

Bydgoszcz, 21.12.2020

dr hab. n. med. Barbara Ruszkowska-Ciastek, prof. UMK

Katedra Patofizjologii

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Mikołaja Kopernika,

Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

**Recenzja zgłoszonego osiągnięcia naukowego zatytułowanego: „Znaczenie  
diagnostyczne oraz kliniczne oporności na antybiotyki wśród pałeczek  
Enterobacterales” oraz całkowitego dorobku naukowego, dydaktycznego,  
organizacyjnego w postępowaniu habilitacyjnym  
Pani dr n. med. Dominiki Giżyckiej**

W związku z powołaniem mnie w dniu 29.10.2020 r. przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Uchwała nr 221/2020) na recenzenta w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pani dr n. med. Dominice Giżyckiej. Zapoznałam się z przekazaną mi dokumentacją, celem sporządzenia oceny osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego.

### **Przebieg pracy zawodowej**

Pani Doktor Dominika Giżycka jest absolwentką kierunku analityka medyczna, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W 2012 roku Habilitantka obroniła pracę doktorską pt. „Ocena występowania genów *bla<sub>SHV</sub>* i *bla<sub>TEM</sub>* w populacji szczepów *Klebsiella pneumoniae*”, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Promotorem pracy doktorskiej była Pani Prof. dr hab. Elżbieta Trynieszewska. W 2017 roku Pani Doktor uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie mikrobiologii medycznej.

W odniesieniu do informacji dotyczących zatrudnienia w jednostkach naukowych Habilitantka w 2010 roku została zatrudniona w Zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, gdzie pracuje do chwili obecnej na stanowisku adiunkta. Od 2008 roku Pani Doktor była wolontariuszem, a następnie młodszym asystentem, a w chwili obecnej pracuje na stanowisku starszego asystenta w Zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

## Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

Habilitantka przedstawia cykl 5 publikacji współautorskich powiązanych tematycznie, stanowiących osiągnięcie naukowe pt. „*Znaczenie diagnostyczne oraz kliniczne oporności na antybiotyki wśród pałeczek Enterobacterales*”. Prace stanowiące osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w latach 2015-2019. Pani Dr Dominika Giżycka w 4 publikacjach stanowiących osiągnięcie naukowe była pierwszym autorem, a tylko w jednej pracy była trzecim autorem, co uznaję za niezwykle istotną kwestię, co świadczy o bardzo dużym potencjale naukowym Habilitantki. Pani Doktor deklaruje 35% - 80%; średnio 69% udział własny w powstawaniu publikacji. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) stanowiący osiągnięcie naukowe to: 12,135 punkty (punktacja MNIŚW = 380).

Oporność na antybiotyki to poważny problem kliniczny, który często jest przyczyną niepowodzeń leczenia infekcji bakteryjnych. Rozwój oporności bakterii jest złożony i zależy między innymi od gatunku bakterii, a także rodzaju antybiotyków. Rozwój diagnostyki mikrobiologicznej ujawnił, iż bakterie posiadają wiele molekularnych oraz międzykomórkowych mechanizmów zmienności genetycznej. Spontaniczne mutacje punktowe oraz rekombinacje materiału genetycznego mogą prowadzić do powstania i namnażania się szczepów opornych na antybiotyki. Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe Pani Doktor Dominiki Giżyckiej przedstawiają wyniki badań skupiające się na populacji bakterii należących do rzędu *Enterobacterales*, które są istotnym oportunistycznym czynnikiem etiologicznym zakażeń szpitalnych.

Habilitantka w pierwszej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe przedstawiła przypadek 24-letniego pacjenta z rzadką infekcją ośrodkowego układu nerwowego o etiologii *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Celem pracy było omówienie znaczenia identyfikacji ST11 *K. pneumoniae* dla rokowania, trudności diagnostycznych oraz terapeutycznych u pacjentów po kraniektomii. Autorzy, po pełnej identyfikacji diagnostycznej, dyskusji, podsumowali pracę, że szczep ST11 *K. pneumoniae* to hiperwirulentne i wielolekooporne bakterie, które mogą stwarzać trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Identyfikacja ST11 *K. pneumoniae* jako czynnika etiologicznego zakażenia wpływa niekorzystnie na rokowanie chorych po kraniektomii. W mojej opinii nie jest to częste, aby do osiągnięcia naukowego włączać pracę z grupy tzw. *case report*, ale szczerze mówiąc publikacja ta jest bardzo ciekawym wstępem do dalszych badań. Wartością dodaną tej pracy jest określenie przynależności badanych szczepów do klonu *K. pneumoniae* ST11,

ustalenie ich genetycznego pokrewieństwa oraz stwierdzenie obecności genów *bla*<sub>SHV-11</sub>, *bla*<sub>CTX-M-15</sub> oraz *bla*<sub>KPC-3</sub> warunkujących wytwarzanie odpowiednich  $\beta$ -laktamaz. Ze względu na rolę recenzenta, pragnę zwrócić uwagę, iż w pracy wpisanych jest aż 9 współautorów, a Habilitantka przypisała sobie udział w powstaniu manuskryptu na 80%, co stanowi, że dla pozostałych współautorów przypadł średni udział po 2,5%. Myślę, że w pracach składających się na osiągnięcie naukowe powinna być ograniczona liczba współautorów, ponieważ założeniem osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest praca samodzielna lub przy niewielkim wsparciu.

W drugiej pracy Habilitantka postawiła sobie za cel ocenę obecności genów *bla* odpowiedzialnych za produkcję karbapenemaz (*bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>) oraz genów kodujących inne  $\beta$ -laktamazy (*bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>). Dodatkowo Autorzy starali się określić typ sekwencji (ST) badanego szczepu *E. coli*. Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Z wykonanych badań, jak również zrecenzowanej dyskusji zostały sformułowane istotne wnioski, które potwierdzają innowacyjność badań. Habilitantka wykazała genetyczne podłoże oporności na  $\beta$ -laktamy, a także określiła obecność genów *bla*<sub>KPC-3</sub> *bla*<sub>TEM-34</sub> analizowanego szczepu *E. coli* oraz zidentyfikowała typ sekwencyjny jako ST479. Jednakże w publikacji numer dwa stanowiącej osiągnięcie naukowe powtórzyła się sytuacja odnośnie udziału procentowego w powstawaniu manuskryptu (80% dla Habilitantki; 9 współautorów).

Pani Doktor Dominika Giżycka kontynuując swoje badania zajęła się wielolekoopornością zakażeń bakteryjnych. Celem trzeciej publikacji było zbadanie synergii między ceftazydymem z awibaktamem, ertapenemem, fosfomicyną i tigecykliną wobec szczepów *K. pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy przy użyciu metody synergii w teście E MIC: MIC (minimalne stężenie hamujące). Na podstawie analizy potwierdzono aktywność ceftazydymu z awibaktamem wobec szczepów *K. pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy KPC i oksacylinazę OXA-48 oraz wykazano brak aktywności ceftazydymu z awibaktamem wobec 100% szczepów NDM. Co ciekawe z badań wynika, że wszystkie szczepy były wrażliwe wobec tigecykliny.

Rosnąca częstość występowania bakterii wielolekoopornych (ang. multiple drug resistance; MDR) jest nowym wyzwaniem we współczesnej medycynie. Przydatność karbapenemów, uważanych za leki „ostatniej szansy” w terapii zakażeń wywoływanych przez patogeny MDR, jest osłabiana przez rosnącą częstość występowania różnych mechanizmów

oporności. W kolejnej pracy zatytułowanej *Altered outer membrane transcriptome balance with AmpC overexpression in carbapenem-resistant Enterobacter cloacae (E. cloacae)*, gdzie Habilitantka była trzecim autorem przeanalizowano molekularne podstawy oporności na karbapenemy u 44 szczepów klinicznych *E. cloacae* opornych na co najmniej jeden karbapenem i 21 szczepów wrażliwych i odnotowano współdziałanie trzech różnych mechanizmów warunkujących oporność na karbapenemy u badanych szczepów tj. produkcję OXA-48 (5%), nadprodukcję AmpC (97,7%) i zwiększony poziom transkrypcji białek błony zewnętrznej. Warty podkreślenia jest fakt, że Habilitantka używała dodatkowych technik molekularnych potęgując istotę podjętych badań oraz zwiększając wkład w rozwój dziedziny.

Zwieńczeniem prac składających się na osiągnięcie naukowe była ocena podłoża genetycznego oporności na aminoglikozydy wśród populacji szczepów *E. coli*. Habilitantka podsumowując swoje badania stwierdziła, że enzymatyczna oporność na aminoglikozydy w północno-wschodniej Polsce wśród izolatów klinicznych *E. coli* jest głównie uwarunkowana genami *aac(6')-Ib* oraz *aph(3'')-Ib*, które zostały wykryte wśród 59,2% oraz 36,2% badanych szczepów *E. coli*. Ponadto zaobserwowano, że amikacyna może być stosowana w leczeniu zakażeń wywołanych przez *E. coli*, które wytwarzają  $\beta$ -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), ze względu na niskie wskaźniki oporności.

Podsumowując, przedstawione do oceny publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe zawierają od 6 - 9 współautorów. W 3 publikacjach Habilitantka oceniła swój udział w powstanie manuskryptów na 80%, w jednej na 70% i w jednej na 35%. Tak jak wspomniałam wcześniej w 2 pracach zostało wpisanych 9 współautorów przy przypisanym udziale własnym Habilitantki w powstanie publikacji w wysokości 80%, czyli na pozostałych współautorów przypadło zaledwie po 2,5 %. Czy przy tak niewielkim udziale procentowym współautorów, nie lepiej byłoby umieścić, choćby część z Autorów w tak zwanym podrozdziale *Acknowledgments*? Z drugiej jednak strony w publikacji nr 4, kiedy to Habilitantka była 3 autorem w pracy przypisała sobie 35% udział w powstanie manuskryptu. To w takim razie pierwszy i drugi Autor jaki udział deklarowali? Dobrą praktyką rozwiązującą takie problemy jest dopisanie w publikacji informacji, że wskazani autorzy włożyli równy wkład w powstanie publikacji: *These authors contributed equally to this work*. Ponadto, uważam, że Habilitantka powinna podać liczbę cytowań każdej publikacji stanowiącej osiągnięcie naukowe, ta informacja dałaby obraz ważności podjętych działań badawczych oraz wskazałaby potencjał rozpoznawalności Habilitantki w świecie naukowym.

Jednakże moje uwagi techniczne nie wpływają na moją ogólną ocenę merytoryczną publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, które oceniam bardzo wysoko. Uważam, że

osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Znaczenie diagnostyczne oraz kliniczne oporności na antybiotyki wśród pałeczek Enterobacterales*” wnosi istotną wartość poznawczą, jak i inklinacje praktyczne. Habilitantka podkreśla, że prace prezentujące wyniki badań lekowrażliwości szczepów są istotne dla podejmowania decyzji o zastosowaniu właściwego leczenia. A wyważone stosowanie antybiotykoterapii jest ważnym elementem postępowania zapobiegającego narastaniu oporności wśród bakterii. Dodatkowo analiza występowania genów oporności na antybiotyki wzmacnia rolę metod biologii molekularnej w diagnostyce mechanizmów oporności bakterii na antybiotyki.

### **Ocena działalności naukowej**

Dorobek naukowy Pani Doktor zgromadzony przed uzyskaniem stopnia doktora składał się z 12 publikacji oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania- impact factor (IF) 7,56 punktu (490 punktów MNiSW). Habilitantka oceniła swój wkład w powstanie powyższych publikacji od 15 % - 80 % średnio 43,3 %. Natomiast Pani Doktor po uzyskaniu stopnia doktora była pierwszym autorem lub współautorem 20 publikacji oryginalnych o łącznym IF równym 21,434 punktu (1010 punktów MNiSW). Habilitantka oceniła swój wkład w powstanie powyższych publikacji od 5% - 80% średnio 30,75%. Podsumowując cały dorobek naukowy Habilitantki, wg potwierdzonej analizy bibliometrycznej, obejmuje on 37 publikacji (dodając 5 publikacji oryginalnych stanowiących osiągnięcie naukowe), autorstwo 1 monografii w języku angielskim, 1 rozdziału w polskiej monografii naukowej, 69 streszczeń konferencyjnych wygłoszonych przed, jak i po uzyskaniu stopnia doktora. Podsumowując łączny dorobek naukowy Habilitantki wynosi **IF = 41,129 oraz 1880 punktów MNiSW**. Liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi według Core Collection: 105; bez autocytowań 94; index H- 7 oraz według All Databases: 130; bez autocytowań; 118; index H- 7 (dane na dzień 09.03.2020). Uważam, że dorobek Habilitantki bardzo dobrze rokuje, czynnikiem dla jego szybkiego pomnożenia jest duża liczba prac z pierwszym autorstwem i uczestnictwo Pani Doktor w licznych projektach naukowych o zasięgu krajowym jak i międzynarodowym.

W swojej karierze naukowej jak dotąd Habilitantka nie była członkiem w redakcjach naukowych monografii. Natomiast na podstawie aktywności naukowej Pani Dr Dominika Giżycka została zaproszona do grona rady naukowej oraz do pełnienia funkcji recenzenta w 5 czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Biomedical Research & Experimental Sciences* (członek rady edytorskiej, recenzent); *Medical Microbiology and Infectious Diseases* (członek rady edytorskiej, recenzent); *Microbial Drug Resistance* (IF: 2,519; recenzent);

*Infection and Drug Resistance* (IF: 2,984; recenzent); *The Journal of Infection in Developing Countries* (recenzent).

Habilitantka wielokrotnie brała udział w pracach zespołów badawczych jako kierownik lub współwykonawca realizując projekty finansowane na drodze konkursów krajowych. Warty podkreślenia jest fakt, że Habilitantka aplikowała o środki ze źródeł zewnętrznych (Narodowego Centrum Nauki; Sonata). Pomimo braku finansowania zadania badawczego, chcę docenić tę aktywność, ponieważ przygotowanie wniosku jest bardzo pracochłonne i wymaga ogromnego zaangażowania. Pani Dr Dominika Giżycka jest członkiem międzynarodowego zespołu badaczy, którzy analizowali wpływ regulatorów transkrypcyjnych na zjawisko oporności na leki ostatniej szansy wśród szczepów *E. cloacae*. Wyniki zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (IF: 5,439). Dodatkowo, jest członkiem zespołu, którego badania nad wykryciem unikatowych wariantów pięciu alleli genów metabolizmu (dnaA-83, fusA-58, gyrB-94, pyrG-93 oraz prIB-39) oraz nowego Sequence Type (ST-186) doprowadziły do ich zdeponowania w bazie Uniwersytetu w Oxfordzie, z afiliacją Zakładu Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Ponadto, Habilitantka prezentowała wyniki badań na konferencjach naukowo-szkoleniowych. Była Członkiem Komitetu naukowego Konferencji Młodych Naukowców „Wpływ Młodych Naukowców na Osiągnięcia Polskiej Nauki IX Edycja” oraz była członkiem Jury Konferencji Studentów Medycyny Laboratoryjnej i Młodych Diagnostów: Wschodząca Diagnostyka.

### **Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej**

Habilitantka od 2008 roku prowadzi wykłady, laboratoria, seminaria dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej. Uczestniczy w egzaminach praktycznych i teoretycznych studentów IV roku kierunku analityka medyczna i farmacja, a także egzaminach teoretycznych studentów kierunków: zdrowie publiczne i kosmetologia. Od 2013 roku jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od 2013 roku Pani Doktor była promotorem 1 pracy magisterskiej na kierunku farmacja oraz 5 prac magisterskich na kierunku analityka medyczna, wszystkie realizowane prace pod opieką Pani Doktor były pracami eksperymentalnymi. Pani Doktor po uzyskaniu dyplomu specjalisty w dziedzinie mikrobiologii medycznej w 2017 jest kierownikiem 3 specjalizacji z zakresu mikrobiologii

medycznej. Pani Dr Dominika Giżycka wielokrotnie otrzymała nagrody naukowe oraz dydaktyczne jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Otrzymała stypendium w ramach projektu: Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Na tej podstawie dorobek dydaktyczny i organizacyjny oceniam pozytywnie.

Habilitantka była aktywnie zaangażowana w sporządzanie sprawozdań jakości badań w diagnostyce mikrobiologicznej organizowanych przez POLMICRO 2013/2014 oraz w sprawozdaniach jakości badań w diagnostyce mikrobiologicznej organizowanych przez EARS-Net 2013/2014. Dodatkowo, Pani Doktor Dominika Giżycka od 2008 roku jest członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) oraz od 2012 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów (PTM).

Ponadto, poza oceną dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego, uważam że warto zwrócić uwagę na skrupulatne przygotowanie dokumentacji. Forma w jakiej Pani Doktor Dominika Giżycka przedstawiła swoje osiągnięcia jest czytelny i ułatwiający ocenę.

### **Wnioski końcowe**

Podsumowując moją ocenę nie mam żadnych wątpliwości, że Habilitantka jest gotowa do samodzielności naukowej. Pani Doktor Dominika Giżycka zdobyła ogromne doświadczenie w realizacji projektów naukowo-badawczych podczas całej kariery zawodowej. Jej dorobek naukowy, dydaktyczny, organizacyjny wskazuje, że jest przygotowana do pokierowania początkiem kariery młodych naukowców, pomagając im w zaplanowaniu, wykonaniu badań oraz przedstawieniu uzyskanych wyników w formie wartościowej publikacji. **W mojej opinii osiągnięcie naukowe, całokształt dorobku naukowo-badawczego i dydaktyczno-popularyzatorskiego Habilitantki spełnia wszystkie wymogi określone w art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017. Poz. 1789), z uwzględnieniem art. 179, ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, poz. 1669) oraz Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668).**

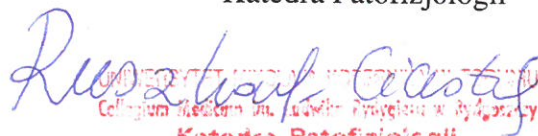


Wnoszę zatem, do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr n. med. Dominice Giżyckiej stopnia naukowego doktora habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z wyrazami szacunku,

Dr hab. Barbara Ruszkowska-Ciastek, prof. UMK

Katedra Patofizjologii



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU  
Collegium Medorum ul. Lwów 1 Bydgoszcz  
**Katedra Patofizjologii**  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 4, 25-094 Bydgoszcz  
tel./fax (062) 585-35-91, 585-35-95  
e-mail: kizostatofia@um.umk.pl