwicą tkanek zakaźnych, jałową martwicą kości oraz tych bez martwicy tkanek, u których zastosowano HBOT z powodu ISSNHL. Należy zaznaczyć, że jałową martwicą kości w grupie ABN były niewielkie zmiany martwicze zlokalizowane w proksymalnej i dystalnej nasadzie kości udowej. Można przypuszczać, że niskie wyjściowe poziomy EV w tej grupie odzwierciedlają stosunkowo słabe miejscowe nasilenie procesu martwiczego bez aktywacji ogólnoustrojowego procesu zapalnego. Podkreślają to podobne stężenia krążących EV u pacjentów z ABN przed HBOT i NC. Istotnie podwyższone stężenia EV w surowicy obserwowano tylko w grupie z ISSNHL. Żaden z procesów martwiczych leczonych z wykorzystaniem HBOT – ani jałowy, ani wywołany rozległą infekcją – nie indukował statystycznie istotnego wzrostu stężenia EV w surowicy, mimo że martwicze infekcje tkanek miękkich korelują ze znacznym wzrostem komunikacji międzykomórkowej związanej z odpowiedziami immunologicznymi oraz procesami apoptozy i naprawy. W konsekwencji chorobom tym towarzyszy większe stężenie cząsteczek sygnałowych, które są uwalniane do krwioobiegu albo jako czynniki rozpuszczalne, albo zamknięte w EV. Nie obserwowano tego efektu w warunkach hiperoksji tkankowej indukowanej oksigenacją hiperbaryczną przy ciśnieniu parcjalnym tlenu w mieszaninie oddechowej powyżej 2000 mm Hg. Leczenie nie miało wpływu na zwiększenie lub zmniejszenie liczby krążących EV w surowicy. W wyniku badania zaobserwowano znaczny wzrost stężenia krążących EV u chorych z ISSNHL, którzy otrzymywali jednocześnie leczenie systemową steroidoterapią i HBOT po terapii HBOT ($p < 0,05$), a także istotnie podwyższone stężenia EV po terapii HBOT w porównaniu z pacjentami z NSTI ($p < 0,05$) i ABN ($p < 0,01$). Wzrost stężenia EV nastąpił tylko w grupie chorych leczonych z powodu ISSNHL, co można przypisać ogólnoustrojowemu leczeniu kortykosteroidami, które chorzy otrzymywali w ciągu 7 dni od rozpoznania. Należy zauważyć, że pacjenci z ISSNHL i NSTI mieli podwyższone stężenia krążących EV przed HBOT w porównaniu ze zdrowymi dawcami. Można to przypisać stanowi chorobowemu lub leczeniu ogólnoustrojowemu, które otrzymali przed HBOT. Otwartą kwestią pozostaje również interakcja między steroidami a tlenem hiperbarycznym, chociaż klinicznie udokumentowano skuteczność jednoczesnego stosowania steroidów i tlenu hiperbarycznego w ISSNHL [88].

Wnioski

W wyniku badania zrealizowano trzeci cel szczegółowy cyklu habilitacyjnego polegający na ocenie przydatności oznaczeń ilościowych stężenia frakcji egzosomalnej mikropęcherzyków błonowych jako potencjalnego wskaźnika intensywności stanu zapalnego w przebiegu standardowej HBOT. Publikacja stanowiąca pierwsze doniesienie oceniające wpływ HBOT na zmiany w stężeniu EV w praktyce klinicznej dowiodła, że wykorzystanie wyłącznie ilościowego badania frakcji egzosomalnej jest mało prawdopodobne jako narzędzie monitorowania skuteczności terapii. Przy obecnym poziomie techniki służącej separacji i oznaczeniu mikropęcherzyków przydatność metody ilościowej w praktyce klinicznej jest się ograniczona. Wydaje się,

że w przyszłości dopiero jakościowe badania składu, nie poprzestające wyłącznie na ocenie stężenia EV w surowicy krwi, mogą ujawnić potencjalną funkcjonalną rolę krążących mikropęcherzyków.

Ostatnim artykułem w cyklu publikacji, czyli „High-altitude decompression sickness treated with hyperbaric therapy and extracorporeal oxygenation” realizowano czwarty cel osiągnięcia naukowego. Jest nim opis pierwszego udokumentowanego przypadku leczenia pacjenta z ciężką postacią choroby dekompresyjnej dużych wysokości (*high-altitude decompression sickness*, HADCS), która wystąpiła na skutek awarii samolotu odrzutowego MiG-29 w trakcie wykonywania zadania w przestrzeni powietrznej. Leczenie z wykorzystaniem HBOT według modyfikowanej tabeli dekompresyjnej US Navy nr 6 wykonałem osobiście w WIM w 2018 roku, na nowo utworzonym przeze mnie (6 miesięcy wcześniej) Oddziale Klinicznym Medycyny Hiperbarycznej. Choroba dekompresyjna dużych wysokości jest stosunkowo rzadka i wiąże się głównie z przebiegiem wypadków i katastrof lotniczych. W ciągu ostatnich 50 lat opublikowano niewiele prac dotyczących etiologii HADCS [89], a może ona mieć szerokie spektrum objawów i zmienny przebieg kliniczny. Rokowanie zależy od ciężkości HADCS oraz liczby narządów objętych procesem chorobowym [90]. Patofizjologia jest identyczna jak w przypadku choroby dekompresyjnej typów I i II u nurków, w przypadku HADCS spadek ciśnienia atmosferycznego poniżej 1 ATA wywołuje jednak współistniejące niedotlenienie, które znacząco pogarsza rokowanie. Do czasu publikacji artykułu opisano tylko jeden przypadek udanego leczenia hiperbarycznego oraz pozaustrojowej oksygenacji. Dotyczył on jednak klasycznej postaci choroby dekompresyjnej u nurka [91]. W dostępnym obecnie piśmiennictwie znajdują się nieliczne opisy przypadków dotyczące mniej zaawansowanego leczenia ciężkiej choroby dekompresyjnej spowodowanej nagłą depresuryzacją do ciśnienia poniżej 1 ATA i zwykle odnoszą się do treningu hipobarycznego personelu latającego [92], przypadkowej dekompresji statku powietrznego lub ekstremalnych wahań ciśnienia podczas lotu [93, 94]. Opisywano również przypadki ciężkiego DCS z objawami zatorowości gazowej [95]. W ostatniej pracy zamykającej cykl publikacji opisałem przypadek ciężkiego, zagrażającego życiu HADCS u 51-letniego pilota. Terapia obejmowała oksygenację hiperbaryczną oraz ECMO, w którego wyniku uzyskano całkowite wyleczenie bez jakiegokolwiek trwałego uszkodzenia narządów ani deficytów neurologicznych.

Pięćdziesięcioletni pilot odrzutowca po wykonaniu awaryjnego lądowania został przetransportowany do WIM w szybko pogarszającym się stanie. Skarżył się na ciężką duszność, zawroty głowy, drętwienie nóg i narastający niedowład kończyny górnej prawej oraz porażenie nerwu twarzonego. Obserwowano objaw marmurkowatej skóry na całym ciele, zwłaszcza na kończynach i plecach – a stanowi to objaw patognomoniczny dla DCS. W pierwszych wynikach badań uwagę zwracały szczególnie: SpO₂ 89%, PaO₂ 72 mm Hg, HCT 68,9%, Hgb 22,6 g/dl, mleczany 4,7 mmol/l; K⁺ 6,0 mmol/l. Chory zgłaszał uporczywe pragnienie pomimo wlewu 1500 ml krystaloidów. Obserwowano także szybko narastające, masywne obrzęki twarzy i kończyn. Tomografia komputerowa głowy zwizualizowała wysoką gęstość w świetle wszystkich tętnic wewnątrzczaszkowych, co sugerowało zatorowość lub ciężki skurcz naczyń. Po 180 minutach terapii hiperbarycznej oraz intensywnej farmakoterapii objawy neurologiczne całkowicie ustąpiły. Poprawiły się też parametry biochemiczne (np. stężenie mleczanów uległo zmniejszeniu do 5,1 mmol/l). Obrzęk się jednak nasilił, a hematokryt utrzymywał powyżej 60%. Podczas sesji hiperbarycznej chory otrzymał 3500 ml krystaloidów (łącznie 6000 ml od chwili wypadku) i stale prezentował objawy deficytu płynowego oraz bezmocz. Pełna procedura HBOT trwała prawie 5 godzin (285 minut), w czasie których przebywałem z pacjentem w warunkach sztucznie wytworzonego nadciśnienia, a w jej trakcie konieczne było nieplanowane przerwanie procedury mojej dekompresji. Z powodu konieczności zdjęcia układu wspomagającego oddychanie doszło wówczas u mnie do bezpośredniego narażenia zdrowia, co stanowiło podstawę przyszłego przyznania wyróżnień, o których mowa w punktach 10.2 oraz 10.3. Pomimo całkowitego wycofania objawów neurologicznych u pacjenta, w ciągu kolejnych godzin pogorszyły się jego parametry wentylacji. W ciągu 24 godzin od przyjęcia rozpoczęto terapię nerkozastępczą, a następnie ECMO. Wówczas stan niewydolności wielonarządowej chorego zaczął ulegać poprawie. W 7. dobie VV-ECMO przerwano i ekstubowano tchawicę następnego dnia. Po 12 dniach intensywnej terapii zakończono leczenie, bez upośledzenia czynności

układu oddechowego i serca ani jakichkolwiek deficytów neurologicznych. Przypadek pilota MiG-29 jest nie tylko pierwszym udokumentowanym studium skutecznego leczenia HADCS z wykorzystaniem HBOT i ECMO, ale także jaskrawym przykładem klinicznej manifestacji ciężkich zaburzeń homeostazy śródbłonna naczyniowego. W trakcie leczenia obserwowaliśmy dwa odmienne etapy choroby. Pierwszy dotyczył okresu od chwili wypadku do zakończenia terapii hiperbarycznej i obejmował głównie objawy neurologiczne oraz zaburzenia funkcji śródbłonna będące bezpośrednim skutkiem wystąpienia HADCS. Na drugim etapie dominowało nasilenie objawów pierwotnego uszkodzenia śródbłonna, pogłębione przez skutki uboczne silnej ekspozycji hiperbarycznej oraz intensywnej resuscytacji płynowej [96]. Mechanizmy te skutkowały masywnym przesunięciem płynowym z wnętrza naczyń krwionośnych do przestrzeni międzykomórkowej, czego dowodziły wyniki badań biochemicznych. Wysokie parametry hematokrytu, około 65%, znajdowały odzwierciedlenie w obrazie klinicznym, w którym istotnie utrudnione było nawet pobranie krwi ze względu na jej gęstość. Opisany w artykule przypadek jest jaskrawą manifestacją skutków w postaci niewydolności krążenia, do których może prowadzić masywne uszkodzenie śródbłonna i związana z jego nieszczelnością migracja płynu do przestrzeni pozakomórkowej. Choć terapia nerkozastępcza została opisana jako skuteczna metoda leczenia ostrej niewydolności nerek w przebiegu DCS, w tym wypadku jej zastosowanie nie było wystarczające, by wyeliminować przeciążenia płynowe. Duże trudności z utrzymaniem wydolności układu oddechowego również wiązały się z narastaniem objawów obrzęku płuc. Można przypuszczać, że stan śródbłonna naczyń płucnych nie różnił się istotnie od stanu śródbłonna ścian pozostałych naczyń ustroju. Z jednej strony ucieczka płynów leżąca u podstaw narastającej niewydolności krążenia wymagała agresywnej resuscytacji płynowej, z drugiej – powodowała narastające objawy obrzęku płuc oraz obwodowych części ciała. Toksyczność tlenowa występująca w mechanizmie Lorraina Smitha mogła odgrywać dodatkową rolę w niewydolności oddechowej i wpływać na pogorszenie dyfuzji pęcherzykowo-włośniczkowej.

Wnioski

Niniejsza publikacja realizuje czwarty cel szczegółowy przedstawionego dzieła. Intencją autorów pracy było przedstawienie skuteczności HBOT w połączeniu z terapią ECMO w przypadku ciężkiej choroby dekompresyjnej dużych wysokości przebiegającej z rozległym uszkodzeniem śródbłonna co zostało zrealizowane na przykładzie leczenia pilota samolotu MiG29. Historia leczenia tego szczególnie rzadkiego stanu chorobowego dowodzi nie tylko skuteczności zastosowanych metod, ale także wskazuje, że toksyczność tlenowa w silnych i długotrwałych ekspozycjach HBOT (niezbędnych w ratunkowym leczeniu choroby dekompresyjnej) może pogłębić pierwotne uszkodzenie kapilar. Ponadto ECMO włączone w drugiej fazie choroby dekompresyjnej po zakończeniu ratunkowej HBOT może być na poziomie mikrokrażenia skuteczniejsze w eliminacji pęcherzyków wolnej fazy gazowej niż kontynuowanie powtarzanych cykli terapii hiperbarycznej.

4.3.6. Podsumowanie i potencjalne możliwości wykorzystania osiągnięcia naukowego

Cel główny osiągnięcia naukowego, jakim była ocena możliwości wykorzystania terapii hiperbarycznej jako metody leczenia chorych na COVID-19 oraz przydatności nowoczesnych technik laboratoryjnych w optymalizacji efektów HBOT, został zrealizowany poprzez realizację czterech celów szczegółowych dzieła. W wyniku pracy udało się wyciągnąć wnioski dotyczące bezpieczeństwa oraz efektów HBOT w leczeniu chorych na COVID-19 o średnim i ciężkim przebiegu. Wynik badania klinicznego ma większe znaczenie, ponieważ przebieg tego schorzenia w znacznym stopniu upośledza homeostazę śródbłonna, przez co skuteczność i bezpieczeństwo terapii należy rozpatrywać przez pryzmat opisywanych dotychczas w literaturze ryzyk związanych ze skutkami ubocznymi dawkowania hiperbarycznego tlenu. Równoległe z polskim badaniem dotyczącym stosowania HBOT u chorych na zaawansowaną postać COVID-19 kliniczne badania z randomizacją były prowadzone w Szwecji [97] oraz we Francji [98]. Oba przebiegały według

podobnego protokołu jak badanie polskie – chorzy na zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 podlegali randomizacji do grup: poddanej HBOT lub kontrolnej w celu ustalenia skuteczności HBOT w uniknięciu wdrożenia pełnej intensywnej terapii z respiratoroterapią i/lub ECMO. Oba badania, podobnie jak polskie, zostały zakończone w połowie zaplanowanych grup pacjentów. W badaniu francuskim skoncentrowano się głównie na parametrach klinicznych, w tym przeżycia i czasu pobytu w szpitalu, bez szczegółowych badań immunologicznych. W analizie częściowej (interim) nie obserwowano – podobnie jak w polskim badaniu – statystycznie istotnej skuteczności klinicznej HBOT. W badaniu polskim stwierdziliśmy znacznie mniejszą liczbę działań niepożądanych terapii, co może wynikać zarówno z różnic w dostępnych środkach technicznych, jak i praktyki personelu medycznego (w klinice WIM realizowanych jest rocznie około 8000 zabiegów HBOT, włącznie z pełnospektralnym leczeniem w trybie intensywnej terapii w wykonaniu personelu anestezjologicznego).

Zastosowanie oksigenacji hiperbarycznej jako standardowej metody leczenia chorych na COVID-19 jest w świetle naszych badań mało prawdopodobne ze względu na techniczne ograniczenia tej metody, dużą złożoność wykonania samej procedury oraz ograniczoną efektywność kliniczną w stosunku do prostszych metod (wentylacja mechaniczna). Wystarczy zwrócić uwagę, jak niewiele ośrodków dysponuje komorami wielomiejscowymi umożliwiającymi bezpieczne prowadzenie leczenia w warunkach intensywnej terapii. Tymczasem nawet te nieliczne zlokalizowane są z reguły w dużym oddaleniu od oddziałów intensywnej terapii i nie zawsze pozostają połączone traktami komunikacyjnymi z głównymi częściami szpitala, co bezpośrednio wpływa na liczbę powikłań powstałych na skutek powtarzanego transportu chorych. Jeśli w spektrum tych obiektywnych trudnień uwzględnić także fakt, że oksigenacja hiperbaryczna jest procedurą angażującą dużą liczbę personelu lekarskiego i pielęgniarskiego posiadającego kwalifikacje w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii, co skutkuje wyłączeniem tego zespołu z możliwości udzielania świadczeń innym pacjentom, należy stwierdzić, że wykorzystanie HBOT jako standardowej metody leczenia jest mało prawdopodobne. Jedynie w szczególnych przypadkach HBOT mogłaby znaleźć zastosowanie jako metoda „unikania intubacji” w najlepiej wyposażonych i przygotowanych do tego ośrodkach. Dotyczy to wąskiej grupy chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19, z narastającą niewydolnością oddechową, którzy z różnych przyczyn nie wyrażają zgody na intubację pomimo spełnienia warunków do rozpoczęcia wentylacji mechanicznej.

Spośród wybranych technik molekularnych zastosowanych w drugiej i trzeciej pracy, które są przedmiotem osiągnięcia naukowego, warto zwrócić uwagę na oznaczenia pochodnych argininy. W przyszłości będą one na pewno przedmiotem bardziej szczegółowych badań naukowych nad funkcją śródbłonna naczyniowego oraz reakcji enzymatycznych układu tlenu azotu regulujących homeostazę tego narządu. Wykorzystanie tych związków w innych dziedzinach medycyny jako markerów uszkodzenia śródbłonna oraz zaawansowania niektórych schorzeń naczyniowych czyni z nich interesujący wskaźnik diagnostyczny bezpośrednio odnoszący się do funkcji endothelium. Mimo że wynik badania przedstawionego w drugiej pracy sugeruje raczej brak wpływu oksigenacji hiperbarycznej na stan śródbłonna naczyniowego, pochodne argininy mogą znaleźć zastosowanie w ocenie odległych następstw terapii, a także w ocenie procesu angiogenezy dzięki wykorzystaniu roli argininy w modulowaniu tego procesu poprzez wpływ na stężenie VEGF. Jest jednak za wcześnie na to, podobnie jak w przypadku frakcji egzosomalnej mikropęcherzyków błonowych, by owe metody traktować jako gotowe do wykorzystania w ocenie skutków terapii HBOT. Przy obecnym stanie wiedzy medycznej oraz wobec technicznych możliwości oznaczenia tych cząsteczek konieczne są nie tylko dalsze badania ilościowe, ale przede wszystkim jakościowe nad ich funkcją i mechanizmem działania. Do tego czasu uzyskane wyniki, w których nie stwierdzono dowodów uszkodzenia śródbłonna, lub indukcji stanu zapalnego w wyniku zastosowania HBOT, mogą służyć jedynie jako kolejny dowód bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem hiperbarycznego tlenu.

Zaprezentowane w czwartej pracy zastosowanie HBOT wraz z krążeniem pozaustrojowym ECMO w spektrum procedur intensywnej terapii z całą pewnością wpisuje się w przyszłość wykorzystania tych

technik w leczeniu choroby dekompresyjnej o ciężkim przebiegu. Przedstawiony przypadek ratunkowej terapii pilota samolotu MiG-29 nie tylko potwierdził skuteczność tego leczenia w przypadku rzadkiej postaci DCS związanej z dużą wysokością, ale także sugeruje wykorzystanie ECMO jako alternatywnej metody przyczynowego leczenia DCS w drugiej fazie choroby, przebiegającej z rozległym uszkodzeniem śródbłonna. Choć doniesienie to dotyczy szczególnie rzadkiego przypadku schorzenia związanego głównie z awariami statków powietrznych, to jednak wiedza na temat skutecznego leczenia HADCS będzie zyskiwała na znaczeniu wraz ze wzrostem intensywności podróży drogą lotniczą, a w odległej przyszłości także obecnością i bytowaniem człowieka w przestrzeni kosmicznej. W warunkach, w których niemożliwe stanie się uniknięcie wszelkich awarii, wiedza dotycząca skuteczności metod ratowania życia będzie równie istotna jak miniaturyzacja oraz prostota obsługi narzędzi służących do jej wykorzystania. To zagadnienie było przedmiotem konsultacji, jakie na podstawie niniejszego przypadku prowadziliśmy w 2020 roku z ekspertami Europejskiej Agencji Kosmicznej z udziałem Wojskowego Instytutu Medycznego oraz Krajowego Ośrodka Medycyny Hiperbarycznej. Choć przeprowadzenie ratunkowej terapii hiperbarycznej na pokładzie Międzynarodowej Stacji Kosmicznej jest już elementem obowiązujących awaryjnych procedur operacyjnych (możliwa do realizacji na przykład w służbie powietrznej), to jednak zastosowanie krążenia pozaustrojowego w tych warunkach wydaje się obecnie bardzo odległą przyszłością. Przypadek kliniczny zaprezentowany w czwartym artykule cyklu może sugerować przyszły kierunek prac wdrożeniowych, zaś autorzy wyrażają przekonanie, że w przyszłości będzie możliwe wykonywanie HBOT i ECMO łącznie.

5. Opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych

5.1. Pozostały dorobek naukowy

Od zakończenia stażu podyplomowego i rozpoczęcia praktyki zawodowej byłem zaangażowany w pracę naukową. Na pierwszym etapie mojej drogi zawodowej przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, głównym obszarem moich zainteresowań naukowych były kwestie ratownictwa w systemie bezpieczeństwa narodowego oraz formalne i kliniczne aspekty ograniczenia procedur medycznych wobec braku skuteczności leczenia podtrzymującego życie na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii. W obu wymienionych wyżej obszarach zainteresowań równie istotne były aspekty kliniczne, jak i prawne wykorzystania technologii medycznych. Z tego powodu równolegle do studiów doktoranckich rozpocząłem pięcioletnie zaoczne studia magisterskie w dziedzinie prawa. Początkowo realizowałem je na Wydziale Prawa, Administracji i Ekonomii Uniwersytetu Wrocławskiego, a następnie w Wyższej Szkole Prawa we Wrocławiu, gdzie obroniłem pracę magisterską zatytułowaną „Legalność ograniczenia terapii daremnej w polskim systemie prawa powszechnego”.

5.1.1. System ratownictwa i bezpieczeństwo publiczne

Zagadnienia poruszone w ramach publikacji oraz wystąpień na konferencjach naukowych z zakresu ratownictwa i bezpieczeństwa narodowego dotyczyły takich kwestii, jak aspekty prawne użycia zautomatyzowanej defibrylacji zewnętrznej [99] oraz policyjnych procedur ratownictwa [100] czy analizy bezpieczeństwa wewnętrznego państwa w świetle katastrof i wypadków masowych, jakie wydarzyły się do 2015 roku [101]. Jedną z publikacji poruszających zagadnienia ratownictwa w systemie bezpieczeństwa narodowego była analiza instytucji prawnej przymusu bezpośredniego jako narzędzia interwencji medycznej w sytuacjach zagrożenia życia i zdrowia. Publikacja dotyczyła istotnego wówczas zagadnienia wykonywania przymusu bezpośredniego przez personel medyczny: ratowników medycznych, pielęgniarki i lekarzy, a także funkcjonariuszy innych służb posiadających stosowne kwalifikacje w świetle nowych uprawnień ustawowych dotyczących stosowania przymusu bezpośredniego [102].

5.1.2. Terapia daremna

Drugim obszarem badawczym w tym okresie były aspekty formalne oraz kliniczne leczenia podtrzymującego życie na oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii. W rezultacie prac nad stroną formalną na łamach czasopisma „Anaesthesiology Intensive Therapy” ukazały się publikacje naukowe poświęcone kwestii zgody na leczenie wydawanej zarówno przez pacjenta przytomnego przed przyjęciem na oddział intensywnej terapii, jak i kwestie zgody *pro futuro* dotyczącej ewentualnego leczenia na OAIIT wydawanej

przez pacjenta przed zabiegiem operacyjnym [103]. Kolejne publikacje w tej serii poświęcone były kwestii bezpieczeństwa karno-prawnego lekarza oddziału anestezjologii i intensywnej terapii w kontekście zgody na leczenie pacjenta nieprzytomnego [104] lub odmawiającego leczenia [105]. Zagadnienie bezpieczeństwa karno-prawnego lekarzy intensywnej terapii w świetle zgody na zabieg medyczny było także przedmiotem licznych wystąpień na konferencjach krajowych oraz publikacji skierowanych zarówno do środowiska lekarzy, jak i prawników [106–109]. Problemy dotyczące ograniczeń terapii daremnej z perspektywy klinicznej stały się przedmiotem badania prowadzonego przeze mnie w Katedrze Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Badanie obejmowało retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 48 godzin poprzedzających zgon 226 pacjentów leczonych na OAIIT. Celem badania była ocena czynników wpływających na ograniczenie procedur uznanych za daremne na polskich oddziałach intensywnej terapii. Wynik dowodził tego, jak często w praktyce klinicznej podejmowane są decyzje o ograniczeniu wybranych procedur intensywnej terapii bez uwzględnienia stosownych wpisów w historii choroby. Badanie stało się zacznym mojej rozprawy doktorskiej i zostało opublikowane [110 (IF 1,514)]. Wzbogacone o analizę formalno-prawną, stanowiącą treść pracy magisterskiej z zakresu prawa badanie skutkowało publikacją książki *Terapia daremna: podręcznik dla lekarzy i prawników* [111], rozdziału w polskim podręczniku do intensywnej terapii autorstwa prof. dr. hab. n. med. Zbigniewa Rybickiego [112] oraz posłużyło do wydania pierwszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii dotyczących postępowania wobec braku skuteczności podtrzymywania funkcji narządów (terapii daremnej) u pacjentów pozbawionych możliwości świadomego składania oświadczeń woli na oddziałach intensywnej terapii [113]. Wytyczne te obowiązują, a treść formularza dotyczącego ograniczenia terapii daremnej zaproponowana na łamach mojej rozprawy doktorskiej stanowi element dokumentacji medycznej stosowanej obecnie na polskich oddziałach intensywnej terapii. Do 2015 roku byłem także współautorem kilku publikacji z dziedziny anestezjologii i intensywnej terapii obejmujących kwestie pozycjonowania ciała pacjenta w trakcie leczenia na stanowisku intensywnej terapii oraz występowania zapalenia płuc w przebiegu przewlekłej wentylacji mechanicznej [114, 115]. Ponadto uczestniczyłem w przygotowaniu publikacji poruszających tematy hipowentylacji oraz hipoksycznego uszkodzenia mózgowia w medycynie sądowej [116, 117 (łącznie IF 3,906)].

5.1.3. Oksygenacja hiperbaryczna w zastosowaniach klinicznych

Po obronie pracy doktorskiej w 2015 roku obszar moich zainteresowań naukowych był ściśle związany z przebiegiem praktyki medycznej w ramach zawodowej służby wojskowej. Wraz z utworzeniem Oddziału Klinicznego Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego prowadziłem działalność naukową, uczestnicząc aktywnie między innymi w 5. Europejskiej Konferencji Międzynarodowego Komitetu Medycyny Wojskowej. Prezentowane prace poświęcono medycynie hiperbarycznej jako elementowi planowania operacji bojowych wschodniej flanki NATO [118], leczenia lekkich urazów mózgu (*mild traumatic brain injury*, mTBI) oraz zespołu stresu pourazowego (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) w praktyce klinicznej [119]. W pracy naukowej poruszałem także problematykę leczenia chorych z zatorami tętnicy środkowej siatkówki [120]. W ramach działalności naukowej prowadzonego przeze mnie Oddziału Klinicznego Medycyny Hiperbarycznej uczestniczyłem w badaniach dotyczących zastosowania HBOT w ostrych zatruciach tlenkiem węgla oraz atopowym zapaleniu skóry o ciężkim przebiegu w pediatrii [121–124 (łącznie IF 4,964)], a także leczenia chorych z nagłą głuchotą idiopatyczną [125–127 (łącznie IF 3,9)]. Leczone na oddziale rzadkie przypadki schorzeń związanych z występowaniem choroby dekompresyjnej, lub zatorów gazowych były opisywane zarówno w polskich, jak i zagranicznych publikacjach. Dotyczyło to między innymi przypadku pacjenta, który z powodu zatoru gazowego powstałego jatrogennie na skutek uszkodzenia układu do dializoterapii [128] został poddany terapii w Klinice Medycyny Hiperbarycznej w trybie ratunkowym, a skutkiem leczenia zatoru gazowego dużych naczyń tętniczych potwierdzonego w badaniu tomograficznym było całkowite wycofanie objawów. Inny opis przypadku będący przedmiotem czwartej publikacji wchodzącej

w skład cyklu, prezentowano zarówno na krajowych, jak i zagranicznych konferencjach w formie referatów i streszczeń zjazdowych [129].

Zagadnienia dotyczące wpływu podwyższonego ciśnienia atmosfery na funkcje poznawcze człowieka stały się przedmiotem badań prowadzonych w Klinice Medycyny Hiperbarycznej we współpracy z Krajowym Ośrodkiem Medycyny Hiperbarycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i skutkowały prezentacją wyników w formie wystąpienia oraz streszczenia zjazdowego na konferencji Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej, a także European Baromedical Society w Tel Awiwie. Ich zwieńczeniem jest publikacja naukowa podsumowująca zaburzenia funkcji poznawczych i uwagi wśród personelu wykonującego czynności medyczne w trakcie HBOT pod wpływem działania wysokich prędkości parcjalnych gazów obojętnych (azotu). Do oceny tych parametrów w badaniu wykorzystana została technika okulografii z wykorzystaniem kamery podczerwieni w warunkach hiperbarycznych [130, 131 (łącznie IF 2,1)].

5.1.4. Tlen i hipoksja w patofizjologii nowotworów

Ważnym elementem merytorycznego przygotowania do badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego był mój udział w międzynarodowych pracach badawczych realizowanych na mocy umowy WIM z Katedrą i Zakładem Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego poświęconych molekularnym mechanizmom hipoksji, angiogenezy oraz roli mikropełcherzyków błonowych w przebiegu nowotworów. Pierwsza z prac dotyczyła roli egzosomów pochodzących z nabłonka komórek nowotworowych w kształtowaniu mikrośrodowiska guza oraz jego wpływie na proces budowy patologicznych naczyń krwionośnych [132 (IF 6,639)]. Druga praca, poświęcona również badaniu roli mikropełcherzyków błonowych, skupiona była na analizowaniu ich roli jako mediatora informacji indukującego powstawanie hipoksji na skutek wydzielania z tkanki nowotworowej raka płaskonabłonkowego [133 (IF 6,575)]. W ostatniej publikacji poruszającej zagadnienie komórkowego efektu zmiany ciśnień parcjalnych tlenu dowiedziono, że hipoksja wpływa na efekty kliniczne stosowanej farmakoterapii i zmniejsza skuteczność resweratrolu w komórkach raka jajnika [134 (IF 5,6)].

5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie

- 5.2.1. Polish Medical Research Agency (grant 2020/ABM/COVID19/0043). W ramach grantu przeprowadzone zostało niekomercyjne badanie kliniczne and wykorzystaniem oksygenacji hiperbarycznej w leczeniu zapalenia płuc w przebiegu infekcji SARS CoV-2 o średnim i ciężkim przebiegu. W projekcie pełniłem rolę koordynatora: byłem współautorem projektu badania oraz jego metody wraz z głównym badaczem (prof. dr hab. n. med. Jacek Kot), odpowiadałem za pozyskanie finansowania, bezpieczeństwo terapii oraz zarządzanie projektem, realizację procedur zgodnie z przyjętym protokołem oraz współpracę z CRO. Rezultatem grantu jest publikacja "Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in SARS-CoV-2 pneumonia: the primary results of a randomised clinical trial" stanowiąca pierwszą pracę z cyklu publikacji o punktacji 3,9 IF.
- 5.2.2. National Science Centre, Poland UMO-2017/25/B/NZ5/02949. W ramach grantu przeprowadzono serię badań stanowiących podstawę czterech publikacji naukowych analizujących przebieg procesów zapalnych ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń w dziedzinie laryngologii. Łączna punktacja opublikowanych prac oryginalnych wynosi 19,8 IF. W projekcie jako wykonawca odpowiadałem za realizację części badania obejmującej rekrutację pacjentów z puli chorych leczonych w Klinice Medycyny Hiperbarycznej WIM. W tym zakresie byłem współautorem projektu badania oraz jego metody wraz z głównym badaczem (dr hab. Mirosław Szczepański). Odpowiadałem za bezpieczeństwo terapii oraz koordynację prac współautorów. Na etapie przygotowania publikacji odpowiadałem za przygotowanie oryginalnego tekstu, analizę formalną, korektę, selekcję oraz wizualizację danych. Badania

stanowiące podstawę drugiej oraz trzeciej pozycji w przedstawionym osiągnięciu naukowym zostały częściowo sfinansowane w ramach niniejszego grantu.

- 5.2.3. Ministry of Education and Sciences grant no 425/2016 and National Science Center grant no 2016/23/B/NZ1/03211. W ramach tych projektów realizowane były badania stanowiące podstawę serii publikacji dotyczących normalizacji fizjoksji w celu naprawy niedotlenionych tkanek ze szczególnym uwzględnieniem regulacji mikroRNA w obrębie naczyń krwionośnych. W ramach grantu brałem udział jako wykonawca w przygotowaniu tekstu publikacji, poprawkach oraz korekcie artykułu "Hypoxia, but Not Normoxia, Reduces Effects of Resveratrol on Cisplatin Treatment in A2780 Ovarian Cancer Cells: A Challenge for Resveratrol Use in Anticancer Adjuvant Cisplatin Therapy" o punktacji 6,2 IF.
- 5.2.4. 527/2018 from the Military Institute of Medicine grant for young scientists. W wyniku realizacji grantu opublikowana została praca poświęcona ocenie klinicznej oraz molekularnej skuteczności oksygenacji hiperabrycznej w ciężkiej postaci atopowego zakażenia skóry w populacji pediatrycznej. W projekcie jako wykonawca odpowiadałem za kwalifikację i leczenie pacjentów w Klinice Medycyny Hiperbarycznej WIM. W tym zakresie byłem współautorem projektu badania oraz jego metody. Odpowiadałem za bezpieczeństwo terapii. Na etapie przygotowania publikacji odpowiadałem za poprawki i korektę tekstu. Praca oryginalna będąca wynikiem grantu została opublikowana w czasopiśmie o punktacji 4,964 IF.
- 5.2.5. UMO-2017/26/M/NZ5/00877 National Science Center MB/M/48(79) /Warszawski Uniwersytet Medyczny. W wyniku grantu zostało opublikowanych siedem prac oryginalnych poświęconych molekularnym procesom wydzielania mikropęcherzyków błonowych oraz ich funkcji w procesie angiogenezy i zapalenia ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów. W projekcie jako wykonawca części prac odpowiadałem za przygotowanie oryginalnego tekstu w zakresie dotyczącym molekularnych aspektów hipoksji i angiogenezy, poprawki tekstu oraz korektę. Łączna punktacja prac opublikowanych w ramach grantu wynosi 47,814 IF.

5.3. Aktywny udział w konferencjach naukowych

- II Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Anestezjologii i Intensywnej Terapii Rejonów Polski Wschodniej, 13–15 października 2017 roku, Białowieża [Polska] – „Aspekty prawne terapii daremnej w intensywnej terapii”. Wystąpienie ustne.
- Konferencja Pułapki w Anestezjologii i Intensywnej terapii, 24–25 listopada 2017, Karpacz [Polska] – „Terapia daremna – aspekty prawne”. Wystąpienie ustne.
- VI Konferencja Edukacyjna Czasopisma „Anestezjologia Intensywna Terapia” 17–19 maja 2018 roku, Sopot [Polska] – „Terapia daremna – co się zmieniło w ostatnich latach”. Wystąpienie ustne.
- 5th International Committee of Military Medicine PANEuropean Congress on Military Medicine, 17–20 września 2018 roku, Warszawa [Polska] – „Hyperbaric medicine as part of the planning of combat operations of different types of eastern flank armed forces”. Wystąpienie ustne i streszczenie zjazdowe.
- 5th International Committee of Military Medicine PANEuropean Congress on Military Medicine, 17–20 września 2018 roku, Warszawa [Polska] – „Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of PTSD and mTBI – own experince”. Wystąpienie ustne i streszczenie zjazdowe.
- TRICON2018 – 2nd Tricontinental Meeting on Diving and Hyperbaric Medicine 23–29 września 2018 roku, Durban [South Africa] – „Successful treatment of severe high-altitude decompression sickness in a jet pilot using hyperbaric oxygen therapy and extra corporeal oxygenation”. Wystąpienie ustne i streszczenie zjazdowe.
- XX Jubileuszowa Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej, 22–25 listopada 2018 roku, Jastrzębia Góra [Polska] – „Choroba dekompresyjna dużych wysokości – opis przypadku pilota samolotu odrzutowego”. Wystąpienie ustne i streszczenie zjazdowe.

- CEEM 2019: 7th International Congress of The Polish Society for Emergency Medicine; 28th Winter Conference of Emergency Medicine and Intensive Care, 20–23 marca 2019 roku, Jelenia Góra [Polska] – „Tlenoterapia hiperbaryczna w powiązaniu z innymi technikami intensywnej terapii”. Wystąpienie ustne.
- „Hyperbaric Medicine & the Brain”, European Underwater and Baromedical Society (EUBS) 2019 Annual Scientific Meeting, 9–12 września 2019 roku, Tel Aviv [Israel] – „Cognitive functions in hyperbaric conditions”. Wystąpienie ustne.
- Konferencja Jesienne Warsztaty Okulistyczne, 3–5 października 2019 roku, Jachranka [Polska] – „Zator tętnicy środkowej siatkówki: szanse zależą od czasu i ciśnienia otoczenia”. Wystąpienie ustne i streszczenie zjazdowe.
- XXI Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej, 21–23 listopada 2019 roku, Jastrzębia Góra [Polska] – „Ocena wpływu toksyczności tlenu oraz narkozy azotowej na funkcje poznawcze człowieka z wykorzystaniem okulografii w technice rejestracji obrazu w podczerwieni”. Wystąpienie ustne i streszczenie zjazdowe.
- 20. Międzynarodowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 29–31 sierpnia 2020 roku, Kraków [Polska] – „Pandemia COVID-19 w Polsce i krajach NATO – historia prawdziwa”. Wystąpienie ustne.
- Konferencja Naukowa Czasopisma „Anestezjologia Intensywna Terapia”, 9–10 kwietnia 2021 roku, Sopot [Polska] – „Oksygenacja hiperbaryczna w trybie intensywnej terapii”. Wystąpienie ustne.
- Undersea and Hyperbaric Medicine Society (UHMS) Annual Scientific Meeting, 22–26 maja 2022 roku, Reno [USA] – „Clinical and immunological effects of hyperbaric oxygen therapy in severe non-intensive COVID-19 patients: randomized control trial. Streszczenie zjazdowe.

5.4. Opracowanie recenzji artykułów naukowych dla czasopism medycznych

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych byłem recenzentem artykułów w czasopismach naukowych: „Anesthesiology Intensive Therapy” (IF 1,7), „Lekarz Wojskowy” oraz „Biomolecules and Biomedicine” (IF 3,4). W czasopiśmie „Lekarz Wojskowy” pełniłem funkcję redaktora tematycznego działów anestezjologia i intensywna terapia oraz medycyna ratunkowa.

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji, w szczególności zagranicznej

6.1. Międzyośrodkowa współpraca naukowa

Z chwilą utworzenia Oddziału Klinicznego Medycyny Hiperbarycznej w Wojskowym Instytucie Medycznym, pełniąc obowiązki pierwszego kierownika, niezwłocznie przystąpiłem do nawiązania międzyośrodkowej współpracy naukowej. Byłem osobą uprawnioną do realizacji wspólnych badań i projektów na podstawie:

- Umowy z dnia 6 lipca 2017 roku zawartej pomiędzy Gdańskim Uniwersytetem Medycznym oraz Wojskowym Instytutem Medycznym. Umowa stanowiła formalną podstawę współpracy pomiędzy Krajowym Ośrodkiem Medycyny Hiperbarycznej oraz Oddziałem Klinicznym Medycyny Hiperbarycznej WIM. W ramach współpracy realizowano niekomercyjne badanie kliniczne finansowane z Agencji Badań Medycznych o którym mowa w punkcie 5.2.1. Osobą uprawnioną do realizacji umowy po stronie Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego był prof. dr hab. n. med. Jacek Kot.
- Umowy z dnia 27 lutego 2019 roku o numerze 314/2019 centralnego rejestru umów WIM zawartej pomiędzy Warszawskim Uniwersytetem Medycznym oraz Wojskowym Instytutem Medycznym. Umowa stanowiła formalną podstawę współpracy pomiędzy Katedrą i Zakładem Biochemii WUM a Oddziałem Klinicznym Medycyny Hiperbarycznej WIM. W ramach współpracy realizowano badania finansowane częściowo z grantów Narodowego Centrum Nauki, o których mowa w punktach 5.2.2. oraz 5.2.5.
- Osobą uprawnioną do realizacji umowy po stronie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego był: dr hab. n. med. Mirosław Szczepański.
- Umowy z dnia 4 marca 2020 roku o numerze 240/2020 centralnego rejestru umów WIM zawartej pomiędzy Centrum Szkolenia Wojsk Specjalnych oraz Wojskowym Instytutem Medycznym. Umowa stanowiła formalną podstawę współpracy pomiędzy Ośrodkiem Szkolenia Nurkowego Wojsk Specjalnych oraz Oddziałem Klinicznym Medycyny Hiperbarycznej. W ramach umowy realizowano współpracę w zakresie kształcenia specjalistycznego operatorów wojsk specjalnych w dziedzinie medycyny podwodnej oraz materiałów na potrzeby NATO Science and Technology Organization. Osobą uprawnioną do realizacji umowy po stronie Centrum Szkolenia Wojsk Specjalnych był: kmdr ppor. Jacek Siedlecki.

Na mocy zawartych umów możliwa była realizacja projektów badawczych, które skutkowały przygotowaniem publikacji naukowych opisanych w moim dorobku, jak również badań prowadzonych na potrzeby NATO Science & Technology Organization. W trakcie pełnienia przeze mnie obowiązków polskiego przedstawiciela w panelu Human Factors and Medicine działającym w ramach NATO Science and Technology

Organization rozwijano także współpracę naukową w obszarze wojskowych zastosowań medycyny podwodnej i hiperbarycznej.

6.2. Współpraca z otoczeniem społecznym i gospodarczym.

Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym patentów krajowych lub międzynarodowych

- W 2020 roku jako twórca dokonałem rejestracji wzoru przemysłowego urządzenia do osobistej dezynfekcji dłoni wzorowanego pod względem funkcjonalnym na ergonomii użycia kabury do broni krótkiej. Urządzenie to w trakcie pandemii SARS-CoV-2 było prototypowane z wykorzystaniem technologii druku 3D, a następnie rozwinięte do poziomu TRL7 (poziom gotowości technologicznej, Technical Readiness Level) i wdrożone do produkcji pod nazwą QuickSept. Jest produkowane do dziś (Prawo z rejestracji wzoru przemysłowego numer: 26383).
- W 2022 roku jako twórca dokonałem rejestracji wzoru przemysłowego w Urzędzie Unii Europejskiej ds. Własności Intelktualnej (Numer prawa z rejestracji w UE: 009049315-0001). Prawo dotyczy urządzenia służącego do zdalnego przekazywania obrazu oraz instrukcji operatora numeru alarmowego dla osoby udzielającej pierwszej pomocy bezpośrednio na miejscu zdarzenia. W 2023 roku na podstawie opracowanej dokumentacji oraz stworzonego prototypu zostałem zgłoszony przez właściciela praw autorskich jako „wynalazca” (na terytorium USA) i „twórca” (na terytorium UE) wynalazku w United States Patent and Trademark Office (Numer zgłoszenia 18/122,383) oraz Urzędzie Patentowym RP (Numer zgłoszenia P443466). Urządzenie jest obecnie testowane przez ośrodek badawczy Armii Stanów Zjednoczonych – Air Force Research Lab – w połączeniu z technologią komunikacji satelitarnej na terytorium USA oraz Ukrainy. Urządzenie znajduje się aktualnie w fazie przedprodukcyjnej i będzie wprowadzane na rynek pod nazwą „RescueGlass”.

6.3. Stypendia na Uniwersytecie Oksfordzkim

W lutym 2020 roku rozpocząłem na Uniwersytecie Oksfordzkim studia podyplomowe „Strategy and Innovation” realizowane w Said Business School. Program studiów przygotowuje uczestników do planowania prac badawczo-rozwojowych oraz przygotowania strategii wdrażania nowych technologii. Na studia zostałem skierowany w ramach pełnienia obowiązków służbowych oficera Wojska Polskiego, a uczestnictwo w programie zostało sfinansowane przez Ministerstwo Obrony Narodowej w związku z powierzeniem mi zadań polskiego przedstawiciela w NATO Science & Technology Organization. Studia ukończyłem z wyróżnieniem, poświęcając pracę dyplomową projektowi utworzenia Kliniki Medycyny Hiperbarycznej oraz Zakładu Medycyny Podwodnej i Fizjologii Eksperymentalnej. Wraz z zakończeniem programu otrzymałem ofertę kontynuowania studiów oraz przyszłych badań na Uniwersytecie Oksfordzkim w ramach prestiżowego stypendium „Clarendon Scholarship”. Jest to program adresowany co roku do grona „200 wybitnych absolwentów Uniwersytetu Oksfordzkiego, umożliwiający dołączenie do jednej z najbardziej aktywnych, multidyscyplinarnych i zróżnicowanych społeczności na arenie międzynarodowej”. Stypendium to zostało mi przyznane w 2022 roku i będzie przeze mnie realizowane dopiero po zakończeniu służby na obecnie zajmowanym stanowisku. Wraz ze stypendium „Clarendon” otrzymałem także ofertę komplementarnego stypendium „Lincoln College Scholarship” przeznaczonego dla absolwentów Uczelni na poczet kontynuacji własnej działalności naukowej na Uniwersytecie Oksfordzkim.

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

7.1. Zajęcia dydaktyczne na uczelni

W trakcie studiów doktoranckich w Katedrze Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu realizowałem zajęcia ze studentami w ramach pensum godzin dydaktycznych z zakresu podstaw medycyny sądowej oraz prawa medycznego ze szczególnym uwzględnieniem zagadnień błędu medycznego w ratownictwie oraz nagłych stanach zagrożenia życia. Realizowałem także autorski program dwóch zajęć fakultatywnych przeznaczonych dla studentów V i VI roku medycyny z zakresu międzynarodowego prawa humanitarne. Choć Wojskowy Instytut Medyczny jako Państwowy Instytut Badawczy nie prowadzi bezpośrednio zajęć dydaktycznych ze studentami, w instytucji realizowane są liczne formy aktywności naukowej dedykowanej dla przyszłych kadr medycznych. W ramach działalności WIM prowadziłem między innymi zajęcia ze studentami Kardiologicznego Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Klinice Kardiologii WIM w zakresie intensywnej terapii schorzeń o podłożu kardiologicznym.

7.2. Kształcenie podyplomowe

W ramach kształcenia podyplomowego w WIM prowadziłem zróżnicowany zakres zajęć. Poczynając od trzech lat realizacji studiów podyplomowych Ministerstwa Obrony Narodowej zatytułowanych: „Zarządzanie i kierowanie zakładami leczniczymi resortu obrony narodowej”, w których odpowiadałem za blok tematyczny dotyczący bezpieczeństwa personelu i prawnych aspektów funkcjonowania szpitala, a kończąc na zajęciach dydaktycznych z zakresu bioetyki i prawa medycznego dla uczestników studiów doktoranckich Wojskowego Instytutu Medycznego. Od 2018 roku realizowałem w Klinice Medycyny Hiperbarycznej kształcenie podyplomowe lekarzy i pielęgniarek z zakresu medycyny hiperbarycznej we współpracy z Centrum Kształcenia Podyplomowego i Symulacji Medycznej WIM. Ponadto prowadziłem zajęcia dydaktyczne na kursach dla lekarzy oraz personelu pielęgniarskiego i technicznego organizowanych przez Centrum Kształcenia Podyplomowego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Krajowym Ośrodku Medycyny Hiperbarycznej. W ramach współpracy z Centrum Szkolenia Wojsk Specjalnych realizowałem także szkolenia dla kierowników podwodnych działań bojowych oraz nurków wojsk specjalnych z zakresu ratownictwa i medycyny podwodnej.

7.3. Opieka nad doktorantami

W 2019 roku podjąłem się funkcji opiekuna naukowego, a w przyszłości promotora pomocniczego uczestnika studiów doktoranckich WIM. Badania przeprowadzane przez studenta poświęcone były ocenie funkcji

poznawczych człowieka w środowisku hiperbarycznym pod wpływem wysokich prężności gazów obojętnych, a wyniki jego pracy zostały niedawno opublikowane (badania zostały opóźnione ze względu na pandemię SARS-CoV-2) w czasopiśmie „Advances of Clinical and Experimental Medicine”, dając podstawę do dalszych etapów pracy naukowej kandydata. Doktorant planuje otwarcie przewodu doktorskiego w roku akademickim 2023/2024 i kontynuację prac badawczych w dziedzinie medycyny hiperbarycznej.

7.4. Osiągnięcia organizacyjne

7.4.1. Utworzenie Kliniki Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego

Moim największym osiągnięciem organizacyjnym w zakresie medycyny było utworzenie w 2017 roku od podstaw Oddziału Klinicznego Medycyny Hiperbarycznej, a następnie przekształcenie go w Klinikę Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w 2020 roku. Oddział powstał jako pierwszy leczniczy ośrodek medycyny hiperbarycznej w strukturach Wojska Polskiego realizujący zarówno leczenie pacjentów w ramach wskazań Narodowego Funduszu Zdrowia, jak i zabezpieczenie hiperbaryczne na potrzeby Sił Zbrojnych, dotyczących w szczególności planowania podwodnych działań bojowych oraz leczenia choroby dekompresyjnej personelu podwodnego i latającego. Oddział kliniczny został sformowany od podstaw zarówno w zakresie infrastruktury, jak i rekrutacji oraz przygotowania personelu. Szkoleniem w zakresie medycyny podwodnej oraz hiperbarycznej objęto ośmioosobowy zespół lekarzy, specjalistów anestezjologii i intensywnej terapii oraz lekarzy medycyny ratunkowej, a także czternastoosobowy zespół pielęgniarek anestezjologicznych. Utworzenie oddziału w Wojskowym Instytucie Medycznym realizowano w ścisłej współpracy z Krajowym Ośrodkiem Medycyny Hiperbarycznej w Gdyni, a szkolenie personelu przebiegało zgodnie z zasadami „Kodeksu Dobrej Praktyki” Europejskiego Komitetu Medycyny Hiperbarycznej. Oddział Kliniczny Medycyny Hiperbarycznej w latach 2017–2020 realizował około 8000 procedur terapii hiperbarycznej rocznie, w tym także chorych wentylowanych mechanicznie w trybie intensywnej terapii (ostre zatrucia tlenkiem węgla, choroba dekompresyjna, zatory gazowe), notując niewielką liczbę powikłań klasyfikowanych jako średnie lub ciężkie i ani jednego zgonu w trakcie wykonywania procedury w warunkach sztucznie wytworzonego nadciśnienia. W 2019 roku w wyniku połączenia Oddziału Klinicznego Medycyny Hiperbarycznej WIM oraz Zakładu Medycyny Podwodnej rozkazem specjalnym Dyrektora Wojskowego Instytutu Medycznego powołano Klinikę Medycyny Hiperbarycznej zatrudniającą dwóch samodzielnych pracowników naukowych na etatach konsultantów, w której do czerwca 2022 roku pełniłem obowiązki kierownika.

7.4.2. Działania medyczne realizowane w okresie pandemii SARS-CoV-2

W marcu 2020 roku po ogłoszeniu przez Światową Organizację Zdrowia stanu pandemii w związku z rozprzestrzenieniem wirusa SARS-CoV-2 dowodziłem, na własny wniosek, Polską Wojskowo-Cywilną Misją Medyczną w północnych Włoszech. W misji brały udział komponenty rozpoznawczy oraz humanitarny. W tym okresie w Polsce odnotowano pojedyncze przypadki zakażenia, zaś w regionie Lombardii wprowadzono blokadę wojskową regionu oraz notowano około tysiąca zgonów dziennie na terytorium Włoch. W skład zespołu weszli żołnierze oraz osoby cywilne z 4 różnych instytucji: Wojskowego Instytutu Medycznego, Jednostki Wojskowej GROM, Służby Kontrwywiadu Wojskowego oraz Polskiego Centrum Pomocy Międzynarodowej. Cele realizacji misji obejmowały:

- udzielenie pomocy sojusznikowi w NATO w ramach przeciwdziałania skutkom pandemii,
- rozpoznanie i identyfikację ryzyka związanego z zakażeniami nieznanym wówczas wirusem.

W trakcie realizacji misji komponent humanitarny utworzył na terenie szpitala w Brescii dodatkowy „Polski Oddział Intensywnej Terapii” prowadzący leczenie podtrzymujące życie pacjentów w zaawansowanej

postaci COVID-19. Komponent rozpoznawczy prowadził na terytorium Lombardii działania rozpoznawcze obejmujące organizację systemu ochrony zdrowia, diagnostyki, segregacji medycznej, ewakuacji, organizacji pochówków masowych, a także przygotowania szpitali tymczasowych (np. Bergamo). Materiał zebrany w trakcie misji wraz z dokumentacją fotograficzną zespół przekazywał bezpośrednio do dyspozycji polskich władz wojskowych, a także resortu zdrowia. Z naukowego punktu widzenia informacje przekazane w ramach dowodzonej przeze mnie misji znalazły odzwierciedlenie w raportach przygotowywanych przez WIM – gen. dyw. prof. dr. hab. n. med. Grzegorza Gieleraka. W raportach tych opisane zostały zarówno objawy związane z progresją choroby w zakresie mięszu płucnego, jak również metoda sektorowego opisu tomografii komputerowej płuc, ograniczona skuteczność farmakoterapii przeciwwirusowej, wykorzystanie i ówczesne dawkowanie steroidoterapii, organizacja placówek tymczasowych, sposobu wentylacji pomieszczeń w sekcjach leczniczych oraz komunikacyjnych, prowadzenia dekontaminacji personelu, a nawet prowizorycznego recyklingu środków barierowych. Doświadczenia z misji realizowanej na terenie północnych Włoch były powodem zaproszenia przez stronę amerykańską do realizacji misji medycznej na terytorium Stanów Zjednoczonych. Uzgodnienia te zapadły w trakcie rozmowy telefonicznej Prezydentów Rzeczypospolitej Polskiej oraz USA i określiły cel w postaci wymiany doświadczeń w zakresie zwalczania pandemii SARS-CoV-2. Misja, którą miałem zaszczyt kierować, została zrealizowana w okresie wzrostu zachorowań COVID-19 w Stanach Zjednoczonych w pierwszej fazie pandemii. W jej trakcie zespół we współpracy z Ministerstwem Spraw Zagranicznych RP prowadził w okresie od kwietnia do maja 2020 roku seminaria dotyczące sposobu zwalczania pandemii SARS-CoV-2 z resortami zdrowia i instytucjami naukowymi licznych krajów, w tym: Litwy, Łotwy, Estonii, Islandii, Finlandii, Szwecji, Węgier, Północnej Macedonii, Czarnogóry, Ukrainy, Azerbejdżanu, Armenii, Mołdawii, Serbii oraz Norwegii. Działania te były podstawą odznaczenia „Bene Merito”, o którym mowa w punkcie 10. Doświadczenia z realizacji misji były w ostrej fazie pandemii COVID-19 niezwłocznie wykorzystywane także przez Konsultanta krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii. Na zaproszenie prof. dr. hab. n. med. Radosława Owczuka briefingi nadawane bezpośrednio z Lombardii oraz Stanów Zjednoczonych zostały włączone w program seminariów dla polskich lekarzy. W webinarium, które miałem zaszczyt współprowadzić, uczestniczyło wówczas niemal 1000 lekarzy różnych specjalności. Doświadczenia zebrane w trakcie misji medycznych znalazły odzwierciedlenie w pierwszym projekcie szpitala tymczasowego, którego plan funkcjonalno-użytkowy powstał w WIM już w maju 2020 roku. W październiku tego roku rozkazem Dyrektora WIM odpowiadałem za budowę tymczasowego szpitala „Okęcie”, który po zaadaptowaniu pierwotnego projektu zbudowano w hangarze lotniczym 1 Bazy Lotnictwa Transportowego w Warszawie. W 2021 roku drugi szpital tymczasowy według pierwotnego projektu został zrealizowany w pełni na terenie WIM. Ze względu na swoją konstrukcję nosił nazwę „szpitala modułowego” przygotowanego do prowadzenia intensywnej terapii z wykorzystaniem pełnego spektrum technologii podtrzymującej życie, włącznie z krążeniem pozaustrojowym ECMO na kilku stanowiskach jednocześnie. W obu placówkach łącznie udzielono pomocy kilkuset pacjentom.

7.5. Przywrócenie działalności naukowej w ramach Biura Bezpieczeństwa Narodowego

Od chwili objęcia stanowiska Szefa Biura Bezpieczeństwa Narodowego położyłem nacisk także na wznowienie działalności naukowej tej instytucji, co zaowocowało przywróceniem wydawnictwa czasopisma „Bezpieczeństwo Narodowe” z pierwszą punktacją 20 punktów MEiN. Autorzy poruszają na jego łamach szerokie spektrum zagadnień dotyczących bezpieczeństwa państwa w ujęciach militarnym, międzynarodowym oraz wewnętrznym. W przyszłości obejmować będzie także kwestie: ochrony ludności oraz ratownictwa w systemie bezpieczeństwa narodowego Rzeczypospolitej Polskiej.

8. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

- Członek Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii.
- Członek European Underwater & Baromedical Society.
- Przedstawiciel Polski w NATO Science & Technology Organization (NATO STO).
- Członek Panelu Human Factor and Medicine w NATO STO.

9. Kursy i udział w konferencjach naukowych (oprócz wymienionych w pkt. 5.3)

9.1. Kursy

2016 – Kurs lekarza medycyny hiperbarycznej i medycyny podwodnej realizowany zgodnie z programem Europejskiego Kodeksu Dobrej Praktyki Medycznej w Terapii Hiperbarycznej przez CKP Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz European Baromedical Society.

9.2. Konferencje krajowe

Członek komitetu naukowego:

Rękas M., Korzeniewski K., Figurska M., Wierzbowska J., Krix-Jachym K., Adamiec-Mroczek J., Kluś A., Kosatka M., Lewczuk K., Różycki R., Siewiera J., Pawlik R., Rudowicz J., Piasecki P. [organizator] Wojskowy Instytut Medyczny. Jesienne Warsztaty Okulistyczne, 3–5.10.2019, Jachranka.

Przewodnictwo sesji:

1. Piotrowicz K., Tworus R., Siewiera J. Sesja 2. Medyczne dylematy.
III Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych „Patient – Oriented Medical Care”, 28–30.09.2017, Rynia.
2. Siewiera J., Ryczek R., Nadolny K. Sesja. Stany nagłe – szczególni pacjenci, szczególne okoliczności.
V Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych, 6–8.06.2019, Białobrzegi.
3. Piotrowicz K., Ryczek R., Siewiera J., Szymczuk E., Tworus R., Spólnicka M.
Panel dyskusyjny. Szczególne aspekty postępowania po zdarzeniu. V Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych, 6–8.06.2019, Białobrzegi.

Referat lub plakat:

1. Siewiera J. Prawo a dokumentacja medyczna. III Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych „Patient – Oriented Medical Care”, 28–30.09.2017, Ryn. Referat.
2. Siewiera J. Aspekty prawne terapii daremnej w intensywnej terapii.
II Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Anestezjologii i Intensywnej Terapii Rejonów Polski Wschodniej, 13–15.10.2017, Białowieża. Referat.
3. Siewiera J. Intensywna terapia hiperbaryczna – wojskowa technologia w służbie krytycznie chorych.
III Health Challenges Congress, 8–10.03.2018, Katowice. Referat.

4. Siewiera J. Postępowanie przygotowawcze z perspektywy medycznej – analiza przypadku.
III Health Challenges Congress, 8–10.03.2018, Katowice. Referat.
5. Siewiera J. Terapia daremna – co się zmieniło w ostatnich latach.
VI Konferencja Edukacyjna Czasopisma „Anestezjologia Intensywna Terapia”: 50-lecie czasopisma, 17–19.05.2018, Sopot. Referat.
6. Siewiera J. Pacjenta prawa a nasze obowiązki.
IV Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych „Patient-oriented medical care”, 11–13.06.2018, Białobrzegi. Referat.
7. Siewiera J. Tlen leczy, tlen zabija: zastosowanie oksygenacji hiperbarycznej w leczeniu krytycznie chorych.
IV Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych „Patient-oriented medical care”, 11–13.06.2018, Białobrzegi. Referat.
8. Siewiera J. Terapia daremna.
V Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych, 6–8.06.2019, Białobrzegi. Referat.
9. Siewiera J. Leczenie hiperbaryczne stanów nagłych.
V Interdyscyplinarna Konferencja Środowisk Medycznych, 6–8.06.2019, Białobrzegi. Referat.

9.3. Konferencje międzynarodowe

Członek komitetu organizacyjnego:

1. Gielerak G., Machowicz A., Siewiera J., Kowal E., Biernacka M. [organizator]
International Committee of Military Medicine, Brussels, Belgium; Department of the Military Medicine Service, Warsaw, Poland; Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. 5th ICMM PAN European Congress on Military Medicine “Military Medicine – new challenges in the changing world”, 17–20.09.2018, Warsaw.

Przewodnictwo sesji:

1. Machowicz A., Siewiera J. Scientific session 1. Combat medicine and military operations. 5th ICMM PAN European Congress on Military Medicine “Military Medicine – new challenges in the changing world”, 17–20.09.2018, Warsaw.
2. Siewiera J., Machowicz A. Workshops. Medical simulation/hyperbaric chamber. 5th ICMM PAN European Congress on Military Medicine “Military Medicine – new challenges in the changing world”, 17–20.09.2018, Warsaw.

10. Nagrody i wyróżnienia

W przebiegu dotychczasowej pracy zawodowej otrzymałem kolejno kilka odznaczeń państwowych oraz branżowych. Wart podkreślenia jest fakt, że wszystkie otrzymane odznaczenia związane były bezpośrednio z działalnością medyczną, a niektóre z nich wynikały z osobistego zaangażowania na rzecz pogłębiania i rozpowszechniania wiedzy medycznej na arenie międzynarodowej.

1. W 2011 roku Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej odznaczył mnie „Medalem za Ofiarność i Odwagę” w uznaniu zasług w realizacji akcji ratowniczej po zawaleniu się hali wystawienniczej na terenie Międzynarodowych Targów Katowickich [Nr legitymacji 126-2012-12].
2. W 2019 roku zostałem odznaczony przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej pierwszym „Krzyżem Zasługi za Dzielność” w uznaniu zasług w prowadzeniu akcji ratunkowej pilota samolotu MiG-29 z wykorzystaniem terapii hiperbarycznej oraz krążenia pozaustrojowego. Procedura, która stała się podstawą czwartej publikacji w cyklu, była pierwszym na świecie udokumentowanym przypadkiem skutecznego leczenia HADCS. Zdarzenie stało się przedmiotem szczegółowego postępowania Państwowej Komisji Badania Wypadków Lotniczych, a procedura HBOT została wykonana z narażeniem życia i zdrowia ze względu na konieczność przerwania dekompresji lekarza [Nr legitymacji 216-2019-1].
3. W 2019 roku w wyniku decyzji kapituły czasopisma „Rynek Zdrowia” otrzymałem wyróżnienie branżowe „Portret Polskiej Medycyny” w związku z przeprowadzeniem leczenia pilota samolotu MiG-29.
4. W 2020 roku zostałem odznaczony Wojskowym Medalem Zasługi Stanu Illinois jako dowódca wojskowej misji medycznej w USA i wyróżniony przez Prezydenta Stanów Zjednoczonych w Białym Domu [Nr legitymacji 117-006/2020].
5. W 2021 roku otrzymałem decyzją Ministra Spraw Zagranicznych Odznakę Honorową „Bene Merito” za działalność wzmacniającą pozycję Polski na arenie międzynarodowej w związku z realizacją konsultacji na poziomie resortów zdrowia i centralnych instytutów medycznych dla kilkunastu krajów europejskich w okresie pierwszej fali zachorowań SARS-CoV-2 – opis w punkcie 7.4.2 [Nr legitymacji 775/2020].
6. W 2021 roku zostałem odznaczony przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej ponownie Krzyżem Zasługi za Dzielność za podjęcie się dowodzenia misji medycznej we Włoszech w pierwszych tygodniach pandemii COVID-19. Szczegółowy opis tego działania został przedstawiony w punkcie 7.4.2 [Nr legitymacji 458-2020-11].
7. W 2021 roku zostałem odznaczony polskim odznaczeniem wojskowym: Siły Zbrojne w Służbie Ojczyzny [Nr legitymacji 2133-2021-3].
8. W 2021 roku otrzymałem dyplom z wyróżnieniem na studiach podyplomowych „Strategy & Innovation” realizowanych na Uniwersytecie Oksfordzkim.
9. W 2022 roku otrzymałem prestiżowe stypendium „Clarendon Scholarship” przyznawane „za wybitne zasługi akademickie i potencjał” wraz z komplementarnym stypendium Lincoln College na Uniwersytecie Oksfordzkim.

11. Analiza bibliometryczna

■ Impact Factor

Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora – IF 0

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora (z wyłączeniem dzieła) – IF 35,798

Łączna punktacja z uwzględnieniem dzieła – IF 49,515

■ Punktacja MEiN

Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora – 71 pkt.

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora (z wyłączeniem dzieła) – 1270 pkt.

Łączna punktacja z uwzględnieniem dzieła – 1720 pkt.

■ H-Indeks

Baza danych „Web of Science” – 4

12. Piśmiennictwo

1. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127 Suppl 1(Suppl 1): 131S–141S, doi: [10.1097/PRS.0b013e3181fbc2bf](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181fbc2bf), indexed in Pubmed: [21200283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21200283/).
2. Helmers R, Milstein DMJ, van Hulst RA, et al. Hyperbaric oxygen therapy accelerates vascularization in keratinized oral mucosal surgical flaps. *Head Neck.* 2014; 36(9): 1241–1247, doi: [10.1002/hed.23437](https://doi.org/10.1002/hed.23437), indexed in Pubmed: [23913629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913629/).
3. Boerema IN. Life without blood. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1960; 7(104): 949–954.
4. Mathieu D, Marroni A, Kot J, et al. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017; 47(1): 24–32, doi: [10.28920/dhm47.1.24-32](https://doi.org/10.28920/dhm47.1.24-32), indexed in Pubmed: [28357821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28357821/).
5. Camporesi EM, Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 2014; 41(3): 247–252, indexed in Pubmed: [24984320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984320/).
6. Semadi NI. The role of VEGF and TNF-alpha on epithelialization of diabetic foot ulcers after hyperbaric oxygen therapy. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(19): 3177–3183, doi: [10.3889/oamjms.2019.297](https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.297), indexed in Pubmed: [31949512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949512/).
7. Tal S, Hadanny A, Sasson E, et al. Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve fibers in traumatic brain injury patients. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11: 508, doi: [10.3389/fnhum.2017.00508](https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00508), indexed in Pubmed: [29097988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097988/).
8. Buckley, C.J.; Cooper, J.S. Hyperbaric affects on angiogenesis. In *StatPearls*; StatPearls Publishing Copyright 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL), 2021.
9. Mathieu D, Wattel F. Physiologic effects of hyperbaric oxygen on microorganisms and host defences against infection. *Handbook on Hyperbaric Medicine 2006*: 103–119, doi: [10.1007/1-4020-4448-8_7](https://doi.org/10.1007/1-4020-4448-8_7).
10. Kot J. Terapia hiperbaryczna. W: *Ostre stany zagrożenia życia w obrażeniach ciała*. red. nauk. K. Sosada, W. Żurawiński. PZWL, Warszawa 2018: 1019–1026. p-ISBN: 978-83-200-5555-9.
11. Chawla A, Lavania AK. Oxygen toxicity. *Med J Armed Forces India.* 2001; 57(2): 131–133, doi: [10.1016/S0377-1237\(01\)80133-7](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(01)80133-7), indexed in Pubmed: [27407317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27407317/).
12. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci.* 2021; 41(6): 1037–1051, doi: [10.1007/s11596-021-2395-1](https://doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1), indexed in Pubmed: [34241776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34241776/).
13. Choudhary S, Sharma K, Silakari Om. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2021; 150: 104673, doi: [10.1016/j.micpath.2020.104673](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104673), indexed in Pubmed: [33278517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278517/).
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. HLH Across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–1034, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0), indexed in Pubmed: [32192578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/).
15. Li S, Jiang L, Li Xi, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5(12), doi: [10.1172/jci.insight.138070](https://doi.org/10.1172/jci.insight.138070), indexed in Pubmed: [32427582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427582/).
16. Nile SH, Nile A, Qiu J, et al. COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 66–70, doi: [10.1016/j.cytogfr.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002), indexed in Pubmed: [32418715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418715/).
17. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 2020; 12(7): e12421, doi: [10.15252/emmm.202012421](https://doi.org/10.15252/emmm.202012421), indexed in Pubmed: [32428990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428990/).
18. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol.* 2021; 93(3): 1320–1342, doi: [10.1002/jmv.26610](https://doi.org/10.1002/jmv.26610), indexed in Pubmed: [33073355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073355/).
19. McFee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Dis Mon.* 2020; 66(9): 101058, doi: [10.1016/j.disamonth.2020.101058](https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101058), indexed in Pubmed: [32868092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868092/).

20. Camporesi EM, Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 2014; 41(3): 247–252, indexed in Pubmed: [24984320](#).
21. Rinaldi B, Cuzzocrea S, Donniacuo M, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces the toll-like receptor signaling pathway in multiple organ failures. *Intensive Care Med.* 2011; 37(7): 1110–1119, doi: [10.1007/s00134-011-2241-1](#), indexed in Pubmed: [21567111](#).
22. Kendall AC, Whatmore JL, Harries LW, et al. Different oxygen treatment pressures alter inflammatory gene expression in human endothelial cells. *Undersea Hyperb Med.* 2013; 40(2): 115–123, indexed in Pubmed: [23682543](#).
23. Thom SR, Milovanova TN, Yang M, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(4): H1378–H1386, doi: [10.1152/ajpheart.00888.2005](#), indexed in Pubmed: [16299259](#).
24. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med.* 2011; 364(7): 656–665, doi: [10.1056/NEJMr0910283](#), indexed in Pubmed: [21323543](#).
25. Buras JA, Holt D, Orlow D, et al. Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism. *Crit Care Med.* 2006; 34(10): 2624–2629, doi: [10.1097/01.CCM.0000239438.22758.E0](#), indexed in Pubmed: [16932233](#).
26. Benson RM, Minter LM, Osborne BA, et al. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134(1): 57–62, doi: [10.1046/j.1365-2249.2003.02248.x](#), indexed in Pubmed: [12974755](#).
27. Feldmeier JJ, Kirby JP, Buckley JC, et al. Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med.* 2021; 48(1): 1–12, doi: [10.22462/01.03.2021.1](#), indexed in Pubmed: [33648028](#).
28. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, et al. A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: applications, mechanisms and translational opportunities. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(9), doi: [10.3390/medicina57090864](#), indexed in Pubmed: [34577787](#).
29. Paganini M, Bosco G, Perozzo FAG, et al. The role of hyperbaric oxygen treatment for COVID-19: A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1289: 27–35, doi: [10.1007/5584_2020_568](#), indexed in Pubmed: [32696443](#).
30. De Maio A, Hightower LE. COVID-19, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and hyperbaric oxygen therapy (HBOT): what is the link? *Cell Stress Chaperones.* 2020; 25(5): 717–720, doi: [10.1007/s12192-020-01121-0](#), indexed in Pubmed: [32424591](#).
31. El Hawa AA, Charipova K, Bekeny JC, et al. The evolving use of hyperbaric oxygen therapy during the COVID-19 pandemic. *J Wound Care.* 2021; 30(Sup2): S8–SS11, doi: [10.12968/jowc.2021.30.Sup2.S8](#), indexed in Pubmed: [33573494](#).
32. Geier MR, Geier DA. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality. *Med Hypotheses.* 2020; 140: 109760, doi: [10.1016/j.mehy.2020.109760](#), indexed in Pubmed: [32344310](#).
33. Harch PG. Hyperbaric oxygen therapy and coronavirus application. *Altern Ther Health Med.* 2020; 26(S2): 84–88, indexed in Pubmed: [32918809](#).
34. Harch PG. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med Gas Res.* 2020; 10(2): 61–62, doi: [10.4103/2045-9912.282177](#), indexed in Pubmed: [32541128](#).
35. Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P. Can hyperbaric oxygen safely serve as an anti-inflammatory treatment for COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110224, doi: [10.1016/j.mehy.2020.110224](#), indexed in Pubmed: [33254531](#).
36. Moon RE, Weaver LK. Hyperbaric oxygen as a treatment for COVID-19 infection? *Undersea Hyperb Med.* 2020; 47(2): 177–179, doi: [10.22462/04.06.2020.1](#), indexed in Pubmed: [32574432](#).
37. Senniappan K, Jeyabalan S, Rangappa P, et al. Hyperbaric oxygen therapy: Can it be a novel supportive therapy in COVID-19? *Indian J Anaesth.* 2020; 64(10): 835–841, doi: [10.4103/ija.IJA_613_20](#), indexed in Pubmed: [33437070](#).
38. Ylikoski J, Markkanen M. COVID-19 deaths can be reduced – simply and safely! *Med Gas Res.* 2020; 10(3): 139, doi: [10.4103/2045-9912.288477](#), indexed in Pubmed: [33004713](#).
39. Criado PR, Miot HA, Pincelli TPH, Fabro AT. From dermatological conditions to COVID-19: Reasoning for anticoagulation, suppression of inflammation, and hyperbaric oxygen therapy. *Dermatol Ther.* 2021; 34(1): e14565, doi: [10.1111/dth.14565](#), indexed in Pubmed: [PMC7744832](#)
40. Chen R, Tang Y, Zhong X, et al. [Analysis of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia]. *Journal of the Second Military Medical University.* 2020; 40(6): 604–611.
41. Zhong X, Tang Y, Chen R. [Effect of hyperbaric oxygen therapy on HBOT in patients with severe new coronavirus pneumonia: first report Chinese]. *Chinese Journal of Nautical Medicine and Hyperbaric Medicine.* 2020; 27(2): 132–135.
42. James PB. Intermittent high dosage oxygen treats COVID-19 infection: the Chinese studies. *Med Gas Res.* 2020; 10(2): 63, doi: [10.4103/2045-9912.285557](#), indexed in Pubmed: [32541129](#).
43. Guo D, Pan S, Wang M, et al. Hyperbaric oxygen therapy may be effective to improve hypoxemia in patients with severe COVID-2019 pneumonia: two case reports. *Undersea Hyperb Med.* 2020; 47(2): 181–187, doi: [10.22462/04.06.2020.2](#), indexed in Pubmed: [32574433](#).
44. Kjellberg A, Douglas J, Hassler A, et al. COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome Treated with Hyperbaric Oxygen: Interim Safety Report from a Randomized Clinical Trial (COVID-19-HBO). *J Clin Med.* 2023; 12(14), doi: [10.3390/jcm12144850](#), indexed in Pubmed: [37510965](#).
45. Ziche M, Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis. *J Neurooncol.* 2000; 50(1-2): 139–148, doi: [10.1023/a:1006431309841](#), indexed in Pubmed: [11245273](#).

46. Wieczór AM, Wieczór R, Kulwas A, et al. Asymmetric dimethylarginine and angiogenesis: biological significance. *Int Angiol.* 2018; 37(6): 431–436, doi: [10.23736/S0392-9590.18.04017-8](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.04017-8), indexed in Pubmed: [30256050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256050/).
47. Charytan DM, Cinelli A, Zeisberg EM. Association of circulating angiogenesis inhibitors and asymmetric dimethyl arginine with coronary plaque burden. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2015; 8: 13, doi: [10.1186/s13069-015-0029-6](https://doi.org/10.1186/s13069-015-0029-6), indexed in Pubmed: [26213574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213574/).
48. Jin RC, Loscalzo J. Vascular nitric oxide: formation and function. *J Blood Med.* 2010; 2010(1): 147–162, doi: [10.2147/JBM.S7000](https://doi.org/10.2147/JBM.S7000), indexed in Pubmed: [21572574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572574/).
49. Luiking YC, Engelen MP, Deutz NEP. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13(1): 97–104, doi: [10.1097/MCO.0b013e328332f99d](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328332f99d), indexed in Pubmed: [19841582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841582/).
50. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(9): 2446–2451, doi: [10.1093/ndt/gfl292](https://doi.org/10.1093/ndt/gfl292), indexed in Pubmed: [16766542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16766542/).
51. Buijs N, Oosterink JE, Jessup M, et al. A new key player in VEGF-dependent angiogenesis in human hepatocellular carcinoma: dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1. *Angiogenesis.* 2017; 20(4): 557–565, doi: [10.1007/s10456-017-9567-4](https://doi.org/10.1007/s10456-017-9567-4), indexed in Pubmed: [28741166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741166/).
52. Achan V, Ho HK, Heesch C, et al. ADMA regulates angiogenesis: genetic and metabolic evidence. *Vasc Med.* 2005; 10(1): 7–14, doi: [10.1191/1358863x05vm580oa](https://doi.org/10.1191/1358863x05vm580oa), indexed in Pubmed: [15920994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15920994/).
53. Dayoub H, Rodionov RN, Lynch C, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase inhibits asymmetric dimethylarginine-induced endothelial dysfunction in the cerebral circulation. *Stroke.* 2008; 39(1): 180–184, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.490631](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.490631), indexed in Pubmed: [18063827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18063827/).
54. Shashar M, Chernichovski T, Pasvolsky O, et al. Vascular endothelial growth factor augments arginine transport and nitric oxide generation via a KDR receptor signaling pathway. *Kidney Blood Press Res.* 2017; 42(2): 201–208, doi: [10.1159/000476016](https://doi.org/10.1159/000476016), indexed in Pubmed: [28478454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478454/).
55. Holmes DR, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol.* 2005; 6(2): 209, doi: [10.1186/gb-2005-6-2-209](https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-2-209), indexed in Pubmed: [15693956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15693956/).
56. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, et al. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2744, doi: [10.1038/s41598-020-59615-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-59615-x), indexed in Pubmed: [32066777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066777/).
57. Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells.* 2019; 8(7), doi: [10.3390/cells8070727](https://doi.org/10.3390/cells8070727), indexed in Pubmed: [31311206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311206/).
58. Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.* 2019; 9: 19, doi: [10.1186/s13578-019-0282-2](https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2), indexed in Pubmed: [30815248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815248/).
59. Li M, Wang T, Tian He, et al. Macrophage-derived exosomes accelerate wound healing through their anti-inflammation effects in a diabetic rat model. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019; 47(1): 3793–3803, doi: [10.1080/21691401.2019.1669617](https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1669617), indexed in Pubmed: [31556314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556314/).
60. Ling H, Yang Z, Sun Yu, et al. The impact of diffuse large B-cell lymphoma-derived exosomes on macrophage polarisation and cytokine release. *Archives of Medical Science.* 2020, doi: [10.5114/aoms.2020.97355](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97355).
61. Gong X, Li Z, Wang H, et al. Amplification of cord blood-derived cytotoxic T lymphocytes using HL-60 cell derived exosomes. *Archives of Medical Science.* 2021, doi: [10.5114/aoms/123546](https://doi.org/10.5114/aoms/123546).
62. Wang M, Zhang Y, Gu J, et al. A prognostic model for STAD based on hypoxia- and immune-related genes. *Archives of Medical Science.* 2023, doi: [10.5114/aoms/167481](https://doi.org/10.5114/aoms/167481).
63. Zeng Ye, Yao X, Liu X, et al. Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis. *J Extracell Vesicles.* 2019; 8(1): 1629865, doi: [10.1080/20013078.2019.1629865](https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1629865), indexed in Pubmed: [31258881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258881/).
64. Greening DW, Gopal SK, Xu R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 40: 72–81, doi: [10.1016/j.semcdb.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.009), indexed in Pubmed: [25724562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724562/).
65. Gangoda L, Boukouris S, Liem M, et al. Extracellular vesicles including exosomes are mediators of signal transduction: are they protective or pathogenic? *Proteomics.* 2015; 15(2-3): 260–271, doi: [10.1002/pmic.201400234](https://doi.org/10.1002/pmic.201400234), indexed in Pubmed: [25307053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307053/).
66. Mittelbrunn M, Gutiérrez-Vázquez C, Villarroya-Beltri C, et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat Commun.* 2011; 2: 282, doi: [10.1038/ncomms1285](https://doi.org/10.1038/ncomms1285), indexed in Pubmed: [21505438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505438/).
67. Ribeiro MF, Zhu H, Millard RW, et al. Exosomes function in pro- and anti-angiogenesis. *Curr Angiogenesis.* 2013; 2(1): 54–59, doi: [10.2174/22115528113020020001](https://doi.org/10.2174/22115528113020020001), indexed in Pubmed: [25374792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374792/).
68. Burnier L, Fontana P, Kwak B, et al. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thrombosis and Haemostasis.* 2017; 101(03): 439–451, doi: [10.1160/th08-08-0521](https://doi.org/10.1160/th08-08-0521).
69. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(1): 27–33, doi: [10.1161/ATVBAHA.110.218123](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.218123), indexed in Pubmed: [21160065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160065/).
70. Martinez MC, Andriantsitohaina R. Microparticles in angiogenesis: therapeutic potential. *Circ Res.* 2011; 109: 110–119, doi: [10.1161/circresaha.110.233049](https://doi.org/10.1161/circresaha.110.233049).
71. Simpson RJ, Lim JWE, Moritz RL, et al. Exosomes: proteomic insights and diagnostic potential. *Expert Rev Proteomics.* 2009; 6(3): 267–283, doi: [10.1586/epr.09.17](https://doi.org/10.1586/epr.09.17), indexed in Pubmed: [19489699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19489699/).

72. Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007; 9(6): 654–659, doi: [10.1038/ncb1596](https://doi.org/10.1038/ncb1596), indexed in Pubmed: [17486113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17486113/).
73. Waldenström A, Genneback N, Hellman U, et al. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One.* 2012; 7(4): e34653, doi: [10.1371/journal.pone.0034653](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034653), indexed in Pubmed: [22506041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22506041/).
74. Gambim MH, do Carmo Ad, Marti L, et al. Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction. *Crit Care.* 2007; 11(5): R107, doi: [10.1186/cc6133](https://doi.org/10.1186/cc6133), indexed in Pubmed: [17894858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17894858/).
75. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008; 83(3): 536–545, doi: [10.1189/jlb.0607373](https://doi.org/10.1189/jlb.0607373), indexed in Pubmed: [18032692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032692/).
76. Ahn J, Johnstone RM. Origin of a soluble truncated transferrin receptor. *Blood.* 1993; 81(9): 2442–2451, indexed in Pubmed: [8481524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8481524/).
77. Escola JM, Kleijmeer MJ, Stoorvogel W, et al. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes. *J Biol Chem.* 1998; 273(32): 20121–20127, doi: [10.1074/jbc.273.32.20121](https://doi.org/10.1074/jbc.273.32.20121), indexed in Pubmed: [9685355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9685355/).
78. Théry C, Regnault A, Garin J, et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73. *J Cell Biol.* 1999; 147(3): 599–610, doi: [10.1083/jcb.147.3.599](https://doi.org/10.1083/jcb.147.3.599), indexed in Pubmed: [10545503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10545503/).
79. Heijnen HF, Schiel AE, Fijnheer R, et al. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules. *Blood.* 1999; 94(11): 3791–3799, indexed in Pubmed: [10572093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10572093/).
80. Lai RC, Arslan F, Lee MM, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2010; 4(3): 214–222, doi: [10.1016/j.scr.2009.12.003](https://doi.org/10.1016/j.scr.2009.12.003), indexed in Pubmed: [20138817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138817/).
81. Li QL, Bu N, Yu YC, et al. Ex vivo experiments of human ovarian cancer ascites-derived exosomes presented by dendritic cells derived from umbilical cord blood for immunotherapy treatment. *Clin Med Oncol.* 2008; 2: 461–467, doi: [10.4137/cmo.s776](https://doi.org/10.4137/cmo.s776), indexed in Pubmed: [21892318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892318/).
82. Hu Y, Rao SS, Wang ZX, et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. *Theranostics.* 2018; 8(1): 169–184, doi: [10.7150/thno.21234](https://doi.org/10.7150/thno.21234), indexed in Pubmed: [29290800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290800/).
83. Guo SC, Tao SC, Yin WJ, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics.* 2017; 7(1): 81–96, doi: [10.7150/thno.16803](https://doi.org/10.7150/thno.16803), indexed in Pubmed: [28042318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042318/).
84. Shi H, Xu X, Zhang B, et al. 3,3'-Diindolylmethane stimulates exosomal Wnt11 autocrine signaling in human umbilical cord mesenchymal stem cells to enhance wound healing. *Theranostics.* 2017; 7(6): 1674–1688, doi: [10.7150/thno.18082](https://doi.org/10.7150/thno.18082), indexed in Pubmed: [28529644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529644/).
85. McDonald MK, Tian Y, Qureshi RA, et al. Functional significance of macrophage-derived exosomes in inflammation and pain. *Pain.* 2014; 155(8): 1527–1539, doi: [10.1016/j.pain.2014.04.029](https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.029), indexed in Pubmed: [24792623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792623/).
86. Singht N, Kanlaya R, Nilnumkhum A, et al. Roles of macrophage exosomes in immune response to calcium oxalate monohydrate crystals. *Front Immunol.* 2018; 9: 316, doi: [10.3389/fimmu.2018.00316](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00316), indexed in Pubmed: [29535716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535716/).
87. Franco C, Ghirardello A, Bertazza L, et al. Size-exclusion chromatography combined with ultrafiltration efficiently isolates extracellular vesicles from human blood samples in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4), doi: [10.3390/ijms24043663](https://doi.org/10.3390/ijms24043663), indexed in Pubmed: [36835073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36835073/).
88. Eryigit B, Ziyilan F, Yaz F, et al. The effectiveness of hyperbaric oxygen in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(12): 2893–2904, doi: [10.1007/s00405-018-5162-6](https://doi.org/10.1007/s00405-018-5162-6), indexed in Pubmed: [30324404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324404/).
89. Gribble MD. A comparison of the “high-altitude” and “high-pressure” syndromes of decompression sickness. *Br J Ind Med.* 1960; 17(3): 181–186, doi: [10.1136/oem.17.3.181](https://doi.org/10.1136/oem.17.3.181), indexed in Pubmed: [13829253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13829253/).
90. Lee VM, Hay AE. Altitude decompression illness – the operational risk at sustained altitudes up to 35,000 ft. Defense Technical Information Center Compilation Part Notice ADPO11091, Unclassified. Fort Belvoir (VA, USA): DTIC; 2001.
91. Kondo Y, Fukami M, Kukita I. Extracorporeal membrane oxygenation therapy for pulmonary decompression illness. *Crit Care.* 2014; 18(3): 438, doi: [10.1186/cc13935](https://doi.org/10.1186/cc13935), indexed in Pubmed: [25042680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042680/).
92. Rice GM, Vacchiano CA, Moore JL Jr, Anderson DW. Incidence of decompression sickness in hypoxia training with and without 30-min O2 prebreathe. *Aviat Space Environ Med.* 2003; 74(1): 56.
93. Auten JD, Kuhne MA, Walker HM, et al. Neurologic decompression sickness following cabin pressure fluctuations at high altitude. *Aviat Space Environ Med.* 2010; 81(4): 427–430, doi: [10.3357/asem.2406.2010](https://doi.org/10.3357/asem.2406.2010), indexed in Pubmed: [20377149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377149/).
94. Johnston MJ. Loss of cabin pressure in a military transport: a mass casualty with decompression illnesses. *Aviat Space Environ Med.* 2008; 79(4): 429–432, doi: [10.3357/asem.2153.2008](https://doi.org/10.3357/asem.2153.2008), indexed in Pubmed: [18457302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18457302/).
95. Veronneau SJH, Pilmanis AA, Mohler SR. A case of mixed decompression illness manifestations in a commercial DC-8 cargo jet pilot. Oklahoma City (OK, USA): Federal Aviation Agency. 2009.

96. Imbert JP, Kiboub F, Balestra C. Measurement of the decompression stress during off shore saturation. Abstract and Conference Book, 42nd Annual Scientific Meeting of the European Underwater and Baromedical Society; Geneva, Switzerland; 13–16 September 2016. Stromness, Orkney (United Kingdom): European Underwater and Baromedical Society. 2016: 33.
97. Kjellberg A, Hassler A, Boström E, et al. Hyperbaric oxygen therapy for long COVID (HOT-LoCO), an interim safety report from a randomised controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2023; 23(1), doi: [10.1186/s12879-023-08002-8](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08002-8).
98. Blatteau J. Management by hyperbaric oxygen therapy of patients with hypoxaemic pneumonia with SARS-CoV-2 (COVID-19); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344431?term=blatteau&draw=2&rank=1> (access: 8.05.2020)
99. Siewiera J. Aspekty prawne użycia zautomatyzowanej defibrylacji zewnętrznej. W: Zautomatyzowana defibrylacja zewnętrzna (AED). *Vademecum* (red. J.K. Wranczyk, K. Kaczmarek, W. Gaszyński, K. Kaczmarek, J. Siewiera). Górnicki Wydaw. Medyczne, Wrocław 2012.
100. Solski M., Siewiera Jacek, Szankin T. Policyjne procedury ratownictwa: szczególne przygotowanie do realizacji szczególnych zadań. Analiza wybranych aspektów szkolenia funkcjonariuszy Komendy Głównej Policji. W: Wybrane problemy zintegrowanego systemu ratownictwa medycznego na pograniczu polsko-czeskim. (red. A. Demkowicz). Wyższa Szkoła Oficerska Wojsk Lądowych im. gen. Tadeusza Kościuszki, Jelenia Góra–Wrocław 2016: 6–7.
101. Siewiera J., Kuc J., Zamaro-Michalska A. Bezpieczeństwo wewnętrzne w kontekście zagrożeń życia obywateli – refleksje nad doświadczeniami katastrof ostatnich lat. W: Wybrane problemy zintegrowanego systemu ratownictwa medycznego na pograniczu polsko-czeskim (red. A. Demkowicz) Wyższa Szkoła Oficerska Wojsk Lądowych im. gen. Tadeusza Kościuszki, Jelenia Góra–Wrocław 2013: 19–27.
102. Siewiera J., Horyń W. Przymus bezpośredni jako narzędzie interwencji medycznej w sytuacjach zagrożenia życia. W: Człowiek – społeczeństwo – państwo w sytuacjach kryzysu. (red. nauk. M. Kuć, T. Węglarz). Wydawnictwo Wyższej Szkoły Bezpieczeństwa, Poznań 2014: 131–142.
103. Siewiera J, Trnka J, Kübler A. Consent to eventual treatment in the intensive care unit expressed within the consent form for elective anaesthesia and surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013; 45(1): 44–48, doi: [10.5603/AIT.2013.0010](https://doi.org/10.5603/AIT.2013.0010), indexed in Pubmed: [23572309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572309/).
104. Siewiera J., Kübler A., Filipowska M., Trnka J., Zamaro-Michalska A. The issue of penal and legal protection of the intensive care unit physician within the context of patient's consent to treatment. Part 2. Unconscious patient. *Anestezjologia Intensywna Terapi*. 2014; 46(1): 55–59, doi: [10.5603/ait.2014.0012](https://doi.org/10.5603/ait.2014.0012).
105. Siewiera J, Kübler A, Filipowska M, et al. The issue of legal protection of the intensive care unit physician within the context of patient consent to treatment. Part I: conscious patient, refusing treatment. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014; 46(1): 50–54, doi: [10.5603/AIT.2014.0011](https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0011), indexed in Pubmed: [24643929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643929/).
106. Siewiera J. Zgoda przytomnego pacjenta na leczenie w oddziale intensywnej terapii. W: Dylematy medyczne i prawne: intensywna terapia bezpieczna dla lekarza i pacjenta: monografia. (red. A. Kübler, I. Chęciński). Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2013: 35–48.
107. Rewucka K., Siewiera Jacek, Rawicz M. Zgoda na intensywne leczenie w pediatrii oraz u osób dorosłych: zalety i wady pełnomocnictwa medycznego (przedstawicielstwa ustawowego w zakresie czynności medycznych). W: Dylematy medyczne i prawne: intensywna terapia bezpieczna dla lekarza i pacjenta: monografia. (red. A. Kübler, I. Chęciński). Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2013: 141–152.
108. Kübler A., Siewiera J., Kuc J. Wniosek do sądu opiekuńczego o zgodę zastępczą. W: Dylematy medyczne i prawne: intensywna terapia bezpieczna dla lekarza i pacjenta: monografia. (red. A. Kübler, I. Chęciński). Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2013: 69–72.
109. Siewiera J., Rewucka K. Instytucja zgody na zabieg medyczny – obligatoryjność oraz granice obowiązku lekarza. W: Dylematy medyczne i prawne: intensywna terapia bezpieczna dla lekarza i pacjenta: monografia. (red. A. Kübler, I. Chęciński). Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2013:109–130.
110. Siewiera J, Tomaszewski D, Piechocki J, et al. Withholding and withdrawing life-sustaining treatment: Experiences in limiting futile therapy from three Polish intensive care departments. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(4): 541–546, doi: [10.17219/acem/78775](https://doi.org/10.17219/acem/78775), indexed in Pubmed: [30277672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30277672/).
111. Siewiera J. Terapia daremna: podręcznik dla lekarzy i prawników. Edra Urban & Partner, Wrocław 2015.
112. Siewiera J. Daremna terapia – ograniczenia, problemy etyczne i prawne. Intensywna terapia dorosłych. T. 2 (red. Z. Rybicki) Wyd. 3. Wydawnictwo Makmed, Lublin 2015: 481–489.
113. Kübler A, Siewiera J, Durek G, et al. Guidelines regarding the ineffective maintenance of organ functions (futile therapy) in ICU patients incapable of giving informed statements of will. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014 [Epub ahead of print]; 46(4): 215–220, doi: [10.5603/AIT.2014.0038](https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0038), indexed in Pubmed: [25184400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184400/).
114. Zamaro-Michalska Aleksandra, Adamczyk Agata, Mikaszewska-Sokolewicz Małgorzata, Siewiera Jacek, Łazowski Tomasz. Czy nowa definicja zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną spełniła swoje zadanie? Wnioski z pierwszych doniesień po dwóch latach zastosowania w klinice. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2015; 39(234): 382–388.
115. Krefft M., Zamaro-Michalska A., Zabołotny W.M. i wsp. Head of the bed elevation angle recorder for intensive care unit. W: Photonics applications in astronomy, communications, industry, and high-energy physics experiments 2013 (red. R.S. Romaniuk) Bellingham: SPIE-Int. Soc. Optical Engineering, 2013: 89031A.

116. Susło R, Trnka J, Siewiera J, et al. Hypoxia-related brain dysfunction in forensic medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 49–56, doi: [10.1007/5584_2014_84](https://doi.org/10.1007/5584_2014_84).
117. Susło R, Trnka J, Siewiera J, et al. Ondine's curse – genetic and iatrogenic central hypoventilation as diagnostic options in forensic medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 861: 65–73, doi: [10.1007/5584_2015_143](https://doi.org/10.1007/5584_2015_143), indexed in Pubmed: [26022898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26022898/).
118. Siewiera J. Hyperbaric medicine as part of the planning of combat operations of different types of eastern flank armed forces. W: 5th ICMM PAN European Congress on Military Medicine, 17–20 September 2018, Warsaw, Poland "Military medicine – new challenges in the changing world": book of abstracts s. 9.
119. Car J., Tworus R., Siewiera J. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of PTSD and mTBI – own experience. W: 5th ICMM PAN European Congress on Military Medicine, 17–20 September 2018, Warsaw, Poland "Military medicine – new challenges in the changing world": book of abstracts s. 39.
120. Siewiera J. Zator tętnicy środkowej siatkówki: szanse zależą od czasu i ciśnienia otoczenia. s. 49–50, polskie streszczenie zjazdowe.
121. Mews J, Tomaszewska A, Siewiera J, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy in children with severe atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2021; 10(6): e1157, 1–13, doi: [10.3390/jcm10061157](https://doi.org/10.3390/jcm10061157), indexed in Pubmed: [33802050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802050/).
122. Mews Ju., Siewiera J., Królikowska K., Wawrzyniak A., Kalicki B. Aktualne zastosowania tlenoterapii hiperbarycznej u dzieci. *Standardy Medyczne Pediatria.* 2020; 17(5): 629–635.
123. Siewiera Ja., Mews J., Królikowska K., Kalicki B., Jobs K. Hyperbaric oxygenation in pediatrics: indications in the light of evidence – based medicine. *Develop Period Med.* 2019; 23(2): 142–148.
124. Mews J, Królikowska K, Siewiera J, Wawrzyniak A, Kalicki B. Ocena skuteczności tlenoterapii hiperbarycznej u dzieci po zatruciu tlenkiem węgla. *Pediatria i Medycyna Rodzinna* 2019; 15(2): 157–163.
125. Rozbicki P, Usowski J, Siewiera J, et al. The influence of steroid therapy on the treatment results in patients with sudden sensorineural hearing loss. *J Clin Med.* 2022; 11(20): e6085, 1–6, doi: [10.3390/jcm11206085](https://doi.org/10.3390/jcm11206085), indexed in Pubmed: [36294406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36294406/).
126. Rozbicki P, Usowski J, Siewiera J, et al. The management of sudden sensorineural hearing loss during COVID-19 pandemic. *Otolaryngologia Polska.* 2023; 77(3): 13–17, doi: [10.5604/01.3001.0016.3301](https://doi.org/10.5604/01.3001.0016.3301).
127. Rozbicki P, Usowski J, Siewiera J, et al. Multi-frequency hearing improvement analysis as a method evaluating recovery in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Lekarz Wojskowy.* 2023; 101(1): 26–31, doi: [10.53301/lw/156023](https://doi.org/10.53301/lw/156023).
128. Kade G, Spaleniak S, Maliborski A, et al. The effective use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in the management of air embolism – rare and potentially fatal acute complication of hemodialysis. *Polish Annals of Medicine.* 2021; 29(2): 216–220, doi: [10.29089/2021.21.00198](https://doi.org/10.29089/2021.21.00198).
129. Siewiera J. Choroba dekompresyjna dużych wysokości – opis przypadku pilota samolotu odrzutowego. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej* 2018; 25: 49–50, abstrakt XX Jubileuszowa Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej.
130. Siewiera J. Ocena wpływu toksyczności tlenu oraz narkozy azotowej na funkcje poznawcze człowieka z wykorzystaniem okulografii w technice rejestracji obrazu w podczerwieni. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej* 2019; 26: 52–53. XXI Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej: streszczenia referatów.
131. Barski M, Jermakow N, Barska K, et al. Evaluation of the effects of hyperbaric on human attention functions based on eye movements recorded using an infrared camera. *Adv Clin Exp Med.* 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.17219/acem/162923](https://doi.org/10.17219/acem/162923), indexed in Pubmed: [37589224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37589224/).
132. Ludwig N, Rubenich DS, Zaręba Ł, et al. Potential roles of tumor cell- and stroma cell-derived small extracellular vesicles in promoting a pro-angiogenic tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2020; 12(12), doi: [10.3390/cancers12123599](https://doi.org/10.3390/cancers12123599), indexed in Pubmed: [33276428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276428/).
133. Głuszko A, Szczepański MJ, Whiteside TL, et al. Small extracellular vesicles from head and neck squamous cell carcinoma cells carry a proteomic signature for tumor hypoxia. *Cancers (Basel).* 2021; 13(16), doi: [10.3390/cancers13164176](https://doi.org/10.3390/cancers13164176), indexed in Pubmed: [34439329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439329/).
134. Synowiec A, Brodaczevska K, Wcisło G, et al. Hypoxia, but not normoxia, reduces effects of resveratrol on cisplatin treatment in A2780 ovarian cancer cells: a challenge for resveratrol use in anticancer adjuvant cisplatin therapy. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6), doi: [10.3390/ijms24065715](https://doi.org/10.3390/ijms24065715), indexed in Pubmed: [36982788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982788/).