



Białystok, 2016-01-11

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego oraz rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Barbary Ruszkowskiej-Ciastek.

I. Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Bydgoszczy, gdzie w 2003 roku uzyskała dyplom magistra analityki medycznej. Jeszcze w tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie, których owocem, cztery lata później była rozprawa doktorska zatytułowana: „TAFI i inne parametry układu fibrynolizy we krwi kobiet w okresie okołomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą”. Opiekę naukową sprawowała Pani Profesor Danuta Rość. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych w zakresie biologia medyczna, który został nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w 2008 roku dr Barbara Ruszkowska-Ciastek podjęła pracę w Katedrze Patofizjologii Wydziału Farmaceutycznego, początkowo na stanowisku asystenta, a od 2010 roku na stanowisku adiunkta, gdzie realizuje w tym charakterze zadania naukowo-dydaktyczne do chwili obecnej.

II. Ocena dorobku naukowego uzyskanego przed habilitacją

Z danych zamieszczonych w analizie bibliometrycznej z dnia 26.05.2015 wynika, że dorobek naukowy dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek, opracowany skrótowo w postaci wskaźników parametrycznych przedstawia się następująco: wartość wskaźnika IF=28.733, łączna wartość punktacji KBN/MNiSzW=425, całkowita liczba cytowań: 83, index Hirscha=3. W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że wyłączenie prac, które stanowią podstawę habilitacji redukuje opisane powyżej parametry bibliometryczne do wartości: IF=20.662, KBN/MNiSzW=310.

Zainteresowania naukowe dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek obejmują zaburzenia metaboliczne, w tym gospodarkę węglowodanową, lipidową oraz hormonalną. Istotne zagadnienie badawcze stanowi śródbłonek, którego upośledzona funkcja skutkuje licznymi nieprawidłowościami będącymi w centrum zainteresowania Habilitantki.

Dr Ruszkowska-Ciastek jest autorem i współautorem 32 prac oryginalnych, które oprócz *Free Radic. Biol. Med.* i *J. Diabetes Res.* zostały w większości opublikowane w czasopiśmie o umiarkowanym współczynniku wpływu. W opisie powyższej pracy (*Free*

Radic. Biol. Med.) na stronie 4 „Autoreferatu” Habilitantka napisała: „Brałam czynny udział w wykonywaniu izolacji DNA z leukocytów oraz z guzów nowotworowych i oznaczaniu uszkodzeń DNA, przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Uzyskane wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie: *Free Radic. Biol. Med.* 2004,37(9),1449-1454”. Zamieszczone dane w artykule nieco różnią się od tych które zostały opisane w „Autoreferacie”, bowiem dotyczą wyłącznie moczu pozyskanego od różnych zwierząt (myszy, szczura, królika, psa, świni) oraz człowieka, nie ma jakiegokolwiek wzmianki o leukocytach, czy też komórkach nowotworowych.

W 11 pracach doświadczalnych kandydatka do stopnia doktora habilitowanego jest pierwszym autorem. Istnieje pewna rozbieżność dotycząca informacji na temat prac poglądowych - w danych uzyskanych z Biblioteki Uniwersyteckiej (tabela 1, punkt III – prace poglądowe) z pewnością omyłkowo wskazano liczbę prac poglądowych równą 0, co stoi w sprzeczności z „Wykazem publikacji” z dnia 26-05-2015, gdzie podano, że dr Ruszkowska-Ciastek jest współautorem 5 prac poglądowych, a jej udział w powstawaniu tych artykułów szacowany jest na 40-60% (tylko jedno z czasopism posiada IF=0.176), łączna liczba pkt. KBN/MNiSzW opublikowanych prac poglądowych wynosi 27. Ponadto, Habilitantka jest współautorem 10 rozdziałów opracowań książkowych (udział w powstawaniu wynosi w zakresie 5-50%).

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek w przeciągu całej swojej kariery naukowej zaledwie dwukrotnie prezentowała wyniki badań na konferencjach krajowych (pierwszy autor): w 2007 roku na XXII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz w tym samym roku na XVI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej we Wrocławiu. W pozostałych doniesieniach zjazdowych występowała w charakterze współautora (9 krajowych i 4 zagraniczne). Wydaje się, że osoba występująca z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego winna wykazać się nieco większą aktywnością w tym zakresie.

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek wygłosiła także dwa referaty, pierwszy raz w 2010 roku na konferencji naukowo-szkoleniowej, która została zorganizowana w Lublinie (*Wellness and Nature*), po raz drugi w 2014 roku na konferencji organizowanej przez Studenckie Koło Naukowe „Czy cukrzyca i otyłość są dramatem XXI wieku?” w Bydgoszczy.

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek dwukrotnie recenzowała artykuły naukowe – w 2014 roku w czasopiśmie: „*Indian Journal of Cardio Biology & Clinical Sciences*” oraz w 2010 roku w wydawnictwie uniwersyteckim „*New York University Langone Medical Center; Research on Diabetes*”.

Istotnym elementem w ocenie pracowników naukowych jest umiejętność pozyskiwania funduszy na badania naukowe poza uczelnią macierzystą. W dostępnych bazach nie znalazłem danych wskazujących na taką aktywność dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek. Kandydatka do stopnia doktora habilitowanego nie kierowała także projektem badawczym finansowanym przez KBN, MNiSzW, NCN, FNP, czy NCBiR. W 2013 roku była odpowiedzialna za realizację zaledwie jednego projektu statutowego uczelni, który został przyznany w ramach „*ułatwienia rozwoju młodych naukowców Wydziału Farmaceutycznego*”, a w latach 2004-2012 uczestniczyła jedynie w charakterze wykonawcy w realizacji 2 grantów badawczych.

Współpraca naukowa Dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek jest bardzo zawężona, ogranicza się wyłącznie do lokalnych kontaktów z pracownikami Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.

Jak już wspomniałem wcześniej, problematyka badawcza Dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek (zgodnie z dołączonymi artykułami) skoncentrowana jest wokół hemostazy, zaburzeń funkcji śródbłonna, gospodarki węglowodanowej oraz chorób mieloproliferacyjnych.

W swoich opracowaniach Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek wraz ze współautorami potwierdziła i poszerzyła liczne badania dotyczące wzrostu ryzyka incydentów choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z zaburzoną gospodarką węglowodanową. Do badań zostały zakwalifikowane kobiety z cukrzycą ciążową. Autorzy wskazali między innymi, że rozpuszczalne formy E-selektyny, czy naczyniowej molekule adhezyjnej 1, mogą być przydatnymi wskaźnikami/markerkami choroby sercowo-naczyniowej w tej grupie chorych. Obserwacje te zostały opublikowane w czasopismach: *J. Diabetes Res.*, *Gynecol. Endocrinol.*, *BMC Endocr. Disord.* oraz *Int. J. Endocrinol.*

Kolejny temat obejmował problem powszechnie znany i analizowany w różnych aspektach, a mianowicie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, jakie występują u pacjentów onkologicznych. W tym przypadku analizy wykonano wykorzystując krew pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Badacze potwierdzili, że u chorych na czerwieńcę prawdziwą oraz nadpłytkowość samoistną występuje wysokie ryzyko prozakrzepowe, wykazano wzrost stężenia czynnika tkankowego (TF) i kompleksów trombina-antytrombina (TAT), przy jednoczesnej redukcji stężenia inhibitora czynnika tkankowego (TFPI). Dane te opublikowano w czasopismach: *Blood Coagul. Fibrinolysis*, *Med. Biol. Sci.*, *Folia Med. Copernicana*.

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek dokonała także oceny wpływu czynników środowiskowych, antropometrycznych, demograficznych na liczbę krążących komórek progenitorowych śródbłonna (CEPCs) w populacji zdrowej. Pewnym zaskoczeniem, mogą być uzyskane dane z których wynika, że powszechnie uznane czynniki ryzyka chorób układu krążenia jak: palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, ilość spożywanego alkoholu, BMI, czy wiek nie wpływają w istotny sposób na liczbę krążących komórek progenitorowych śródbłonna. Niewątpliwie obserwacje te opublikowane w *Adv. Med. Sci.* wymagają weryfikacji i dalszych skrupulatnych badań.

Dieta niskokaloryczna oraz balneoterapia, a zaburzenia hemostazy u pacjentów z otyłością, to następny temat, którego dr Barbara Ruszkowska-Ciastek była współrealizatorem. Osobom otyłym zawsze towarzyszy jawny lub subkliniczny stan zapalny. Autorzy wskazali, że dieta niskokaloryczna oraz zabiegi balneoterapii skutkują obniżeniem niektórych wskaźników procesu zapalnego (CRP i HOMA-IR), nie zaobserwowano natomiast zmian w stężeniu TNF- α i IL-6. Nie można zatem wykluczyć, że normalizacja wszystkich ocenianych parametrów reakcji zapalnej może być osiągnięta dopiero po radykalnej redukcji tkanki tłuszczowej. Autorzy potwierdzili także wcześniejsze obserwacje innych badaczy, że otyłość predysponuje do zwiększonego potencjału prozakrzepowego. Wyniki powyższych obserwacji zamieszczono w czasopismach: *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.*, *Adv. Clin. Exp. Med.*

Za swoją aktywność naukowo-badawczą w 2012 roku Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek została wyróżniona Nagrodą Naukową JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.

III. Ocena dorobku naukowego stanowiącego szczególne osiągnięcie

Rozprawę habilitacyjną stanowi cykl 6 prac oryginalnych, które łącznie składają się na opracowanie zatytułowane: „*Funkcja śródbłonna naczyniowego a przemiany metaboliczne u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2*”. Pięć prac zostało opublikowanych w chińskim periodyku *Journal of Zhejiang University Science B*, jedna praca w *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Całkowity współczynnik wpływu (IF) wynosi **8.071**, pkt. **KBN/MNiSzW – 115**. We wszystkich artykułach dr Barbara Ruszkowska-Ciastek jest pierwszym autorem, a szacowany udział w realizacji poszczególnych celów wynosi 70%. Wymienione prace oryginalne powstały po uzyskaniu stopnia doktora.

Lista prac, które stanowią opracowanie habilitacyjne:

1. **Ruszkowska B**, Gadomska G, Bielis L, Gruszka M, Góralczyk B, Rość D, Odrowąż-Sypniewska G.: *Risk of venous thromboembolic disease in postmenopausal women taking oral or transdermal hormone replacement therapy*. J. Zhejiang Univ. Sci. B 2011,12(1),12-17. IF– 1,099; KBN/MNiSW– 15 pkt.
2. **Ruszkowska B**, Sokup A, Kulwas A, Socha MW, Góralczyk K, Góralczyk B, Rość D.: *Assessment of ghrelin and leptin receptor levels in postmenopausal women who received oral or transdermal menopausal hormonal therapy*. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2012,13(1),35-42. IF– 1,108; KBN/MNiSW– 15 pkt.
3. **Ruszkowska B**, Sokup A, Kulwas A, Kwapisz J, Góralczyk K, Socha MW, Rhone P, Rość D.: *Adiponectin and endothelial markers in postmenopausal women taking oral or transdermal hormone therapy*. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013,92(7),841-6. IF– 1,985; KBN/MNiSW– 25 pkt.
4. **Ruszkowska-Ciastek B**, Sokup A, Socha MW, Ruprecht Z, Hałas L, Góralczyk B, Góralczyk K, Gadomska G, Rość D.: *A preliminary evaluation of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus*. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2014,15(6),575-81. IF– 1,293; KBN/MNiSW– 20 pkt.
5. **Ruszkowska-Ciastek B**, Sokup A, Wernik W, Ruprecht Z, Góralczyk B, Góralczyk K, Gadomska G, Rość D.: *Effect of uncontrolled hyperglycemia on levels of adhesion molecules in patients with diabetes mellitus type 2*. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2015,16(5),355-61. IF– 1,293; KBN/MNiSW– 20 pkt.
6. **Ruszkowska-Ciastek B**, Sokup A, Wernik T, Rhone P, Góralczyk K, Bielawski K, Fijałkowska A, Nowakowska A, Rhone E, Rość D.: *Low-grade risk of hypercoagulable state in patients suffering from diabetes mellitus type 2*. J. Zhejiang Univ. Sci. B 2015,16(9),788-795. IF– 1,293; KBN/MNiSzW– 20 pkt.

Przedstawione do oceny opracowanie habilitacyjne można podzielić na dwie części, gdzie pierwsza dotyczy tematyki hormonalnej terapii zastępczej u kobiet będących w okresie pomenopauzalnym (3 prace), natomiast druga część porusza problem zaburzeń gospodarki węglowodanowej – cukrzycy typu 2 (3 prace). Elementem łączącym te dwa tematy jest śródbłonek i hemostaza.

Rozważania prowadzone w opracowaniu habilitacyjnym w dużej mierze są kontynuacją, potwierdzeniem wcześniejszych obserwacji poczynionych przez innych autorów. Poniżej podano przykładowe prace odnalezione w bazie danych PubMed ściśle związane z tematem zainteresowania Habilitantki: Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, Vukovic-Wysocki I, Seeger H.: *Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application*. Menopause. 2007,14(6),978-984. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P.: *Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy*. Menopause. 2011,(10),1052-1059. Kawano H, Yasue H, Hirai N, Yoshida T, Fukushima H, Miyamoto S, Kojima S, Hokamaki J, Nakamura H, Yodoi J, Ogawa H.: *Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state*. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003,41(8),346-353. Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, Taskinen MR, Yki-Järvinen H.: *Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women*. Circulation. 2000,28,102(22),2687-2693. Winkler UH, Krämer R, Kwee B, Schindler AE.: *Estrogen replacement in postmenopause, blood coagulation and fibrinolysis: comparison of a new kind of transdermal estradiol treatment with oral therapy with*

conjugated estrogens. Zentralbl Gynakol. 1995,117(10)540-548. Fait T, Vrablik M, Cibula D, Masata J, Hill M, Trnkova B.: *Oral but not transdermal estrogen replacement therapy reduced level of tissue factor pathway inhibitor: cross-over designed study*. Neuro Endocrinol Lett. 2006,27(5),665-668. Eilertsen AL, Høibraaten E, Os I, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM.: *The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis*. Maturitas. 2005,16,52(2),111-118.

W części pierwszej opracowania habilitacyjnego badania zostały przeprowadzone na materiale pozyskanym od 76 kobiet, które były w okresie pomenopauzalnym, gdzie 26 osób otrzymywało doustną, natomiast 20 transdermalną hormonalną terapię zastępczą (HRT). Grupę kontrolną stanowiło 30 kobiet w zbliżonym wieku. W opinii autorów wszystkie kobiety były zdrowe, bez schorzeń współtowarzyszących, a także nie były poddane farmakoterapii, która mogła interferować z wynikami oznaczeń. Do badań wykorzystano klasyczne techniki stosowane rutynowo w niemal każdym laboratorium analitycznym, między innymi komercyjne zestawy immunoenzymatyczne (ELISA), zestawy koagulologiczne z odczytem spektrofotometrycznym oraz analizator Abbott – wykonano szereg oznaczeń, których wyniki poddano analizie statystycznej. We wszystkich publikacjach, które stanowią opracowanie habilitacji wyraźnie brakuje szczegółowej charakterystyki zakwalifikowanych do badań osób w zakresie morfologii krwi obwodowej oraz rutynowej diagnostyki biochemicznej, parametry te pomimo powszechności i swojej prostoty czasami mogą być niezwykle przydatne szczególnie przy interpretacji wyników „odbiegających” od podstawowej bazy danych.

W pracy zatytułowanej *Risk of venous thromboembolic disease in postmenopausal women taking oral or transdermal hormone replacement therapy*. **J. Zhejiang Univ. Sci. B 2011,12(1),12-17** Habilitantka stwierdziła, że niezależnie od drogi stosowania hormonalnej terapii zastępczej (doustna lub transdermalna) nie wrasta ryzyko wystąpienia zakrzepu u kobiet w okresie pomenopauzalnym. W tym momencie warto jednak zastanowić się, czy wzrost stężenia czynnika tkankowego (TF) z jednoczesnym obniżeniem stężenia jego inhibitora (TFPI), nawet przy nie zmienionych wartościach kompleksów trombina-antytrombina (TAT) i D-dimerach nie stanowi już zwiększonego ryzyka potencjału prozakrzepowego?

W kolejnej pracy: *Assessment of ghrelin and leptin receptor levels in postmenopausal women who received oral or transdermal menopausal hormonal therapy*. **J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2012,13(1),35-42** dr Barbara Ruszkowska-Ciastek porównała zmiany całkowitej (w surowicy) endogennej greliny oraz jej formy wolnej (aktywnej biologicznie) w osoczu oraz leptyny i jej antygeny dokładnie u tych samych osób jak w pierwszej pracy, czyli u kobiet będących w okresie pomenopauzalnym, które zostały poddane hormonalnej terapii zastępczej (HRT). Okazało się, że transdermalna HTZ powoduje wzrost stężenia zarówno całkowitej, jak też wolnej greliny w porównaniu z doustną formą terapii, co wiąże się z silniejszym efektem kardioprotekcyjnym ocenianego peptydu. Habilitantka zasugerowała, że niższe wartości greliny u kobiet, które przyjmowały doustną HTZ mogą być przyczyną pojawienia się wyższego ryzyka wystąpienia otyłości w tej grupie pacjentów. Z opisu danych wynika, że obliczono BMI dla każdej osoby. Szkoda, że nie poddano analizie ewentualnych korelacji BMI-grelina, nie przeanalizowano także rozkładu tkanki tłuszczowej poddanych badaniu kobiet. Insulinooporność związana jest między innymi z niskim stężeniem rozpuszczalnej formy receptora leptyny, w prezentowanych badaniach nie zaobserwowano, aby HTZ niezależnie od drogi podania modyfikowała powyższy parametr. Odmiennie zachowywał się inhibitor fibrylizacji PAI-1 którego stężenie znamienne wzrosło u kobiet otrzymujących HTZ drogą przezskórną, rosło zatem ryzyko prozakrzepowe.

Następny artykuł, to dokładnie te same grupy pacjentów u których oceniono dodatkowo cztery parametry laboratoryjne: adiponektynę, rozpuszczalną formę selektyny E (sE-s), antygen tkankowego aktywatora plasminogenu (t-PA-Ag) oraz rozpuszczalną formę trombomoduliny (sTM) - *Adiponectin and endothelial markers in postmenopausal women taking oral or transdermal hormone therapy*. **Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013,92(7), 841-846**. Powszechnie znany jest efekt kardioprotekcyjny adiponektyny, który wynika z jego wielokierunkowej aktywności, zarówno wobec metabolizmu węglowodanów (wzrost insulinowrażliwości tkanek), wpływu na śródbłonek (zmniejszenie powstawania cząsteczek adhezyjnych, aktywację endotelialnej syntazy NO, redukcja lokalnego procesu zapalnego), jak też obniża produkcję cytokin prozapalnych. W związku z powyższym dr Barbara Ruszkowska-Ciastek kontynuowała swoje badania dotyczące HTZ według takiego samego schematu, który został opisany w pierwszych dwóch pracach. Autorka wykazała znamienne statystycznie wzrost stężenia adiponektyny u kobiet, które zostały poddane hormonalnej terapii zastępczej, a efekt ten był niezależny od drogi suplementacji hormonalnej. Wzrostowi stężenia adiponektyny towarzyszył jednoczesny spadek stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E w obu grupach. W tym miejscu należy zaznaczyć, że wyniki zamieszczone w pracy nie odpowiadają danym opisanym w „Autoreferacie” (strona 14), bowiem stężenie selektyny E według wyników opiszanych na stronie 841 w pracy oryginalnej (*Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013,92(7), 841-846*), tabela nr 1, było znamienne statystycznie niższe ($p=0.013$) wyłącznie u kobiet poddanych doustnej HTZ, natomiast brak było znamienności (pomimo obecności tendencji spadkowej ocenianego parametru) u osób otrzymujących transdermalną HTZ. Tym samym dalsze rozważania Habilitantki, która stwierdziła, że: „uzyskano istotnie statystycznie niższe stężenie sE-selektyny w obu grupach kobiet stosujących hormonalną terapię w porównaniu do grupy kontrolnej, co jest dowodem osłabionej reakcji zapalnej i korzystnie wpływa na stan komórek śródbłonna naczyniowego u kobiet w okresie pomenopauzalnym stosujących HTZ” nie znajduje potwierdzenia. Kolejne dane wskazały, że transdermalna HTZ może prowadzić do wzrostu tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), który miał dodatnio korelować ze stężeniem selektyny E – i tu pojawia się kolejny problem. Na stronie 14 „Autoreferatu” dr Barbara Ruszkowska-Ciastek przeanalizowała uzyskane wyniki w następujący sposób: „... zaobserwowano dodatnią korelację stężeń sE-selektyny i t-PA-Ag w grupie kobiet stosujących terapię transdermalną, kiedy wysokim stężeniom sE-selektyny towarzyszy wzrost t-PA-Ag”, ale w żadnej z analizowanych grup nie wykazano podwyższonego stężenia selektyny E wobec kontroli (także tabela nr 1 – ta sama, cytowana powyżej praca) Zatem, rozważania w tej części pracy oparte były o błędne dane.

Kolejna część rozprawy, to 3 prace poruszające problem zaburzeń gospodarki węglowodanowej – cukrzyca typu 2 w świetle zmian naczyniowych i hemostazy. Z powodu swojej wysokiej aktywności biologicznej oraz istotnego znaczenia w licznych schorzeniach, śródbłonek od wielu lat jest intensywnie eksploatowany przez biochemików, fizjologów, farmakologów, czy kardiologów. Zatem, temat, który pojawił się w centrum zainteresowania dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek, pomimo, że nie nowy, ale jest jak najbardziej ciągle modnym, aktualnym, budzącym pewne nadzieje terapeutyczne. Hiperglikemia stanowi bardzo silny czynnik działający destrukcyjnie na endotelium. Produkty glikacji białek wykazują wysokie powinowactwo do immunoglobulin, czy składowych dopełniacza aktywując proces zapalny. Spustoszenia dopełnia zaktywowany stres oksydacyjny. Wahania stężenia glukozy we krwi jak i stosowanie leków hipoglikemizujących indukują

wzrost stężenia między innymi VEGF. W pracy: *A preliminary evaluation of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus*. **J. Zhejiang Univ. Sci. B.** **2014,15(6),575-581** dr Barbara Ruszkowska-Ciastek wykazała, że wyrównanie cukrzycy istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań naczyniowych, związanych z wysokim stężeniem VEGF – brak było różnic istotnych statystycznie w stężeniu zarówno VEGF-A jak też form rozpuszczalnych receptorów 1 i 2 w grupie pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych wobec grupy kontrolnej. Jednak w kolejnej pracy: *Effect of uncontrolled hyperglycemia on levels of adhesion molecules in patients with diabetes mellitus type 2*. **J. Zhejiang Univ. Sci. B.** **2015,16(5), 355-361** Habilitantka zaobserwowała wyraźną aktywację komórek śródbłoka wyrażoną między innymi wzrostem stężenia selektyny E zarówno w grupie chorych z wyrównaną, jak też niewyrównaną cukrzycą typu 2. W zasadzie, istotna część tej pracy stanowi potwierdzenie danych wcześniej już opublikowanych przez inne grupy badawcze, gdzie jednoznacznie wskazano na wzrost stężenia markerów uszkodzonego śródbłoka trombomoduliny, czynnika von Willebranda (vWF), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), czy też rozpuszczalnych form czynników adhezyjnych: sICAM-1, sVCAM-1, selektyny E u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek podkreśliła, że u chorych z niewyrównaną hiperglikemią z mikroalbuminurią w porównaniu do chorych z cukrzycą wyrównaną bez zmian naczyniowych występuje znamienne statystycznie wyższe stężenie sVCAM-1, selektyny E oraz sTM, z kolei niższe stężenie sICAM-1.

Ostatnim opracowaniem dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek, które stanowi część rozprawy habilitacyjnej jest artykuł zatytułowany: *Low-grade risk of hypercoagulable state in patients suffering from diabetes mellitus type 2*. **J. Zhejiang Univ. Sci. B.** **2015,16(9),788-795**. Istnieją liczne dane literaturowe, które wskazują, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej skutkują stanem nadkrzepliwości, którego mechanizm jest złożony, wieloczynnikowy. U pacjentów z cukrzycą (zarówno typu 1, jak też 2) pojawia się aktywacja osoczowych czynników krzepnięcia, pobudzenie trombocytów, a zmianom tym towarzyszy zahamowanie zjawiska fibrynolizy. Habilitantka do swoich badań wykorzystwała krew pozyskaną od 27 pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią (kryterium kwalifikacyjnym była $HbA1c > 7.5\%$), 35 chorych z cukrzycą wyrównaną ($HbA1c < 6.6\%$) i 25 osób zdrowych, które stanowiły grupę kontrolną. Zgodnie z wcześniejszymi danymi, także w tym przypadku wykazano, że u chorych z niewyrównaną cukrzycą i mikroalbuminurią stężenie czynnika tkankowego (TF) i jego inhibitora (TFPI) jest istotnie wyższe niż u pacjentów z cukrzycą wyrównaną oraz osób zdrowych (grupa kontrolna). Podobne zmiany zaobserwowano w zachowaniu się endotelialnego czynnika wzrostu (VEGF-A). Przeprowadzona analiza wariancji wieloczynnikowej wskazała, że upośledzenie czynności nerek, której wskaźnikiem jest obniżona filtracja kłębuszkowa (GFR) było czynnikiem niezależnie powiązaniem z VEGF-A - wzrost VEGF-A z jednoczesnym zmniejszeniem GFR jest predyktorem naczyniowej niestabilności, świadczącym o wysokim ryzyku powikłań naczyniowych w tej grupie chorych. Z kolei, prawidłowa glikemia u chorych na cukrzycę typu 2 prowadziła do utrzymywania stężenia VEGF-A na poziomie zbliżonym do osób zdrowych. Ponadto u pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2 oraz z mikroalbuminurią zaobserwowano znamienne wyższe stężenie czynnika tkankowego (TF) i jego inhibitora (TFPI), co może mieć związek z neutralizowaniem powstałej trombin, bowiem TFPI hamuje kompleks $TF/VIIa/Ca^{2+}$. W mojej ocenie, biorąc pod uwagę inne parametry analizowane w niniejszej pracy, bardziej prawdopodobnym wydaje się jednak

kompensacyjny wzrost TFPI w odpowiedzi na wzrastające stężenie TF, co w rezultacie zapobiega powstaniu aktywnej trombiny, o czym świadczą nie zmienione wartości TAT, D-Dimerów i TAFI. W końcowym wniosku dr Barbara Ruszkowska-Ciastek podkreśliła istotną rolę TF w mikronaczyniowych powikłaniach cukrzycy.

Podsumowując „dorobek naukowy stanowiący szczególne osiągnięcie” dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek – to prace, których tematyka zogniskowana jest na zaburzeniach funkcji komórek śródbłónka i hemostazy w okresie pomenopauzalnym oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Habilitantka usystematyzowała i poszerzyła informacje dotyczące protekcyjnego działania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet będących w okresie pomenopauzalnym wobec metabolizmu węglowodanów oraz lipidów. Wskazała przypuszczalny mechanizm korzystnego działania HTZ wobec naczyń krwionośnych, jak też hemostazy. Wydaje się, że w podsumowaniu zostały „przeoczone” uzyskane dane wskazujące, że transdermalna HTZ może zwiększać ryzyko potencjału prozakrzepowego. Ponadto, dr Barbara Ruszkowska-Ciastek przeanalizowała czynniki uczestniczące w zaburzeniach funkcji układu krzepnięcia, fibrylizy oraz śródbłónka u pacjentów z cukrzycą typu 2. W jednym z końcowych wniosków podkreśliła, że utrzymanie glikemii na stałym, wyrównanym poziomie jest kluczowym elementem w protekcji naczyń krwionośnych.

IV. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Ocena działalności dydaktycznej jest utrudniona, bowiem w dostępnych materiałach nie znalazłem informacji dotyczącej zajęć, jakie prowadzi dr Barbara Ruszkowska-Ciastek. Można przypuszczać, że skoro jest zatrudniona na etacie adiunkta w Katedrze Patofizjologii, to prawdopodobnie z tego przedmiotu prowadzi ćwiczenia, seminaria i inne formy zajęć ze studentami Wydziału Farmaceutycznego, Lekarskiego, Nauk o Zdrowiu oraz Centrum Kształcenia w Języku Angielskim. Co do innych przedmiotów, z powodu niedostatecznej informacji trudno zająć stanowisko. Pani dr Barbara Ruszkowska-Ciastek była promotorem 15 zakończonych prac magisterskich, obecnie w trakcie realizacji są 4 kolejne. Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek od 2009 roku sprawuje opiekę nad Kołem Naukowym pracującym przy Katedrze Patofizjologii. Ukończyła liczne szkolenia, których celem było podwyższenie umiejętności w zakresie prowadzenia zajęć dydaktycznych, łącznie z kursem pedagogicznym.

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek brała udział jako organizator w Studenckiej Konferencji Profilaktyczno-Naukowej w 2014 roku, która zatytułowana była: „Czy cukrzyca i otyłość są dramatem XXI wieku?”. Była członkiem komitetu organizacyjnego Dni Nauki - „Medicalia 2003”.

Od 2007 roku uczestniczy w organizowaniu comiesięcznych spotkań Stowarzyszenia Patofizjologów Bydgoskich, natomiast od 2011 roku jest współorganizatorem lokalnych zebrań naukowych Bydgosko-Toruńskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek brała udział w przygotowaniu wniosku o uzyskanie uprawnień do nadawania stopnia doktora na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy. Uczestniczyła także w II Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Studenckiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych w 2015 roku w charakterze recenzenta streszczeń naukowych.

Z załączonych materiałów wynika, że Kandydatka do stopnia doktora habilitowanego nie brała udziału w organizowaniu sympozjów, konferencji o zasięgu międzynarodowym.

Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek jest członkiem Bydgosko-Toruńskiego Oddziału Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Patofizjologów Bydgoskich. Ponadto jest członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

V. Podsumowanie

Po zapoznaniu się z cyklem prac będących rozprawą habilitacyjną oraz całokształtem dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek uważam, że Kandydatka w stopniu dostatecznym spełnia kryteria wynikające z Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. Nr 196, poz. 1165). W związku z powyższym moja ocena jest pozytywna, dlatego też przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. Dariusz Pawlak