

Prof. hab. n. med. Andrzej Szutowicz

Profesor emerytowany

Adres do korespondencji: Katedra Biochemii Klinicznej Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Gdański Uniwersytet Medyczny ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

tel. 58 349 1771/27 70, kom 604 460 049

email: [aszut@gumed.edu.pl](mailto:aszut@gumed.edu.pl)

---

### **Ocena dorobku naukowego oraz istotnej aktywności naukowej w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego doktor nauk medycznych Ewy Gruszewskiej**

Oceny dokonano na zlecenie Dziekana Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na podstawie załączników: autoreferatu, analizy bibliometrycznej dorobku naukowego, wykazu publikacji oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

Dr Ewa Gruszewska jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, który ukończyła w 2009 r. uzyskując tytuł magistra Analityki Medycznej. W 2010 uzyskała dyplom z Fizjoterapii na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W 2013r. ukończyła studia doktoranckie i obroniła pracę doktorską uzyskując tytuł dr n. med. w dyscyplinie biologii medycznej na podstawie rozprawy: „Kwas sjałowy w chorobach trzustki” pod kierownictwem prof. dr hab. Lecha Chrostka, na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od 2013 do 2016r r. dr Gruszewska pracowała w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku na stanowisku młodszego asystenta, a od czerwca 2016 do chwili obecnej jako starszy asystent. Od października 2016 r. Jej głównym miejscem pracy jest Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie zatrudniona jest na stanowisku adiunkta.

Dr Gruszewska jest współautorem i autorem 35 publikacji w tym 31 prac oryginalnych oraz 8 prac poglądowych o łącznym współczynniku oddziaływania – IF wynoszącym 45.19. Dorobek uzupełniają 2 rozdziały w monografiach oraz 1 rozdział w podręczniku międzynarodowym. W 19 publikacjach kandydatka jest pierwszym lub drugim autorem. Ponadto jest współautorem 41 krajowych i międzynarodowych doniesień konferencyjnych. Dane te świadczą o znacznej i efektywnej aktywności naukowej dr Gruszewskiej i Jej wiodącej roli w powstaniu dużej części tego znaczącego dorobku naukowego. Wg. Core

Collection prace kandydatki były cytowane 132 razy przy indeksie H wynoszącym 7. Jest to zadowalający poziom na tym etapie rozwoju naukowego.

Tematyka wszystkich prac wchodzących w skład dorobku naukowego Kandydatki, łącznie z ocenianą rozprawą habilitacyjną dotyczy biologicznych markerów zaburzeń glikozylacji białek i lipidów surowicy/osocza i ich przydatności w diagnostyce, diagnostyce różnicowej i monitorowaniu różnych stanów chorobowych. Dominującymi kierunkami badawczymi są markery nadużywania alkoholu i innych chorób wątroby (zakaźne i niezakaźne zapalenia, uszkodzenia toksyczne, nowotwory itp.), markery włóknienia wątroby, oraz zaburzenia glikozylacji w chorobach trzustki (zapalenia nowotwory), chorobach autoimmunizacyjnych (reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa, toczeń rumieniowaty).

Świadczy to o dyscyplinie kandydatki w prowadzeniu prac badawczych, która pozwala na ciągłe pogłębianie wiedzy o możliwych zastosowaniach pojedynczych i mnogich markerów glikozylacji w kompleksowej diagnostyce i algorytmach diagnostycznych wymienionych wyżej patologii. Prace te mogą posiadać pewien potencjał aplikacyjny, jednakże dopiero po odpowiedniej walidacji i ustaleniu progów diagnostycznych na odpowiednim poziomie czułości i specyficzności..

#### **Ocena osiągnięcia naukowego.**

W skład osiągnięcia habilitacyjnego „**Znaczenie diagnostyczne izoform transferyny i kwasu sjałowego**” wchodzi 10 prac oryginalnych o łącznym IF wynoszącym 15.934. W siedmiu z nich dr Gruszevska jest pierwszym i korespondującym, a w trzech drugim autorem. Swoją udział w ich powstaniu szacuje na 70-85%. Świadczy to o dominującym udziale autorki w powstaniu tego osiągnięcia naukowego. Udział ten potwierdzają współautorzy. Wskaźniki te spełniają formalne wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Zgodnie z tytułem wszystkie składowe osiągnięcia dotyczą zmian profili izoform transferyny oraz frakcji kwasu sjałowego w różnych chorobach wątroby, trzustki oraz chorobach autoimmunizacyjnych. Większość badań została przeprowadzona na ponad stu osobowych grupach chorych podzielonych na kilkudziesięciosobowe podgrupy. Wszystkie publikacje powstały w ramach współpracy z odpowiednimi jednostkami klinicznymi. Te parametry zapewniają odpowiednią klasyfikację pacjentów, a co za tym idzie, wiarygodność wyników. Pierwsza z prac (Gruszevska i wsp., Clin. Biochem. 2017) dotyczy zmian profilu izoform sjałotransferyny w wirusowych zapaleniach wątroby B i C. Podstawową obserwacją jest tutaj istotny statystycznie wzrost zawartości frakcyjnej tetrasjałotransferyny z 78.1 do 81.6% i spadek pentasjałotransferyny z 17.2 do 14.1%. Jednak wobec bardzo dużych rozrzutów wyników w poszczególnych grupach doświadczalnych należy wątpić w ich deklarowaną

użyteczność diagnostyczną. Pewną wartość może mieć dwukrotny wzrost stężenia trisjalotransferyny w czwartym, najbardziej zaawansowanym stadium choroby.

Praca Gudowskiej i wsp. (Clin. Lab. 2017) dotyczy zmian profili izoform sjalotransferyny w alkoholowych, niealkoholowych i toksycznych marskościach wątroby. Również i tutaj wzrosty zawartości frakcyjnej disjalo- w toksycznym uszkodzeniu i trisjalotransferyny w alkoholowej i niealkoholowej marskości były statystycznie znamienne przez co mogły odzwierciedlać upośledzenie procesów sjalilacji transferyny w tych chorobach. Z drugiej strony trudno uznać za istotne diagnostycznie różnice między 75.3% (marskość alkoholowa) i 78.5% (toksyczne zapalenie wątroby) przy 76.8% (kontrola) dla tetrasjalotransferyny. Interesującymi z punktu widzenia zależności sjalilacji transferyny od stadium choroby są wyniki wykazujące zależność stężenia disjalo i trisjalotransferyny od stadium zaawansowania uszkodzenia wątroby w skali Child-Pugh. Jednak i w tym przypadku szeroki rozrzut wyników wewnątrz podgrup może znacznie utrudnić zastosowanie tych markerów w określeniu stopnia zaawansowania marskości wątroby. Sama Autorka słusznie podkreśla trudności techniczne i interpretacyjne wynikające z powstawania krzyżowych połączeń między di-tri-sjalotransferynami.

Badania poziomów wolnego i całkowitego kwasu sjalowego w surowicy są logicznie powiązane z poprzednimi pozycjami dorobku wykazującymi zmiany sjalilacji białek w chorobach wątroby (Gruszewska i wsp. BioMed Res. Int. 2014, Ann Clin. Biochem. 2019).

Wykazały one, że w większości z 11 przebadanych przewlekłych chorób wątroby dochodzi do niewielkiego, około 20-25% obniżenia całkowitego poziomu kwasu sjalowego przy nie zmienionym poziomie wolnego kwasu sjalowego. Z kolei poziom kwasu sjalowego w HBV był o kilkanaście procent niższy niż w HCV przy kilkukrotnie większych rozrzutach wyników. Obserwacje te stanowią pewne rozszerzenia wiedzy o zaburzeniach sjalilacji glikoprotein w różnych chorobach wątroby, a w szczególności w wirusowych zapaleniach wątroby.

Dobrym uzupełnieniem poprzednich prac są badania sjalilacji apolipoproteiny B (Gudowska i wsp. Clin. Lab. 2016). Wykazuje ona, że w różnych chorobach wątroby nie dochodzi do istotnych zmian poziomu apo-B, lecz wzrasta stężenie w surowicy i zawartość kwasu sjalowego we frakcjach lipoproteinowych zawierających to białko. Wykazano między innymi, że istnieje korelacja pomiędzy stężeniem triglicerydów, a stężeniem kwasu sjalowego u pacjentów z marskością alkoholową i wirusowymi zapaleniami wątroby. Dane te wskazują, że kwas sjalowy może modyfikować metabolizm lipidów w chorobach wątroby. Wiadomo, że w marskości i innych ciężkich chorobach wątroby występuje obniżenie poziomu cholesterolu LDL i HDL wskutek uszkodzenia jego syntezy. Z kolei hipertriglicydemia pokrywa się

częściowo ze wzrostem zawartości kwasu sjałowego w apo-B. Dlatego do stwierdzenia, że wzrost zawartości kwasu sjałowego w lipoproteinach wyprzedza rozwój hiperlipoproteinemii potrzebne byłyby obserwacje obu parametrów w czasie przebiegu choroby, co ze względu na wdrażane interwencje terapeutyczne byłoby trudne do udowodnienia.

Dwie publikacje osiągnięcia dotyczą zmian stężenia ubogo-sjałowanej transferryny (CDT) w chorobach trzustki. Wartościowym wynikiem jest wykazanie znacznego wzrostu stężenia i zawartości CDT(2 -3 razy) w ostrych i przewlekłych zapaleniach trzustki w tym w alkoholowym zapaleniu trzustki, oraz prawidłowych poziomów CDT w rakach i żółciowym zapaleniu trzustki, przy obniżonym całkowitym poziomie transferryny (Cylwik i wsp. Clin. Lab. 2016). Badanie to dzięki wysokiej czułości i specyficzności, stanowić może cenne narzędzie diagnostyczno-różnicowe w wyżej wymienionych chorobach. Należy to uznać za znaczące osiągnięcie tej rozprawy. Kolejna publikacja (Gruszewska i wsp. Ann. Lab. Sci.) wykazuje, znamienne statystycznie chociaż bardzo mały ilościowo bo 3.0% wzrost frakcyjnej zawartości tetrasjałotransferryny i 2.5% spadek zawartości pentasjałotransferryny. Dlatego, wbrew tezie Kandydatki, jest wątpliwe, aby były one użyteczne w diagnostyce raków trzustki. Oprócz tego w autoreferacie Autorka deklaruje wzrost stężenia trisjałotransferryny u pacjentów z przerzutami odległymi, podczas gdy w publikacji Ryc. 2 wykazuje spadek stężenia tej izoformy.

Następna grupa 3 publikacji stanowi kontynuację badań nad glikozylacją transferryny w grupie chorób autoimmunizacyjnych, w których istnieje znaczna komponenta zapalna potwierdzona w pracy wielokrotnymi wzrostem szybkości opadania erytrocytów i poziomów białka C reaktywnego oraz spadkiem poziomu transferryny w surowicy (Gruszewska i wsp. Scand. J. Rheumatol. 2013, Gudowska i wsp. J Clin. Rheumatol. 2018). Wykazane przez Autorkę 10-15% wzrosty frakcyjnej zawartości CDT w reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczeniu rumieniowatym układowym i twardzinie układowej oraz ich korelacja z CRP i stanem klinicznym pacjentów stanowią ciekawą obserwację, rozszerzającą naszą wiedzę o możliwych podejściach do diagnostyki laboratoryjnej tych chorób. Jednakże wartość diagnostyczna tego badania jest raczej niewielka. Z kolei 30-40% spadek frakcyjnej zawartości trisjałotransferryny w reumatoidalnym zapaleniu stawów jest nie tylko oryginalną obserwacją, lecz również może być potencjalnym markerem aktywności choroby. Świadczą o tym istotne ujemne korelacje poziomu trisjałotransferryny ze wskaźnikiem aktywności choroby DAS28, oraz z CRP i OB. Z kolei badania pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniami stawów (Gruszewska i wsp. Reumatol. Int. 2018) nie wykazały korelacji pomiędzy zmianami poszczególnych frakcji sjałotransferryny, a aktywnością choroby. Natomiast wykazały znamienne dodatnie korelacje di- i pentasjałotransferryny oraz

ujemne korelacje tri- i tetrasjalotransferyny z wartościami CRP i OB. W tym przypadku autorzy podkreślają, że zakres badań jest niewystarczający do zastosowania ich w praktyce. Jednak, mimo szeregu zastrzeżeń przedstawione wyniki mają przede wszystkim walor poznawczy i stanowią dowód na istnienie wielokierunkowych zmian w sjałilacji transferyny oraz frakcjach kwasu sjałowego w surowicy w chorobach trzustki, wątroby i chorobach reumatycznych. Wiele z tych wyników jest oryginalnym osiągnięciem Kandydatki. Przykładem takiego osiągnięcia może być wykazanie znacznego wzrostu CDT w zapaleniach trzustki przy niezmiennym jego poziomie w nowotworach i żółciowym zapaleniu trzustki (pkt. 2 Wniosków) co umożliwiłoby zastosowanie tego parametru w diagnostyce różnicowej tych chorób. Tak więc pomimo licznych słabych punktów możliwa jest pozytywna ocena całości osiągnięcia, jako mającego walor czysto poznawczy z kilkoma elementami mogącymi mieć znaczenie praktyczne.

### **Ocena istotnej działalności naukowej**

Tematy pozostałych 25 prac oryginalnych oraz 8 poglądowych nie wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego dotyczą zaburzeń glikozylacji białek w nadużywaniu alkoholu i szerokiej gamie różnych stanów klinicznych. Swoją udział w ich powstaniu kandydatka ocenia na 20 - 100%, co świadczyłoby o dużym zaangażowaniu Kandydatki w powstaniu całości Jej dorobku naukowego.

Badania dotyczyły markerów alkoholowych uszkodzeń i innych chorób wątroby, trzustki oraz tkanki łącznej. Należałoby tutaj wymienić: kwas sjałowy i jego frakcje, frakcję kwasu sjałowego związaną z apoB, CDT itp. Są to więc stany patologiczne i parametry pomiarowe identyczne z tymi używanymi równoległe w rozprawie habilitacyjnej. Potwierdziły one celowość stosowania niektórych z wymienionych wyżej testów w diagnostyce laboratoryjnej tych zaburzeń. Przeprowadzono również badania walidacyjne szeregu zestawów odczynnikowych takich jak N-Latex CDT, oraz kilku parametrowych testów takich jak: NashTest, FibroTest, SteatoTest oraz FibroMax do nieinwazyjnej diagnostyki chorób wątroby (Re. A1, A2, A3, A5, A6 D4, A13, A14). Trudno uznać za odkrywcze badania zalecaną przez producenta frakcyjnej zawartości CDT zamiast jej stężenia w surowicy.

Wykazano wzrost stężeń galektyny-3 i kwasu hialuronowego w surowicy, jako pośredniego i bezpośredniego markera zwłóknienia wątroby (A15, A16). Zbadano przydatność kombinacji różnych markerów we wczesnej diagnostyce zwłóknienia i marskości wątroby. Wykazano, że oznaczanie N-końcowego propetydu prokolagenu typu I i III może być przydatne w diagnostyce marskości wątroby (Ref. A20, D7).

Pozostałe prace oryginalne i pogładowe dotyczyły różnych szczegółowych badań, poziomów całkowitego, wolnego i związanego z lipoproteinami kwasu sialowego, frakcji cholesterolu i triglicerydów w alkoholowych i niealkoholowych chorobach wątroby, trzustki, nowotworach jak również w chorobach reumatycznych. Część tych wyników została wykorzystana przez dr Gruszewską w pracy doktorskiej. W sumie dorobek poza habilitacyjny Kandydatki należy uznać za znaczący i stanowiący dobrą bazę dla przewodu habilitacyjnego. Pozostałoby do wyjaśnienia częściowe nakładanie się tematyki niektórych prac poza habilitacyjnych z pracami wliczonymi do habilitacyjnego osiągnięcia naukowego. Należałoby zaznaczyć jakie nowe elementy wnoszą te ostatnie w stosunku do danych nie wliczanych do osiągnięcia habilitacyjnego.

Wysoce aktywna działalność naukowa i publikacyjna dr. Gruszewskiej była finansowana z kilkudziesięciu wewnątrzuczelnianych prac statutowych, przyznawanych, jak się wydaje, licznym klinikom UMB, współpracującym w tych pracach poprzez weryfikację kliniczną probantów. Kandydatka współpracowała również z kilkoma jednostkami zewnętrznymi.

Osiągnięcia naukowe dr. Gruszewskiej były 18 razy wyróżniane nagrodami Naukowymi indywidualnymi i zespołowymi I, II i III stopnia Rektora UMB, jak również przez różne towarzystwa naukowe na Zjazdach krajowych. Uzyskała czterokrotnie stypendia wyjazdowe na zjazdy zagraniczne. W sumie uczestniczyła w kilkudziesięciu zjazdach i konferencjach krajowych i międzynarodowych. Podaje również, że wygłosiła na zaproszenie pewną ilość referatów na konferencjach naukowych i naukowo-szkoleniowych. Wyróżnienia te stanowią niewątpliwie wyraz uznania dla Jej wysokiej aktywności naukowej i osiągniętych wyników.

W tej pozytywnej ocenie brak jest krótko i długo terminowych zagranicznych i krajowych staży naukowych.

Z drugiej strony Dr Gruszevska poświęciła sporo uwagi rozwojowi zawodowemu poprzez uczestnictwo w licznych kursach, warsztatach i szkoleniach w różnych dziedzinach medycyny laboratoryjnej. W 2016r uzyskała specjalizację z laboratoryjnej diagnostyki medycznej Jest członkiem PTDL i KIDL.

#### **Działalność dydaktyczna i zawodowa**

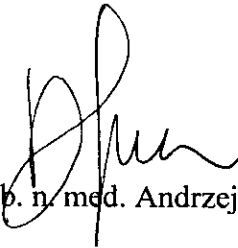
Aktywność dydaktyczna dr Gruszewskiej jest odpowiednia do Jej zatrudnienia jako nauczyciela akademickiego. Prowadzi wykłady, seminaria i ćwiczenia z Biochemii i Chemii Klinicznej na kierunku Analityka Medyczna Wydz. Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB. Prowadzi również zajęcia z Diagnostyki Laboratoryjnej dla studentów Kierunku Lekarskiego, English Division, oraz na kierunkach Dietetyka, Zdrowie Publiczne, Pielęgniarstwo, Położnictwo i Logopedia. Uczestniczy także w egzaminach

praktycznych i teoretycznych na tych kierunkach. Na podkreślenie zasługuje fakt, że dr Gruszevska uczestniczyła aktywnie w dydaktyce od 2009r, a więc jeszcze przed uzyskaniem etatu naukowo-dydaktycznego w 2016r. Była i jest opiekunem lub promotorem 5 prac magisterskich. Jest opiekunem 3 specjalizacji z laboratoryjnej diagnostyki medycznej. Zajmuje się aktywnie organizacją szkolenia zawodowego nadzorując przebieg staży kierunkowych. Organizowała III Ogólnopolskie Symulacje Diagnostyczne (2017) oraz zajęcia dla uczniów szkół średnich (2018).

W laboratorium klinicznym kieruje Pracownią Diagnostyczną, organizuje zewnątrzlaboratoryjną kontrolę jakości, nadzoruje system zarządzania jakością w macierzystym Zakładzie będąc audytorem wewnętrznym. Jest administratorem systemu informatycznego w ZDB USK, zastępcą koordynatora ds. akredytacji Zakładów Diagnostycznych USK oraz zastępcą przewodniczącego Zespołu ds. Błędów Przedlaboratoryjnych. W ten sposób, poprzez znaczną aktywność zawodową dr Gruszevska kompensuje pewne niedostatki w organizacji działalności naukowej.

#### **Wniosek**

Całkowity dorobek naukowy dr Gruszevskiej można uznać za znaczny pod względem ilościowym i wystarczający pod względem merytorycznym. Wyniki 10 prac stanowiących osiągnięcie naukowe prezentują dobry poziom i są ściśle związane z ogólnym profilem Jej działalności naukowej zmierzającej do uściślenia kryteriów oceny kilku parametrów glikozylacji białek w diagnostyce i monitorowaniu różnych stanów patologicznych. Osiągnięcie to spełnia podstawowe kryteria naukometryczne i merytoryczne wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Kandydatka wykazuje również bardzo dobry poziom istotnej działalności naukowej, dydaktycznej oraz zawodowej. Pozwala mi to na złożenie do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosku o podjęcie dalszych kroków zmierzających do nadania dr Ewie Gruszevskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szutowicz

Gdańsk, 25 lipca 2019r.