

Warszawa, 28 maja 2022r.

Dr hab. prof. NIZP PZH-PIB Iwona Paradowska-Stankiewicz  
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego  
Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy  
Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

wpłynęło dnia 31.05.2022r

RPiH/4930/2022



## RECENZJA

### W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM PANI DR DOMINIKI MACIEJEWSKIEJ-MARKIEWICZ

W odpowiedzi na decyzję Rady Naukowej Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, działającego na podstawie z art. 221 ust.5 z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz.1668 ze zm.) i zgodnie z §39 ust.2 pkt 2 i § 47 ust.1 pkt 1 Statutu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, stanowiącego załącznik do Uchwały Nr 37/2019 Senatu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w dniu 23 marca 2022r. o powołaniu mnie do komisji habilitacyjnej jako recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym Pani dr Dominiki Maciejewskiej-Markiewicz, pracownika naukowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedry Żywienia Człowieka i Metabolomiki, przedstawiam poniżej recenzję. Recenzja obejmuje: przedstawienie sylwetki naukowej Habilitantki, ocenę osiągnięć naukowych, ocenę pozostałego dorobku naukowego, w tym ocenę działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej oraz wnioski końcowe.

Dokumenty wymagane przepisami prawa w postępowaniu habilitacyjnym zostały mi przekazane w formie manuskryptu oraz na nośniku pamięci USB (pendrive) drogą pocztową.

## 1. Sylwetka naukowa Pani dr Dominiki Maciejewskiej-Markiewicz

Pani dr Dominika Maciejewska-Markiewicz jest absolwentką studiów magisterskich na kierunku Biotechnologia, specjalność Biotechnologia Medyczna. Tytuł magistra uzyskała 27 czerwca 2013 r. na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej: „Analiza profilu kwasów tłuszczowych u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby” w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Następnym etapem rozwoju naukowego Habilitantki były Studia Doktoranckie, zakończone uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych w specjalności biologia medyczna, który został nadany uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 28.06. 2017 r. na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: ”Analiza składu oraz dynamiki zmian kwasów tłuszczowych w krwi pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby objętych sześciomiesięczną interwencją dietetyczną”. Za dysertację doktorską Habilitantka otrzymała wyróżnienie *summa cum laude*.

Pani dr Dominika Maciejewska-Markiewicz od 1 października 2017r. do chwili obecnej zatrudniona jest w Katedrze Żywienia Człowieka i Metabolomiki, początkowo na stanowisku asystenta, a następnie tzn. od 1 października 2020r. – adiunkta, gdzie kontynuuje rozwój naukowy.

Jak wynika z przedstawionych dokumentów, Habilitantka wskazała, jako jedyne miejsce zatrudnienia, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, z którym była również związana jako studentka, następnie doktorantka, a obecnie jako adiunkt. Głównymi obszarami zainteresowania naukowego Habilitantki są zagadnienia kluczowe z perspektywy zdrowia publicznego, koncentrujące się na wpływie żywienia oraz suplementacji witamin i mikroelementów na zdrowie, patomechanizmie chorób cywilizacyjnych i oparzeniach w ujęciu interdyscyplinarnym. W ramach swojej aktywności naukowej Pani dr Dominika Maciejewska-Markiewicz uczestniczyła w kilku stażach naukowych za granicą: w ramach Programu Erasmus w Hiszpanii, Czechach i Niemczech oraz w wizytach studyjnych i szkoleniowych z udziałem zagranicznych naukowców. Udział w w/w dwu-trzymiesięcznych stażach zagranicznych, jak i współpraca z Krajowymi ośrodkami naukowo-badawczymi, takimi jak: Uniwersytet Szczeciński, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Uniwersytet Gdański, Polska Akademia Nauk w Warszawie, Uniwersytet Medyczny w Warszawie, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Uniwersytetem Stanowym w Ohio (USA), zaowocowały zdobyciem cennego doświadczenia pracy w zespole badawczym oraz umiejętności publikowania prac naukowych, co jest kluczowe dla aktywności naukowej i rozwoju zawodowego naukowca. Biorąc pod uwagę poszczególne etapy rozwoju kariery naukowej Habilitantki, można wyraźnie dostrzec Jej zainteresowania badawcze, które skierowane są

na zagadnienia związane z analizą kolejnych etapów patomechanizmu powstawania niealkoholowego stłuszczenia wątroby w przypadku utrwalonych nawyków nieprawidłowego żywienia oraz poszukiwania markerów lipidowych, pozwalających na wczesne wykrycie zmian chorobowych. Całością prowadzonych prac, w tym 5 publikacji wskazanych jako osiągnięcie naukowe, stanowił podstawę do ubiegania się przez Panią dr Dominikę Maciejewską-Markiewicz o tytuł doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

## **2. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego**

Przedstawiona do recenzji rozprawa habilitacyjna, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2b ustawy, jest spójnym tematycznie cyklem 5 publikacji, składających się na osiągnięcie naukowe pod tytułem: „Nowe lipidowe markery diagnostyczne niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD)”. Habilitantka, we wskazanym dziele, podjęła się tematu, który wynika z zainteresowań badawczych, konsekwentnie zgłębianych w kolejnych projektach. Ponadto należy zaznaczyć, że niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) w ostatnich latach stało się znaczącym problemem klinicznym oraz dynamicznie powiększającym się problemem populacyjnym wynikającym z postępu cywilizacyjnego. Z tego powodu poszukiwanie przez Habilitantkę nowych markerów diagnostycznych NAFLD, które można byłoby zastosować we wczesnym okresie rozwoju choroby, najlepiej w okresie odwracalnych zmian stłuszczeniowych wątroby, a więc przed postępującym i nieodwracalnym procesem włóknienia narządu, stało się kluczowym wyzwaniem dla naukowca. Dlatego z uznaniem, należy odnotować konsekwentne, bo zapoczątkowane przecież pracą doktorską, poszukiwanie przez Habilitantkę mało inwazyjnych metod diagnostyki choroby, wykorzystujących nowe markery lipidowe, co stało się możliwe dzięki zastosowaniu modelu zwierzęcego. I właśnie to poszukiwanie, ciekawość badawcza jest cechą dojrzałego naukowca, którym w mojej ocenie jest Pani Dr Dominika Maciejewska-Markiewicz.

Aby zrealizować główny cel badania, obejmujący sprawdzenie, czy progresja NAFLD znajduje odzwierciedlenie w zmianach stężeń związków lipidowych we krwi, wątrobie oraz kale szczurów, oraz ocenę czy związki lipidowe mają potencjał diagnostyczny podczas rozwoju choroby, Habilitantka sformułowała 5 celów szczegółowych, do realizacji których zastosowała model diety wysokocholesterolowej i wysokotłuszczowej w grupie badanych szczurów, inicjując proces

rozszczerzenia bariery jelitowej i analizując zmiany profilu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w kale szczurów, wzajemne zależności stężeń kwasów tłuszczowych średnio- i długołańcuchowych oraz profil pochodnych kwasów tłuszczowych we krwi i w wątrobie szczurów z różnymi stadiami NAFLD, wreszcie dokonując oceny znaczenia przeciwzapalnych resolwin, protektyn oraz marezyn w przebiegu NAFLD.

Należy podkreślić, że badanie eksperymentalne zostało prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone z wykorzystaniem badania epidemiologicznego typu *case-control*, wykonanego na grupie 72 ośmioletnich samców szczurów rasy Sprague-Dawley. Hodowla zwierząt spełniała warunki określone międzynarodowymi standardami opieki nad zwierzętami laboratoryjnymi z uwzględnieniem minimalizacji cierpienia i liczby zwierząt. Podczas badania żadne zwierzę nie padło przedwcześnie. Eksperyment został zatwierdzony przez Lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu, zgoda nr 76/2016, zatwierdzona 16 grudnia 2016 r.

Zwierzęta były losowo przydzielone do grupy badanej oraz kontrolnej (po 36 szczurów do każdej grupy). Grupa badana (6 grup po 6 szczurów) otrzymywała dietę wysokotłuszczową i wysokocholesterolową, grupa kontrolna - karmę standardową. Zwierzęta z obu grup, łącznie 12 szczurów uśmiercano przez iniekcję dootrzewnową ketaminy po 2, 4, 8, 12, 16 i 20 tygodniach badania. Następnie pobierano odpowiednio krew w celu uzyskania surowicy i osocza oraz narządy, które zabezpieczono do czasu wykonania analiz. Analizy histologiczne wykonano w celu oceny stopnia stłuszczenia, zapalenia oraz zwłóknienia wątroby. Analizy zostały wykonane przez doświadczonych pracowników Zakładu Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Istotną obserwacją uzyskaną w badaniu jest fakt, że dieta wysokotłuszczowa i wysokocholesterolowa, zawierająca 30% energii pochodzącej z tłuszczu, głównie kwasów nasyconych, prowadzi do relatywnie powolnego rozwoju choroby, pozwalającego zaobserwować kolejne stadia NAFLD. Progresa choroby obejmowała przyrost masy ciała, zmniejszenie aktywności zwierząt, a następnie rozwój insulinooporności, które w następnym etapie doprowadziło do progresji zmian zapalnych i zwłóknienia narządu. Został w ten sposób odtworzony mechanizm kolejnych zmian patofizjologicznych, które występują u człowieka i w konsekwencji długoletniego utrzymywania się nieprawidłowego stylu życia doprowadzają do progresji choroby, której ostatecznym etapem staje się całkowita dysfunkcja narządu będąca wskazaniem do przeszczepu. Ważne jest to, że Habilitantka, po raz pierwszy w modelu zwierzęcym NAFLD, potwierdziła również

zwiększenie transportu LPS przez nabłonek jelita, co wiąże się z dysfunkcją bariery jelitowej i tzw. osi jelitowo-wątrobowej, stanowiąc ważny czynnik inicjacji i progresji NAFLD.

W kolejnym eksperymencie Habilitantka dokonała analizy zmian profilu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) zawartych w kale szczurów podczas stosowania diety wysokotłuszczowej i wysokocholesterolowej, gdzie SCFA są wytwarzane przez mikrobiotę jelitową podczas fermentacji błonnika i białka w jelicie grubym. Wyniki najnowszych badań wskazują, że proporcje ilościowe pomiędzy różnymi SCFA mogą wskazywać na negatywną przebudowę bakteryjną i są związane z rozwojem wielu chorób cywilizacyjnych, m.in. cukrzycy, chorób układu krążenia, czy chorób o podłożu zapalnym. Natomiast głównym czynnikiem wpływającym na skład mikrobioty oraz produkowanych SCFA, jest zawartość błonnika pokarmowego w przyjmowanym pożywieniu. Otrzymane wyniki pokazały, że już 4 tygodnie stosowania diety wysokotłuszczowej i wysokocholesterolowej negatywnie zmieniają proporcje produkowanych przez mikrobiotę SCFA. Co istotne, opisane zmiany utrzymywały się podczas trwania całego badania, a po 12 tygodniach wystąpiły zaburzenia szczelności bariery jelitowej i zwiększenie ilości LPS w surowicy, co wskazuje na stan zapalny mogący inicjować rozwój chorób metabolicznych, w tym NAFLD. Habilitantka wykazała bardzo istotną właściwość profilu kwasów tłuszczowych jako czułego markera zmian związanych z rozwojem NAFLD. Ponadto Pani Doktor wykazała silną dodatnią korelację między kwasami tłuszczowymi we krwi i w wątrobie, co wskazuje na przydatność oznaczania kwasów tłuszczowych podczas diagnostyki choroby. W związku z tym Habilitantka wskazała potencjalne markery stłuszczenia wątroby: kwas palmitooleinowy, kwas oleinowy, wakceny, EPA, DHA i kwas dokozapentaenowy, a także indeks SCD-18. W następnym eksperymencie, który był kolejnym etapem logicznie ustalonego ciągu badań, Habilitantka zbadała profil pochodnych kwasów tłuszczowych we krwi i w wątrobie w różnych stadiach rozwoju NAFLD, takich jak profil eikozanoidów, głównie zmiany stężeń 9-HODE i 13-HODE, które mogą być potencjalnym markerem rozwoju NAFLD, odzwierciedlającym postęp choroby zarówno przez zmiany ich stężenia w surowicy, jak i w wątrobie. Ponadto habilitantka wskazała na działanie przeciwzapalne pochodnych kwasów omega-3 w NAFLD. Z literatury przedmiotu wynika, że DHA oraz kwas dokozapentaenowy mogą być przekształcane do cytokin przeciwzapalnych, takich jak: resolwiny serii D, protektyny i marezyny. W zależności od czynników fizjologicznych, EPA jest konwertowany do mediatorów przeciwzapalnych (seria E resolwin), oraz prozapalnych (prostaglandyny, tromboksany, leukotrieny i hydroksykwasy). Kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 i ich pochodne mają korzystny wpływ spowalniający przebieg wielu chorób o podłożu metabolicznym, włączając NAFLD. Korzystne oddziaływanie dotyczy związków takich jak: resolwiny, marezyny, oraz protektyny, które zmniejszają insulinooporność, stan zapalny oraz ograniczają produkcję

tłuszczu w hepatocytach. Jest to niezwykle ważna obserwacja, jednak nie znaleziono badań klinicznych, które potwierdziłyby użyteczność konkretnego związku we wspomaganie leczenia NAFLD. W związku z tym terapeutyczne implikacje pochodnych kwasów omega-3 w terapii wymagają dalszych badań, zmierzających do sprawdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych związków w terapii oraz ustalenia dawki terapeutycznej.

W podsumowaniu uważam, że cykl 5 publikacji, stanowiących wskazane przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe, charakteryzuje znaczący wkład w rozwój nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk o zdrowiu. Cykl obejmował 4 prace oryginalne oraz 1 przegląd literaturowy. Język, styl prac był poprawny, przekaz jasny i logiczny. Zauważyłam kilka błędów językowych. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych, międzynarodowych, czasopismach naukowych, znajdujących się w bazie Journal Citation Report (JCR) oraz posiadają Impact Factor (IF). Łączna suma IF wynosi 18.054, natomiast suma punktów MEiN to 365, przy czym jeden artykuł opublikowano w trakcie poprzedniej ewaluacji punktowej czasopism.

### **3. Pozostały dorobek naukowy, działalność dydaktyczna i popularyzatorska**

Obok osiągnięcia naukowego w formie przedstawionego cyklu publikacji, Pani dr Dominika Maciejewska-Markiewicz przedstawiła szereg innych informacji o swojej działalności naukowej.

Powstałe w wyniku współpracy z wymienionymi w pkt 1 recenzji polskimi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi publikacje w liczbie 19, w czasopismach o charakterze międzynarodowym, z IF o łącznej sumie 68,574 i punktach MEiN wynoszących 1541, w których Habilitantka jest pierwszą autorką lub współautorką, dowodzą dużej aktywności naukowej i dynamicznie rozwijającego się oraz kształtującego głównego zainteresowania naukowego Habilitantki, dotyczącego żywienia człowieka, a zwłaszcza chorób żywieniowo zależnych, z wykorzystaniem metod badań metabolomicznych. Ponadto Habilitantka posiada doświadczenie w realizacji projektów badawczych jako Kierownik projektów Młody Badacz i Preludium 11 oraz Wykonawca czterech innych projektów. Działalność naukowa Habilitantki została trzykrotnie nagrodzona nagrodą Zespołową Rektora PUM w Szczecinie, była także nominowana do Nagrody Inteligentnego Rozwoju 2020. Na podkreślenie zasługuje otrzymanie przez Habilitantkę brązowego medalu za produkt o nazwie: *baton wysokobłonnikowy dla osób prowadzących siedzący tryb życia zagrożonych otyłością*. Produkt ten został opatentowany, a Habilitantka jest trzecim współuprawnionym do korzystania z wynalazku zgodnie z zasadami. Fakt ten potwierdza udział Habilitantki we współpracy z sektorem gospodarczym. Ponadto Habilitantka posiada doświadczenie jako

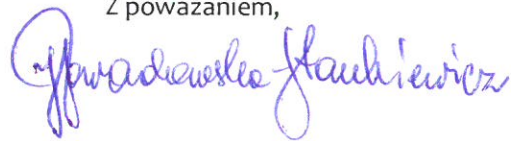
promotor prac dyplomowych: 21 prac licencjackich oraz 11 prac magisterskich z kierunku Dietetyka i Biotechnologia Medyczna, jak również opiekun naukowy trzech doktorantów w charakterze promotora pomocniczego. Habilitantka jest doświadczonym dydaktykiem prowadzącym zajęcia dla studentów Wydziałów: Nauk o Zdrowiu, Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej oraz przeprowadzającym egzaminy końcowe. Pani Doktor brała udział w opracowaniu programów nauczania dla przedmiotów i modułów programów studiów na Wydziale Nauk o Zdrowiu. Od roku 2017 jest opiekunem I Koła Naukowego działającego przy Zakładzie Żywienia Człowieka i Metabolomiki PUM, którego praca zaowocowała publikacjami oraz doniesieniami zjazdowymi na konferencjach krajowych i zagranicznych. Za osiągnięcia dydaktyczne Habilitantka otrzymała nagrody Rektora PUM: za rok 2018/2019 nagroda zespołowa i za rok 2019/2020 nagroda indywidualna. Ponadto w dorobku Pani Doktor znajduje się członkostwo w Radzie Naukowej czasopisma Food Science (do czasu zawieszenia działalności) i Topic Editor w czasopiśmie Medicina oraz recenzje dla kilku czasopism zagranicznych i jednego polskiego. W ramach działalności organizacyjnej współorganizowała cykliczne konferencje krajowe w latach 2017-2021, uczestniczyła w 76 konferencjach naukowych krajowych i 20 międzynarodowych, jest współautorką rozdziału pt.:” Oś jelitowo-wątrobowa, zaburzenia mikrobioty jelitowej prowadzące do dysfunkcji wątroby” w Żywnie w zaburzeniach mikrobioty jelitowej pod red. Ewy Stachowskiej, Warszawa, PZWL, 2021. Jest Honorowym Prezesem Stowarzyszenia „Spożywo” oraz Członkiem Polskiego Towarzystwa Nauk Żywnościowych. Habilitantka aktywnie uczestniczyła w licznych działaniach popularyzujących naukę np.: jako autorka bloga metabolika.pl, członek redakcji naukowej poradnika dotyczącego zdrowia wydanego on-line, ekspert kampanii edukacyjnej, udzielała wywiadów, prowadziła wykłady na zaproszenie.

W podsumowaniu stwierdzam, że sylwetka naukowa Habilitantki jest imponująca jak na tak młody wiek i osiągnięcia naukowe zasługują na pozytywną ocenę w aspekcie merytorycznym i formalnym. Znaczący dorobek publikacyjny obejmuje prace o łącznym IF= 158,347, liczbie cytowań 476, bez autocytowań: 440, indexie Hirscha: 12, łącznej liczbie punktów MNiSW/MEiN: 3269. Ponadto Habilitantka posiada dorobek projektowy, dydaktyczny i organizacyjny, jak również doświadczenie międzynarodowe i wynalazcze. W mojej opinii Habilitantka posiada duży potencjał do dalszego rozwoju naukowego o wyraźne zarysowanych zainteresowaniach badawczych. Całokształt dorobku naukowego spełnia wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym i stanowi podstawę do ubiegania się przez Panią dr Dominikę Maciejewską-Markiewicz tytułu doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

#### 4. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę pozytywną ocenę osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego, a także znaczące doświadczenie dydaktyczne, popularyzatorskie stwierdzam, że Pani Doktor Dominika Maciejewska-Markiewicz spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 221 ust. 4 i 5 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85. Z późn. zm.)). Wnioskuje zatem o dopuszczenie Panią Doktor Dominikę Maciejewską-Markiewicz do dalszych etapów zmierzających do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Z poważaniem,

A handwritten signature in blue ink, reading "Przemysław Gauch". The signature is written in a cursive style with a large initial 'P'.