

• ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII  
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku  
Dział Hematologii, Transplantacji Szpiku i Immunologii Klinicznej  
• Ośrodek Hematologii i Nowotworów Krwi  
ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce  
(9) REGON 001263233, NIP 959 129 49 07  
gab. lekarski tel. 41 36 74 847, 41 36 74 839  
sekretariat tel. 41 36 74 841, fax 41 36 74 839  
kody resztaowe MZ: I-000000014611, V-01, VII-009, VIII-4070

## **Ocena dorobku naukowo-dydaktycznego**

### **oraz osiągnięcia naukowego**

#### **w postępowaniu habilitacyjnym**

**Dr n. med. Beaty Żelazowskiej-Rutkowskiej**

**Adiunkta, pracownika naukowo – dydaktycznego w Zakładzie Laboratoryjnej**

**Diagnostyki Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

#### **Przebieg pracy zawodowej**

Dr n. med. Beata Żelazowska-Rutkowska uzyskała tytuł magistra analityki medycznej w 2001 roku na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Tematem pracy magisterskiej było: „Oznaczenie aktywności prokoagulantu nowotworowego w surowicy krwi chorych z rakiem przełyku, żołądka i jelita grubego – badania porównawcze” promotorem pracy był prof. dr hab. Zdzisław Skrzydlewski. W 2007 uzyskała dyplom doktora nauk medycznych również na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Tematem rozprawy doktorskiej była: „Apoptoza limfocytów T i B w przerostłych migdałkach u dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha”. Promotorem pracy była prof. dr hab. Jolanta Wysocka. Dyplom specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej uzyskała w 2011 roku.

W latach 2002 – 2018 Kandydatka pracowała jako asystent, pracownik naukowo – dydaktyczny w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W latach 2018 – 2019 była wykładowcą w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od grudnia 2019 do dziś jest adiunktem, pracownikiem badawczo – dydaktycznym w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

## Działalność naukowa

Dr n. med. Beata Żelazowska-Rutkowska jest autorem lub współautorem 76 publikacji naukowych z czego 38 prac oryginalnych i 38 prac poglądowych w tym 32 publikacje jako pierwszy lub drugi autor (**łącznie IF=66, 545; KBN/MNiSW=3675**). Liczba cytowań według bazy Web of Science Core Collection (bez autocytowań) wynosi: 288. Indeks Hirscha według bazy Web of Science Core Collection wynosi – 11.

Dorobek Kandydatki można podzielić na pracę naukową związaną z przedstawionym do recenzji osiągnięciem naukowym będącym cyklem powiązanych ze sobą tematycznie artykułów naukowych oraz dorobek obejmujący inne tematy badawcze, którymi zajmowała się lub zajmuje Habilitantka.

Działalność naukową (poza osiągnięciem naukowym) Habilitantki można podzielić na kilka powiązanych ze sobą obszarów tematycznych.

Pierwszym z nich są badania nad rolą limfocytów T i B w przerostych migdałkach gardłowych dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha. Na podstawie tych badań Habilitantka postawiała ciekawe wnioski i obserwacje m.in.: 1) Niedobór adhezyn ICAM-1 oraz C11a może prowadzić do zaburzenia procesu apoptozy i proliferacji limfocytów T i B, a co za tym idzie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej u dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha. 2) znamienne zwiększenie ekspresji CD44 na limfocytach CD19+, zmniejszenie odsetka limfocytów B CD5+/CD27+, zmniejszenie odsetka limfocytów CD19+/CD72+ przy jednoczesnym podobnym odsetku limfocytów CD19+/CD40+ i CD19+/CD22+ u dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha co może mieć istotne znaczenie dla przebiegu procesu zapalnego w tej grupie chorych i może być przyczyną przedłużonego stanu zapalnego oraz nieprawidłowej odpowiedzi humoralnej

Kolejnym obszarem zainteresowań Habilitantki był wpływ zabiegu adenoidektomii na czynniki wzrostu u dzieci z przerostem migdałka gardłowego. W uzyskanych wynikach tych badań został udokumentowany negatywny wpływ przerostu migdałka gardłowego i towarzyszącemu mu wysiękowemu zapaleniu ucha środkowego na poziom stężenia insulinopodobnego hormonu wzrostu, a co za tym idzie negatywnych konsekwencji dla prawidłowego rozwoju dzieci z tą jednostką chorobową.

Innym kierunkiem badań Kandydatki był udział czynników zapalnych i prozapalnych w patomechanizmie chorób narządu wzroku. W toku tych badań Habilitantka wykazała m.in. że

wzrost cytokin IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  może prowadzić do adhezji neutrofilów do śródbłonna i w tym mechanizmie doprowadzić do przerwania bariery krew-siatkówka. Jednocześnie wykazała, że oznaczenie IL-8 może mieć zastosowanie diagnostyczne do oceny stopnia zaawansowania zapalenia błony naczyniowej u dzieci. Istotnym wnioskiem płynącym z prowadzonych badań było również stwierdzenie, że ekspresja Endoteliny-1 jest zaburzona u chorych z wysoką krótkowzrocznością prawdopodobnie w związku z zaburzonym naprężeniem ścinającym w mechanicznie rozciągniętych i zwężonych naczyniach siatkówki w silnie krótkowzrocznych gałkach ocznych. Interesujące badania dotyczyły również oceny stężeń INF- $\gamma$  i IL-8 oraz (w osobnym badaniu) białka zapalnego makrofagów (MIP-1 $\alpha$ ) w płynie łzowym u chorych na mukowiscydozę – wykazano w nich istotnie wyższe stężenia tych cytokin u chorych na mukowiscydozę co wskazuje na istotną rolę tych cytokin w procesie trwałej reakcji zapalnej m.in. rogówki w tej grupie chorych.

Kolejnym obszarem zainteresowań było badanie zaburzeń immunologicznych u dzieci z zespołem Downa. W tym cyklu prac Kandydatka wykazała również istotne zaburzenie równowagi pomiędzy działaniem cytokin zapalnych i przeciwzapalnych prowadzących między innymi do chorób autoimmunizacyjnych tarczycy oraz zaburzeń odpowiedzi humoralnej w tej grupie pacjentów

Ponadto w obszarze zainteresowań Kandydatki znajdowały się: ustalenie znaczenia diagnostycznego hormonu anty-mullerowskiego w wybranych jednostkach chorobowych u dzieci, stosowanie oznaczenia IGF-1 i IGFBP3 u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu, a także wykorzystanie analizatora hematologicznego do diagnostyki płynu mózgowo-rdzeniowego.

Wszystkie wyniki badań omówionych powyżej zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach co przekłada się na znaczący dorobek naukowy Habilitantki.

Kandydatka współpracuje z wieloma Klinikami Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku czego efektem jest wiele publikacji w renomowanych czasopismach takimi jak: *Cytokine*, *Frontiers in Endocrinology*, *Journal of Clinical Medicine* i wiele innych. Kandydatka współpracuje również z innymi ośrodkami naukowymi w Polsce m.in.: Kliniką Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu czego wynikiem są publikacje w impaktowanych czasopismach. Również w ramach współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Warszawie, Poznaniu, Gdańsku, Lublinie uczestniczyła w realizacji projektu statutowego UMB o nr 133-79877L pod tytułem „Późne powikłania endokrynne i metaboliczne u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych będących co

najmniej 5 lat po leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych lub chłoniaków” wyniki tej pracy również zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie.

W latach 2018 – 2020 współpracowała z laboratorium badawczym firmy SANPROBI Sp. z o.o. z siedziba w Szczecinie w ramach projektu „Wpływ probiotykoterapii na wydolność krążeniowo-oddechową u sportowców” Wyniki tej pracy również zostały opublikowane.

Od 2010 roku współpracuje z firmą Roche Diagnostics Polska sp. z o.o. – brała udział w panelach roboczych z pracownikami tej firmy zajmującymi się prowadzeniem badań naukowych.

Kandydatka brała udział w realizacji projektów badawczych (pracach statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku) oraz projektach NCN. Była kierownikiem 5 prac statutowych oraz współwykonawcą 25 prac statutowych finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Jest współwykonawcą zadań badawczych w dwóch grantach przyznanych przez Państwową Komisję Badań Naukowych oraz przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego – z wyników badań w ramach tych grantów zostały opublikowane prace w recenzowanych czasopismach

Habilitantka uczestniczyła również w licznych zjazdach i konferencjach krajowych, których wykaz złączyła w swoim autoreferacie co potwierdza jej dużą aktywność naukowo-badawczą. Uczestniczyła również w wielu szkoleniach, kursach i sympozjach krajowych i zagranicznych co wpisuje się w jej naukowe zainteresowanie i naukowa dociekliwość.

### **Osiągnięcie naukowe – cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych.**

Dr n. med. Beata Żelazowska-Rutkowska wskazała jako osiągnięcie\* wynikające z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020r poz 85 z późniejszymi zmianami) cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod tytułem: **„Ocena wybranych elementów odpowiedzi immunologicznej w przerostłych migdałkach gardłowych u dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha środkowego u dzieci”**. W jego skład wchodzi następujące artykuły:

1. Żelazowska-Rutkowska B., Ratomski K., Wysocka J., Kasprzycka E., Hassmann-Poznańska E., Mrugacz M.: **„Komórki dendrytyczne w tkance przerostłych migdałków gardłowych u dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha środkowego”**. Otolaryngologia Pol, 2009, 4, 348-352

2. Żelazowska-Rutkowska B., Wysocka J., Skotnicka B.: „ **Chosen Factors of T and B cell apoptosis in hypertrophic adenoid in children with otitis media with effusion**”. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 2010, 74, 698-700
3. Żelazowska-Rutkowska B., Hendo E., Skotnicka., Wysocka J., Kasprzycka E.: „**Production of cytokines by mononuclear cells of hypertrophic adenoids in children with otitis media with effusion**”. Folia Histochem. Cytobiol., 2012, 4, 586-589
4. Żelazowska-Rutkowska B., Wysockaj., Ratomski K., Kasprzycka E., Skotnicka B.: „**Increased percentage of T cells with the expression of CD127 and CD132 in hypertrophic adenoid in children with otitis media with effusion**”. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 2012, 269, 1-5
5. Żelazowska-Rutkowska B., Skotnicka B., Cylwik B.: „**Vascular endothelial growth factor and transforming growth factor  $\beta$  in hypertrophic adenoids in children suffering from otitis media with effusion**”. Cytokine, 2020, 133, 5 pp.
6. Żelazowska-Rutkowska B., Skotnicka., Hassmann-Poznańska E., Cylwik B.: „**Selected cytokines in hypertrophic adenoids in children suffering from otitis media with effusion**”. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 2020, 128, 4pp.

**Całkowity Impact Factor powyższych prac wyniósł: 7,819**

**Całkowita punktacja MNiSW powyższych prac: 420**

Habilitantka przedstawiła również oświadczenie swoje i współautorów wskazujące na merytoryczny wkład w powstanie każdej z tych publikacji.

Kandydatka swoje zainteresowania wiąże głównie z patogenezą przerostu migdałka gardłowego i wysiękowego zapalenia ucha środkowego u dzieci. Wskazuje w swoich pracach możliwe przyczyny rozwoju przerostu migdałka gardłowego, towarzyszące mu procesy przebiegające w obrębie układu odporności, a także wpływ tego przerostu na występowanie wysiękowego zapalenia ucha środkowego. Mimo dość obszernej literatury na ten temat do dziś nie zostały w pełni określone czynniki patogenetyczne wysiękowego zapalenia ucha środkowego u dzieci – a trzeba podkreślić, że ten stan chorobowy prowadzi do wielu różnych konsekwencji zdrowotnych w tym również do zaburzeń rozwojowych u dzieci. Wyjaśnienie roli wybranych elementów odpowiedzi układu odpornościowego w procesie przerostu

migdałka gardłowego i wysiękowego zapalenia ucha środkowego u dzieci stało się celem pracy badawczej Kandydatki.

Jednym z celów badawczych pracy była ocena stężenia IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  w nadsączach uzyskanych po 48 godzinnej stymulacji PHA i niestymulowanych hodowlach komórkowych migdałków w grupie dzieci z przerostem migdałka podniebiennego chorych na wysiękowe zapalenie ucha środkowego trwające ponad trzy miesiące oraz w grupie dzieci z przerostem migdałka gardłowego bez stanu zapalnego ucha. (Żelazowska-Rutkowska B., Hendo E., Skotnicka., Wysocka J., Kasprzycka E.: „Production of cytokines by mononuclear cells of hypertrophic adenoids in children with otitis media with effusion:”. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2012, 4, 586-589). Uzyskane wyniki badań pozwoliły na stwierdzenie, że w tkance migdałków gardłowych u dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha środkowego dominuje odpowiedź limfocytów T, zwłaszcza subpopulacji Th2 z uwagi na większe wydzielanie IL-5. Również wykazano wyższe wartości TNF- $\alpha$  w tej grupie chorych co wiązać może się z powstawaniem przewlekłego procesu zapalnego.

W kolejnym badaniu Kandydatka oceniała stężenia VEGF-A oraz TGF- $\beta$  w nadsączach przerosłych migdałkach gardłowych stymulowanych PHA u dzieci z przerostem migdałka podniebiennego chorych na wysiękowe zapalenie ucha środkowego oraz w grupie dzieci z przerostem migdałka gardłowego ale bez zapalenia ucha. Wykazano, że w grupie badanej wystąpił istotnie statystycznie wyższy poziom stężeń VEGF-A oraz TGF- $\beta$ . Uzyskane wyniki badań mogą wskazywać na fakt, że stężenie VEGF-A oraz TGF- $\beta$  w przerosłych migdałkach u dzieci cierpiących z powodu zapalenia wysiękowego ucha może być przyczyną przewlekłego zakażenia o etiologii bakteryjnej i jednocześnie pomiar stężenia obu tych czynników może być przydatny w diagnostyce wysiękowego zapalenia ucha u dzieci (Żelazowska-Rutkowska B., Skotnicka B., Cylwik B.: „Vascular endothelial growth factor and transforming growth factor  $\beta$  in hypertrophic adenoids in children suffering from otitis media with effusion:”. *Cytokine*, 2020, 133, 5 pp.).

Habilitationka w swoich naukowych dociekaniach oceniała także odsetek limfocytów T (CD4+ i CD8+) z ekspresją receptora dla interleukiny 7 (CD127 i CD132) w przerosłych migdałkach dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha środkowego. Kandydatka w badaniach tych wykazała istotnie statystycznie wyższe odsetki limfocytów T CD4+ i CD8+ z ekspresją receptora dla IL-7 w grupie dzieci chorych na wysiękowe zapalenia ucha. Ma to szczególne znaczenie ponieważ IL-7 ma kluczowe znaczenie w dojrzewaniu limfocytów T oraz wytwarzaniu komórek pamięci (Żelazowska-Rutkowska B., Wysockaj., Ratomski K., Kasprzycka E., Skotnicka B.: „Increased percentage of T cells with the expression of CD127

and CD132 in hypertrophic adenoid in children with otitis media with effusion". Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 2012, 269, 1-5).

W kolejnym zadaniu badawczym Habilitantka oceniała jeden z aspektów procesów apoptozy jakim jest ekspresja antygenu Fas (CD95+) i białka Bcl-2 na limfocytach CD19+ oraz CD4+ i CD8+ u dzieci z przerostem migdałka gardłowego z zapaleniem wysiękowym ucha i w grupie bez zapalenia ucha środkowego. Wykazano wyższy odsetek limfocytów CD19+/CD95+ i CD 8+/CD95+ w grupie dzieci z zapaleniem ucha środkowego w stosunku do grupy kontrolnej, a dodatkowo wykazano niższy odsetek komórek CD4+ Bcl-2+ i CD19+/Bcl-2+ w tej grupie. Oceniano również odsetek komórek apoptotycznych w grupie badanej i w grupie odniesienia. W grupie badanej odsetek komórek apoptotyczne był znamienne statystycznie wyższy. Kandydatka wnioskuje, że w przebiegu przerostu migdałka gardłowego z zapaleniem wysiękowym ucha procesy apoptozy ulegają zaburzeniu i może to przyczyniać się do rozwoju zapalna wysiękowego ucha środkowego (Żelazowska-Rutkowska B., Wysocka J., Skotnicka B.: „Chosen Factors of T and B cell apoptosis in hypertrophic adenoid in children with otitis media with effusion". Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol., 2010, 74, 698-700).

W kolejnej pracy Habilitantka oceniała rolę komórek dendrytycznych w patomechanizmie rozwoju wysiękowego zapalenia ucha u dzieci. Oceniano populację komórek dendrytycznych mieloidalnych i plazmocytoidalnych w tkance przerosłych migdałków gardłowych u dzieci. Nie wykazano jednak, aby występowały różnice w składzie odsetkowym tych komórek w porównywanych grupach chorych i postawiono wniosek, że zaburzenie funkcjonowania układu odporności w przeroście migdała gardłowego i zapaleniu wysiękowym ucha nie wiąże się z zaburzeniami subpopulacji komórek dendrytycznych (Żelazowska-Rutkowska B., Ratomski K., Wysocka J., Kasprzycka E., Hassmann-Poznańska E., Mrugacz M.: „Komórki dendrytyczne w tkance przerosłych migdałków gardłowych u dzieci chorych na wysiękowe zapalenie ucha środkowego: Otolaryngologia Pol, 2009, 4, 348-352).

Habilitantka w kolejnym zadaniu badawczym oceniała stężenia metaloproteinaz (MMP) 8 i 9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz TIMP-1 w nadsączach przerosłych migdałków gardłowych u dzieci cierpiących z powodu wysiękowego zapalenia ucha środkowego. Uzyskane wyniki badań sugerują, iż ocena stężeń MMP 8 i 9 ma wartość diagnostyczną i może być pomocna w różnicowaniu przerostu migdałka gardłowego z lub bez zapalenia wysiękowego ucha środkowego u dzieci. Natomiast wzrost stężenia TIMP-1 przy równoczesnym wzroście MMP 8 i 9 w grupie badanej może dowodzić zaburzenia mechanizmu regulacji ich działania i o wzmożonej przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej (Żelazowska-Rutkowska B., Skotnicka., Hassmann-Poznańska E., Cylwik B.: „Selected

cytokines in hypertrophic adenoids in children suffering from otitis media with effusion". Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 2020, 128, 4pp).

Należy podkreślić, że badania prowadzone przez Habilitantkę stanowią cenny wkład dla badań nad etiologią i patomechanizmami rozwijającymi się w układzie odporności w przebiegu przerostu migdałka gardłowego z towarzyszącym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego u dzieci. Prace przeprowadzone do tej pory przez Kandydatkę są solidną podstawą do dalszych badań na tym polu i świadczą o doskonałym jej przygotowaniu do w pełni samodzielnej dalszej pracy naukowej.

### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Od 2002 roku Habilitantka prowadziła ćwiczenia i wykłady dla studentów III i IV roku Kierunku Analityka Medyczna Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB z zakresu Diagnostyki Parazytologicznej oraz Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej. Od 2013 prowadzi zajęcia z Praktycznej Nauki Zawodu – Laboratoryjna Diagnostyka Pediatriczna dla studentów IV roku Analityki Medycznej. Od 2010 roku prowadzi również zajęcia fakultatywne dla studentów IV i V roku Analityki Medycznej z tematu „Przypadkowe zatrucia u dzieci” i „Postępy w diagnostyce wrodzonych i nabytych niedoborów odporności”. Była promotorem 19 prac magisterskich studentów Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB. Od 2012 roku jest członkiem grupy roboczej Wydziałowego Zespołu do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia na kierunku Analityka Medyczna. Ponadto Habilitantka wykazała się zaangażowaniem w liczne aktywności związane z wspieraniem różnych aktywności młodych diagnostów laboratoryjnych i studentów tych kierunków. Ukończyła również kurs z zakresu Pedagogiki i Dydaktyki I i II stopnia na UMB

Habilitantka była ponadto recenzentem 8 oryginalnych prac magisterskich studentów Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB. Jest także recenzentem w czasopiśmie: „American Journal of Laboratory Medicine”. Jest także promotorem pomocniczym otwartego przewodu doktorskiego na Wydziale Nauk o Zdrowiu UMB.

Habilitantka może również poszczycić się licznymi nagrodami i wyróżnieniami za swoją działalność naukową i dydaktyczną.



### Wnioski końcowe

Biorąc pod uwagę zakres badań i wartość wyników osiągnięcia naukowego oraz dorobek naukowy, osiągnięcia dydaktyczne i działalność organizacyjną Dr n. med. Beaty Żelazowskiej-Rutkowskiej, uważam, że spełnione zostały całkowicie kryteria, stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w Art.18a ust.5 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w brzmieniu ustalonym ustawą z dnia 18 marca 2011 r. (Dz.U. Nr 84, poz. 455). W związku z tym, z pełnym przekonaniem popieram wniosek o nadanie Pani Dr n. med. Beacie Żelazowskiej-Rutkowskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Kielce dn. 24.10.2021

*Prof. dr hab. n. med. Beata Żelazowska-Rutkowska*

KIEROWNIK  
Kliniki Hematologii i Transfuzjologii Szpitala  
Pani naczelnik Kliniki Hematologii i Transfuzjologii Szpitala  
specjalista chorób krwi i włośnitwy  
(1)  
HEMATOLOG  
Internista kliniczny