

Kraków, 04.01.2016

Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego

Wydział Lekarski Collegium Medicum

Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Ocena osiągnięć naukowo-dydaktycznych oraz pracy habilitacyjnej

**pt. „Funkcja śródbłonna naczyniowego a przemiany metaboliczne u kobiet
w okresie pomenopauzalnym oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2”**

Dr n. med. Barbary RUSZKOWSKIEJ-CIASTEK

dokonana zgodnie z decyzją

Centralnej Komisji ds Stopni i Tytułów Naukowych

1. Podstawowe dane Habilitantki i przebieg pracy zawodowej

Pani dr Barbara Ruszkowska-Ciastek jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Bydgoszczy. W 2003 roku uzyskała na ww Wydziale tytuł magistra analityki medycznej. Od czasów studenckich związana z pracą naukową, realizowała swoje zainteresowania w Studenckim Kole Naukowym przy Katedrze i Zakładzie Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Następnie, po odbyciu Dziennych Studiów Doktoranckich w Katedrze Patofizjologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, obroniła rozprawę pt. „TAFI i inne parametry układu fibrynolizy we krwi kobiet w okresie okołomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą”, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej.

Po uzyskaniu stopnia doktora Pani Barbara Ruszkowska została zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze Patofizjologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Od 2010 roku do chwili obecnej pracuje na stanowisku adiunkta w ww Katedrze.

2. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych Habilitantki

Habilitantka przedstawiła cykl publikacji pt: „**Funkcja śródbłonna naczyniowego a przemiany metaboliczne u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2**”.

Na cykl składa się sześć publikacji, pięć artykułów opublikowano w okresie 2011-2015 w Journal of Zhejiang University SCIENCE B (Biomedicine and Biotechnology), a jeden w Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.. We wszystkich pracach stanowiących przedstawione do oceny osiągnięcie, Pani Dr Barbara Ruszkowska-Ciastek jest pierwszym autorem.

Przedstawione do oceny prace:

1. Ruskowska 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., liczba cytowań: 6 (praca oryginalna)

2. Ruskowska 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., liczba cytowań: 3 (praca oryginalna)

3. Ruskowska 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., liczba cytowań: 2 (praca oryginalna)

4. Ruskowska-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. (praca oryginalna)

5. Ruskowska-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. (praca oryginalna)

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. IF- 1,293; KBN/MNiSzW- 20 pkt. (praca oryginalna)

stanowią cykl, którego spoiwem jest ocena funkcji śródbłonna naczyniowego w różnych stanach klinicznych

Pierwsze trzy prace dotyczą analizy wybranych czynników hemostazy oraz parametrów metabolicznych w grupie 46 kobiet w okresie pomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą oraz 30 kobiet nie stosujących hormonalnej terapii, dobranych względem wieku.

W pierwszej publikacji wykazano wyższe stężenia czynnika tkankowego (TF) i niższe stężenie inhibitora drogi zależnej od czynnika tkankowego (TFPI), u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą w porównaniu do grupy kontrolnej. Mimo przekrojowego charakteru pracy, powyższe różnice mogą sugerować że stosowanie hormonalnej terapii zastępczej wiąże się z mediowanym przez zmiany w osoczowych stężeniach TF i TFPI stanem prozakrzepowym. W kontekście uzyskanych i przedstawionych w tej samej publikacji innych wyników – braku istotnych różnic między analizowanymi grupami: otrzymującą doustną terapię hormonalną, przezskórną terapię i grupą kontrolną, w stężenia D-dimeru, kompleksów trombina-antytrombina i aktywności białka C – ryzyko prozakrzepowe związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej uznano za niewielkie.

Kontynuacją badań dotyczących kobiet w okresie pomenopauzalnym była ocena stężenia wybranych adipokin u pacjentek otrzymujących hormonalną terapię zastępczą i grupie kontrolnej. Częstość występowania zespołu metabolicznego wzrasta z wiekiem, szczególnym problemem jest występowanie otyłości oraz zespołu metabolicznego u kobiet po menopauzie na skutek wygasania czynności hormonalnej jajników i przewagi androgenów.

Obecnie tkankę tłuszczową postrzega się już nie tylko jako depozyt energetyczny, ale także jako tkankę o bardzo dużej aktywności endokrynej. Jest ona źródłem szeregu substancji naczynioaktywnych (adipokin). Wśród nich szczególne zainteresowanie budzą leptyna, grelina, adiponektyna czy rezystyna. Większość wymienionych związków może wpływać na funkcję śródbłonna naczyniowego i pośrednio może mieć działanie prozapalne i miażdżycorodne. Habilitantka poddała ocenie stężenie greliny oraz

receptora dla leptyny, stężenie lipoproteiny a i inhibitora aktywatora plazminogenu w grupie kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą i grupie kontrolnej. W pracy zaobserwowano, że u kobiet stosujących przezskórną terapię hormonalną, w porównaniu do grupy kobiet stosujących terapię doustną, stężenie greliny (zarówno całkowitej jak i jej formy aktywnej) jest wyższe. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic między badanymi grupami w poziomie innych analizowanych parametrów.

Efekty biologiczne hormonalnej terapii zastępczej zależą od typu, dawki i drogi podania estrogenów i progestagenów. Po doustnym włączeniu estrogenowej terapii zastępczej występuje zależny od dawki i rodzaju estrogenów wzrost wątrobowej syntezy angiotensynogenu, czego nie obserwuje się po zastosowaniu terapii przezskórnej pozwalającej uniknąć efektu "pierwszego przejścia". Tłumaczy to różnice wpływu przezskórnej i doustnej hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry w omawianych badaniach, w tym przypadku wskazujące na większe bezpieczeństwo terapii przezskórnej.

W grupie kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą, niezależnie od drogi podania, Habilitantka zaobserwowała wyższe stężenie adiponektyny w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej (publikacja nr 3).

Pomimo interesujących wyników i zręcznej ich dyskusji zwraca uwagę mała liczebnie grupa badanych kobiet. Niejasny jest także tryb rekrutacji i pełna charakterystyka kliniczna, BMI średnie w badanej populacji to 21 kg/m², dalece odmienny od średniego BMI kobiet w tym samym wieku w Polsce. Ograniczeniem badań przeprowadzonych przez Habilitantkę jest przekrojowy charakter i analiza tylko w jednym punkcie czasowym, która nie jest wystarczająca do wyciągania wniosków o przyczynowo-skutkowy związek obserwowanych zależności.

Zaletą natomiast, jest nowatorskie ujęcie tematu w aspekcie kompleksowej i zintegrowanej oceny różnych czynników pośrednio odzwierciedlających funkcję śródbłonka naczyniowego w grupie kobiet we wczesnym okresie po menopauzie.

Procesem, który w pewnym stopniu przypomina zaburzenia funkcji śródbłonka obserwowane u kobiet po menopauzie, są zmiany w biologii naczyń zachodzące u chorych z cukrzycą. Stąd Habilitantka kontynuowała swoje badania oceny wybranych czynników modulujących lub będących markerem funkcji śródbłonka w tej grupie chorych.

W publikacji nr 4 Habilitantka oceniała stężenia czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) u chorych z cukrzycą typu 2. W pracy obserwowano zależność między

stężeniem VEGF oraz rozpuszczalnego receptora dla VEGF, a stężeniem triglicerydów oraz ujemną korelację między stężeniem rozpuszczalnego receptora dla VEGF i stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Powyższe obserwacje sugerują, że zaburzenia lipidowe obecne w cukrzycy mogą mieć niezależny wpływ na modyfikację procesów angiogenezy.

W dalszym etapie pracy naukowej Habilitantka podjęła ocenę molekuł adhezyjnych (sICAM-1, sVCAM-1), selektyny i trombomoduliny grupie chorych z cukrzycą, porównując pacjentów z prawidłową kontrolą glikemii oraz chorych z niewyrównaną cukrzycą z subklinicznymi powikłaniami (albuminuria). U chorych z niewyrównaną cukrzycą z albuminurią w porównaniu do pacjentów z cukrzycą wyrównaną bez powikłań naczyniowych stwierdzono wyższe stężenie sVCAM-1 oraz sE-selektyny i niższe stężenie sICAM-1. Wzrost stężeń rozpuszczalnych form VCAM-1 i ICAM-1 może wynikać z większego stopnia uszkodzenia śródbłonna u chorych z cukrzycą z powikłaniami naczyniowymi. Wyższe stężenia sE-selektyny u chorych z cukrzycą typu 2 wyrównaną jak i niewyrównaną z jest wyrazem aktywacji śródbłonna naczyniowego i może mieć związek z procesem zapalnym na jego powierzchni. Cykl publikacji zamyka praca oceniająca czynniki hemostazy u chorych z cukrzycą typu 2 z i bez powikłań. U pacjentów z cukrzycą niewyrównaną z albuminurią stwierdzono wyższe stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora drogi czynnika tkankowego (TFPI) w porównaniu do grupy pacjentów z cukrzycą prawidłowo wyrównaną i do grupy kontrolnej. Pacjenci z niewyrównaną cukrzycą i albuminurią charakteryzowali się także wyższym stężeniem VEGF-A w porównaniu do pacjentów z dobrze wyrównaną glikemią i grupy kontrolnej. Autorka postuluje rolę TF w mikronaczyniowych powikłaniach cukrzycy, dowodząc także niskiego stopnia stanu prozakrzepowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią.

Podsumowując, Habilitantka przedstawiła jako osiągnięcie naukowe cykl sześciu publikacji, o łącznym IF 8,071, których spoiwem jest ocena biochemicznych wykładników funkcji śródbłonna naczyniowego, parametrów stanu zapalnego i układu hemostazy w dwóch stanach klinicznych związanych patogenetycznie ze zmianami biologii naczyń tętniczych – okresem pomenopauzalnym u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą oraz chorych z cukrzycą typu 2 z lub bez powikłań. Pewnym minusem dorobku przedstawionego do oceny jest publikacja pięciu prac w jednym czasopiśmie, co prawda indeksowanym w Pubmed i posiadającym Impact Factor, ale jednak nie należącym do wiodących czasopism w tematyce realizowanych przez Habilitantkę badań.

Pozostałe prace opublikowane przez Habilitantkę po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych dokumentują jej udział w interdyscyplinarnych projektach. Bardzo ciekawym zagadnieniem, będącym w pewnym stopniu kontynuacją zainteresowań ujętych w cyklu będącym podstawą ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego, jest problematyka cukrzycy ciężowej jako czynnika prognostycznego dla przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych.

Pani dr Ruszkowska kontynuowała swoje badania nad hemostazą, w kolejnych pracach skupiając się na grupie chorych z chorobami mieloproliferacyjnymi, a także na grupie chorych z otyłością olbrzymią.

Nowym zainteresowaniem badawczym Habilitantki jest ocena liczby krążących komórek progenitorowych śródbłonna naczyniowego w zdrowej populacji.

Łączny IF prac stanowiących dorobek naukowy (łącznie z cyklem publikacji zestawionym jako osiągnięcie) wynosi 28,733, liczba punktów KBN/MNiSW 425 oraz IC 222,220. Liczba cytowań 83, wskaźnik Hirsha -3.

Chociaż dorobek naukowy Habilitantki można uznać za przeciętny, to należy zaznaczyć że dobrze rokującym czynnikiem dla jego szybkiego pomnożenia jest duża liczba prac z pierwszym autorstwem oraz opisane w autoreferacie plany naukowe, będące na etapie zaawansowanej realizacji.

3. Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

W ramach zatrudnienia na stanowisku asystenta, a następnie adiunkta w Katedrze Patofizjologii, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera dr Barbara Ruszkowska-prowadzi działalność dydaktyczną na Wydziale Lekarskim, Wydziale Farmaceutycznym, Centrum Kształcenia w Języku Angielskim oraz Wydziale Nauk o Zdrowiu. Habilitantka jest obecnie promotorem 4 prac magisterskich oraz była promotorem 15 obronionych prac magisterskich. Od 2009 roku sprawuje opiekę nad pracami studenckiego koła naukowego „Zaburzeń hemostazy” przy Katedrze Patofizjologii. Owocem pracy

organizatorskiej i pracy jako opiekuna naukowego jest organizacja I Konferencji profilaktyczno-naukowej: „Czy cukrzyca i otyłość są dramatem XXI wieku”.

4. Wniosek końcowy

Na podstawie analizy całości dorobku naukowego i pracy dydaktycznej Pani Dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek, uważam że zostały spełnione kryteria stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

A handwritten signature in blue ink, reading "Danuta Chwałacka". The signature is written in a cursive, flowing style.