



Gdańsk, 30 grudnia 2015

## **RECENZJA**

**osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej i dydaktycznej  
dr n. med. Barbary Ruszkowskiej-Ciastek**  
**- w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna**  
(zgodnie z kryteriami ujętymi w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego  
z dnia 1 września 2011, Dz. U. Nr 196, poz. 1165)

### **I. Przebieg pracy zawodowej**

Barbara Ruszkowska-Ciastek uzyskała tytuł magistra analityki medycznej w 2003 roku na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Od 2003 do 2007 roku była słuchaczem Dziennych Studiów Doktoranckich w Katedrze Patofizjologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Biomedicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. W 2007 roku otrzymała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*TAFI i inne parametry układu fibrynolizy we krwi kobiet w okresie około menopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą*”. Od 2008 roku do chwili obecnej jest zatrudniona w Katedrze Patofizjologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Biomedicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

### **II. Ocena merytoryczna**

#### **1. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji**

Przedmiotem oceny jest osiągnięcie naukowe stanowiące jednotematyczny cykl 6 publikacji pełnotekstowych pod wspólnym tytułem „Funkcja śródbłonna naczyń i przemiany metaboliczne u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2”. Na cykl ten składa się 5 artykułów opublikowanych w *J Zhejiang Univ Sci B* (IF ok. 1) i 1 w *Acta Obstet Gynecol Scand* (IF ok. 2). Prace pochodzą z lat 2011-2015. Skumulowany współczynnik oddziaływania (IF) czasopism, w których ukazały się artykuły stanowiące osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego wynosi 8, a punktacja MNiSW 115. We wszystkich 6 publikacjach dr Barbara Ruszkowska – Ciastek jest pierwszym autorem, swój wkład w powstanie każdej z prac ocenia na 70% a polegał on na: „*stworzeniu koncepcji projektu, gromadzeniu materiału badawczego i archiwizacji baz danych pacjentów, interpretacji uzyskanych wyników, podsumowaniu i kreacji ostatecznych wniosków badawczych, przeglądzie piśmiennictwa, redakcji manuskryptu, zapewnieniu spójności całego badania, prezentacji wyników na tematycznych konferencjach*”. Biorąc pod uwagę pozostałych współautorów prac (od 6 do 9) nasuwa się pytanie – o procentowy wkład współautorów w przedstawionych publikacjach.

Należy podkreślić, że tematyka prac stanowiących osiągnięcie naukowe jest ściśle związana z wiodącym nurtem badawczym realizowanym przez dr Barbarę Ruszkowską-Ciastek od początku Jej działalności naukowej.

Przedstawione w 3 oryginalnych publikacjach (*J Zhejiang Univ Sci B 2011, 2012 i Acta Obstet Gynecol Scand 2013*) wyniki badań dotyczą wpływu hormonalnej terapii zastępczej w zależności od drogi podania (doustna lub przezskórna) na wybrane parametry układu krzepnięcia, wybrane adipokiny oraz wybrane markery dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Do najważniejszych osiągnięć w przedstawionych przez Habilitantkę oryginalnych pracach stanowiących podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego należy zaliczyć następujące obserwacje:

- a) Hormonalna terapia zastępcza prowadzi do wzrostu stężenia czynnika tkankowego (TF) i obniżenia stężenia inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) w porównaniu do kobiet nie stosujących takiego leczenia. Nie zwiększa to jednak ryzyka zakrzepowego u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą, gdyż inne parametry, takie jak stężenie: D-dimerów, kompleksów trombina-antytrombina i aktywności białka C nie wykazywały różnic pomiędzy badanymi grupami.
- b) Przezskórna terapia hormonalna nie prowadzi do zmian stężenia całkowitej greliny. Obserwuje się natomiast w tej drodze podania wzrost stężenia formy aktywnej greliny w porównaniu do kobiet przyjmujących tę terapię drogą doustną, jak i grupy kontrolnej. Jednocześnie stężenie całkowitej greliny jest znacząco niższe u kobiet przyjmujących drogą doustną hormonalną terapię zastępczą zarówno w porównaniu z grupą kobiet otrzymujących ją przezskórnie, jak i nie otrzymującą w ogóle.
- c) Przezskórna terapia hormonalna prowadzi do wzrostu stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1(PAI-1) w porównaniu do grupy kobiet stosujących tę terapię drogą doustną jak i grupy kontrolnej. Może to świadczyć o zwiększonym ryzyku zakrzepu.
- d) Hormonalna terapia zastępcza powoduje wzrost stężenia adiponektyny i obniżenie stężenia E-selektyny we krwi bez względu na drogę podania w porównaniu do grupy kontrolnej.
- e) Przezskórna terapia hormonalna prowadzi do wzrostu stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) w porównaniu z grupą kobiet stosujących tę terapię drogą doustną a także z grupą kontrolną.

Doceniając wartość uzyskanych wyników z obowiązku recenzenta mam jednak kilka drobnych zastrzeżeń. Niektóre informacje podane we wstępie są niepoprawne. Powierzchnia śródbłonna u człowieka to przynajmniej 1000 m<sup>2</sup> a nie 1-7 m<sup>2</sup> (*Jaffe E.A. Cell biology of endothelial cells. Hum Pathol. 1987 Mar18(3):234-9. p.234 left column 2nd paragraph*). Ponadto oznaczenia przedstawione w kilku publikacjach są wykonane przy pomocy komercyjnie dostępnych testów ELISA na tej samej grupie kobiet. Większy zakres oznaczeń oraz zastosowanie innego podejścia metodycznego zwiększyłoby wartość tych badań i umożliwiło głębszą interpretację, wyjaśniając czy hormonalna terapia zastępcza a) zwiększa ryzyko prozakrzepowe, b) wydzielanie których adipokin stymuluje, a które hamuje, c) jaki jest jej wpływ na funkcjonowanie śródbłonna. Na podstawie przeprowadzonych oznaczeń w mojej ocenie Habilitantka sugeruje czasem zbyt daleko idące wnioski (np. „ominięcie pasażu żołądkowo-jelitowego przy zastosowaniu przezskórnej terapii hormonalnej ma korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u kobiet w wieku pomenopauzalnym” na podstawie oznaczonego jedynie stężenia greliny). Ponadto na koniec tej części brakuje mi interpretacji Habilitantki, która droga podawania hormonalnej terapii zastępczej jest lepsza i bardziej bezpieczna dla pacjentek.

Pozostałe 3 oryginalne publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, opublikowane w (*J Zhejiang Univ Sci B 2014 i 2015*) dotyczą badań nad zaburzeniem funkcji śródbłonna naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Moim zdaniem do najważniejszych osiągnięć w przedstawionych przez Habilitantkę oryginalnych pracach stanowiących podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego należy zaliczyć:

- a) wykazanie, że stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) i jego receptorów (VEGFR1 i VEGFR2) u pacjentów z wyrównaną cukrzycą typu 2 bez zmian naczyniowych nie różniło się od tego obserwowanego w grupie kontrolnej.
- b) wykazanie wzrostu stężeń sVCAM-1 i ICAM-1 a także sE-selektyny we krwi u pacjentów z cukrzycą, co odzwierciedla stopień uszkodzenia śródbłonka i proces zapalny na powierzchni tych komórek. Jednocześnie u chorych z niewyrównaną hiperglikemią z mikroalbuminurią w porównaniu do chorych z cukrzycą bez zmian naczyniowych stwierdzono znacząco wyższe stężenie sVCAM-1 oraz sE-selektyny, a niższe sICAM-1.
- c) wykazanie, że u pacjentów z cukrzycą niewyrównaną z mikroalbuminurią zaobserwowano wyższe stężenie we krwi : czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) oraz naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF-A), a niższe antyplazminy w porównaniu z grupą chorych z wyrównaną cukrzycą.

W badaniach tych również pewnym ograniczeniem jest wąski zakres przeprowadzonych analiz oraz zastosowanie tylko metody ELISA. Zastrzeżenia można również mieć do umieszczenia tych samych danych (dane kliniczne pacjentów z cukrzycą, oznaczonych wartości stężeń VEGF-A) w dwóch publikacjach. Właściwsze byłoby zacytowanie pracy, w której dane te podane zostały w pierwszej kolejności. Ponadto, badania dotyczące wszystkich oznaczonych stężeń w omawianych 3 publikacjach u chorych z cukrzycą były już prowadzone przez innych naukowców, co habilitantka zaznaczyła w dyskusji publikacji. (np. *Int J Cardiol.* 2005 Jan;98(1):39-44. *Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension.* Boulbou MS1, Koukoulis GN, Makri ED, Petinaki EA, Gourgoulis KI, Germentis AE). Jednak ze względu na kluczowe znaczenie tych zmian u chorych z cukrzycą i wysokiej zmienności związanej z badaniami klinicznymi powtórzenia takich badań w innych grupach chorych są zawsze cennym wynikiem.

**Podsumowując wyniki badań dr Barbary Ruszkowskiej – Ciastek zawarte w publikacjach stanowiących osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego mają aspekt poznawczy i wnoszą nowe informacje do światowej nauki. Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym.**

## **2. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych (z wyłączeniem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego stanowiących jednotematyczny cykl publikacji)**

### 2.1. Autorstwo lub współautorstwo prac oryginalnych, monografii, publikacji naukowych w czasopiśmie międzynarodowych lub krajowych

Na dorobek naukowy Habilitantki składa się 37 prac (2 przed, a 35 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych). Sumaryczny IF tych prac wynosi 20,66, punkty MNiSW – 310.

Dorobek przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych obejmował 2 prace: 1 oryginalną, 1 poglądową. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka opublikowała 20 prac oryginalnych (w tym 11 z sumarycznym IF = 14,86), 3 poglądowe, 1 opis przypadków (z IF=0.176) oraz 10 rozdziałów w podręcznikach o zasięgu międzynarodowym. W 6 pracach oryginalnych (w tym 3 z IF) jest pierwszym autorem.

Należy zauważyć, że praca z najwyższym IF (=5.6), jak również z najwyższą cytawalnością (61) pochodzi z czasów pracy Habilitantki w Kole Naukowym przy Katedrze i Zakładzie Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej im. L.Rydygiera w Bydgoszczy. W pracach oryginalnych, w których jest pierwszym autorem Habilitantka swój wkład ocenia na 70%, w pozostałych w większości jedynie na 10%.

Liczba cytowań według bazy Web of Science na dzień 26.05.2015 wynosi 83, a indeks Hirscha 3. Tę stosunkowo niewielką liczbę cytowań i bardzo niski współczynnik Hirscha można tłumaczyć tym, że większość prac Habilitantki pochodzi z lat 2013-2015 i trzeba czasu, żeby były szerzej cytowane.

Tematyka naukowa dorobku dr Barbary Ruszkowskiej-Ciastek obejmuje 4 główne zagadnienia:

- a) ocenę ryzyka przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet z cukrzycą ciążową. W tym temacie najważniejszym osiągnięciem Habilitantki jest wykazanie, że oznaczenie specyficznych markerów uszkodzenia śródbłonka (rozpuszczalnej formy E-selektyny, czy naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1) może być wczesnym predykatorem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej
- b) ocenę ryzyka zakrzepowego u pacjentów chorujących na nowotwory mieloproliferacyjne. Badania Habilitantki wykazały, że u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną obserwuje się we krwi zwiększone stężenie czynnika tkankowego (TF) i kompleksów trombina-antytrrombina (TAT), natomiast obniżone stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia.
- c) ocenę wpływu czynników środowiskowych, antropometrycznych, demograficznych na liczbę krążących komórek progenitorowych śródbłonka naczyniowego (CEPCs) u osób zdrowych. Przeprowadzone badania wykazały, że u osób zdrowych płeć nie jest czynnikiem determinującym liczbę krążących komórek progenitorowych śródbłonka. Na liczbę tę nie mają wpływu także czynniki środowiskowe (np. palenie tytoniu, aktywność fizyczna, spożywany alkohol) ani czynniki antropometryczne (waga, BMI).
- d) ocenę intensywności procesu homeostazy i reakcji zapalnej u pacjentów z otyłością olbrzymią leczonych dietą niskokaloryczną oraz cyklem zabiegów balneoterapii. Wyniki badań potwierdzają aktywację procesu zapalnego wyrażonego: wzrostem stężenia: CRP, TNF- $\alpha$  oraz triglicerydów, HOMA-IR, glukozy na czczo, jednakże obniżenie HDL-cholesterolu u pacjentów z otyłością olbrzymią. Trzytygodniowe leczenie dietą niskokaloryczną oraz cyklem zabiegów balneoterapii powoduje istotne obniżenie CRP i HOMA-IR, natomiast nie zaobserwowano wpływu na stężenie TNF- $\alpha$  i IL-6.

## 2.2. Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach

Dr Barbara Ruszkowska – Ciastek jest kierownikiem grantu dla młodych naukowców Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszcy pt.: „*Krążące endotelialne komórki progenitorowe oraz markery procesu angiogenezy u kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą*”.

Była również wykonawcą w 2 grantach - SD 73/04 pt.: *Wybrane parametry układu fibrynolitycznego we krwi kobiet w okresie okołomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą* oraz KB 89/2009 pt.: *“Zaburzenia hemostazy i angiogenezy w cukrzycy typu 2 niepowikłanej”*.

Projekty te były i są realizowane we współpracy z jednostkami Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

## 2.3. Międzynarodowe lub krajowe nagrody za działalność naukową

Habilitantka w 2013 roku uzyskała wyróżnienie JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za wybitne osiągnięcia naukowe w roku 2012.

## 2.4. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych

Dr Barbara Ruszkowska – Ciastek wygłosiła dotąd 2 referaty: 1) „*Wpływ palenia tytoniu na strukturę i funkcję śródbłonka naczyniowego*” na Konferencji Profilaktyczno-Naukowej: “Czy cukrzyca i otyłość są dramatem XXI wieku?” w 2014 roku; 2) “*Blood plasma inhibitors of coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women*”

*receiving oral or transdermal hormonal replacement therapy (HRT)*” na Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej, Wellness and nature, Dobrostan i środowisko w Lublinie w 2010 roku.

Habilitantka jest także autorem lub współautorem 15 komunikatów prezentowanych na zjazdach zagranicznych i polskich o zasięgu międzynarodowym.

Podsumowując opinię o dorobku naukowym, stwierdzam, że dr Barbara Ruskowska-Ciastek uzyskała wyniki, zarówno o charakterze poznawczym, jak i przydatnych w praktyce lekarskiej w każdej z wyżej wymienionych grup tematycznych. Są również dowodem na umiejętność współpracy z zespołami naukowymi. **Są zatem podstawy, aby aktywność naukową dr Barbary Ruskowskiej – Ciastek ocenić pozytywnie.**

### 3. Ocena w zakresie dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej Habilitantki

#### 3.1. Uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych lub krajowych

Brak

#### 3.2. Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych lub udział w komitetach organizacyjnych tych konferencji

W 2014 roku dr Barbara Ruskowska-Ciastek była głównym organizatorem Konferencji Profilaktyczno-Naukowej: „Czy cukrzyca i otyłość są dramatem XXI wieku”. Od 2011 roku jest współorganizatorem „Spotkań naukowych” Bydgosko-Toruńskiego oddziału Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Od 2007 roku jest współorganizatorem comiesięcznych spotkań naukowych: Stowarzyszenia Patofizjologów Bydgoskich.

#### 3.3. Otrzymane nagrody i wyróżnienia

Brak

#### 3.4. Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

Brak

#### 3.5. Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych, a w przypadku badań stosowanych we współpracy z przedsiębiorcami

Brak

#### 3.6. Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

Brak

#### 3.7. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

Habilitantka jest sekretarzem i członkiem zarządu oddziału Bydgosko-Toruńskiego Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, skarbnikiem i członkiem zarządu Stowarzyszenia Patofizjologów Bydgoskich, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy a także członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

3.8. Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

Dr Barbara Ruskowska – Ciastek prowadzi działalność dydaktyczną na Wydziale Lekarskim, Wydziale Farmaceutycznym, Centrum Kształcenia w języku angielskim oraz Wydziale Nauk o Zdrowiu. Jest obecnie promotorem 4 prac magisterskich. Była promotorem 15 obronionych prac magisterskich. Od 2009 roku jest opiekunem studenckiego koła naukowego „Zaburzeń hemostazy” przy Katedrze Patofizjologii. Członkowie tego koła aktywnie uczestniczyli w konferencjach naukowo-edukacyjnych o zasięgu lokalnym jak i ogólnopolskim, prezentując uzyskane osiągnięcia.

3.9. Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Brak

3.10. Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego

Brak

3.11. Staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Brak

3.12. Wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienia organów władzy publicznej, samorządu terytorialnego, podmiotów realizujących zadania publiczne lub przedsiębiorców

Brak

3.13. Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

Brak

3.14. Recenzowanie projektów międzynarodowych lub krajowych oraz publikacji w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych

Do chwili obecnej dr Barbara Ruskowska – Ciastek recenzowała 2 publikacje naukowe w: *Research on Diabetes* i *Indian Journal of Cardio Biology & Clinical Sciences*.

Należy także zauważyć, że poza wymienioną wyżej działalnością organizacyjną dr Barbara Ruskowska – Ciastek prowadziła także działalność na rzecz Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, w tym: 1) w 2015 roku kwalifikowała i recenzowała abstrakty nadesłane na II Ogólnopolską Konferencję Naukową Studenckiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych, 2) w 2012 roku była elektorem w wyborach na stanowisko Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu na kadencję 2012-2016, 3) reprezentowała Uczelnię w Internetowym Punkcie Rejestracji Kandydatów (IRK) (w 2008 i 2009 roku), 4) brała udział w przygotowaniu wniosku o uzyskanie uprawnień do nadawania stopnia doktora na Wydziale Farmaceutycznym, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, 5) brała udział w

komitecie organizacyjnym Dni Nauki „Medicalia 2003”. Ponadto prowadzi warsztaty na studiach podyplomowych Aktywizacja Społeczna i Zawodowa Osób z Niepełnosprawnością w zakresie coachingu w pracy socjalnej.

**Podsumowując - działalność dydaktyczną i organizacyjną dr Barbary Ruszkowskiej- Ciastek oceniam pozytywnie.**

### III. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej oceny: a) osiągnięcia naukowego będącego postawą habilitacji; b) pozostałe osiągnięcia naukowo-badawczych; c) działalność dydaktyczną i organizacyjną uważam, że osiągnięcia doktor nauk medycznych Barbary Ruszkowskiej – Ciastek spełniają kryteria określone w art. 16 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

W związku z powyższym wnioskuję o kontynuację postępowania habilitacyjnego dr n. med. Barbary Ruszkowskiej- Ciastek.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Ewa Słomińska