prof. ndzw dr hab. med. Iwona Ignyś
Akademia Wychowania Fizycznego
Im. E Piaseckiego w Poznaniu

Poznań, 10-05-2024r

Recenzja

Osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej, dydaktyczno-organizacyjnej i popularyzatorskiej **Pani dr n. med. Małgorzaty Bernatek** w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Podstawa prawna

Recenzję opracowano zgodnie z decyzją Rady ds. Stopni Naukowych w dyscyplinie nauki medyczne Uniwersytetu Medycznego w Kaliszu z dnia 8.12.2023r. powołującą mnie na recenzenta w tym postępowaniu habilitacyjnym,

Postępowanie wszczęto na wniosek Habilitantki z dnia 29.08.2023 na podstawie art. 221 ust 10 z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.),

Ocenę osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego Kandydatki wykonano zgodnie z wymaganiami określonymi w art. 219 ust. I pkt. 2 i 3 ww. ustawy. Recenzję wykonałam w oparciu o dostarczony mi komplet dokumentów dotyczących postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, zawierający osiągnięcie naukowe pt. **„Kolka jelitowa u niemowląt - diagnostyka i dobór optymalnej terapii probiotykowej" . Rozprawę habilitacyjną tworzy tematyczny cykl 5 artykułów naukowych, których łączna wartość współczynnika Impact Factor wynosi 18,05 a suma punktów zgodnie z wykazem Ministra Edukacji i Nauki (MEiN) 420.** Komplet dokumentów zawiera informacje o dorobku-naukowo badawczym, dydaktycznym i organizacyjnym.

Podstawowe dane o Kandydatce

Dr n med. Małgorzata Bernatek, jest absolwentką Uniwersytetu Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, który ukończyła w 2011roku. Od czasu ukończenia studiów i nadal pracuje jako lekarz kontraktowy w Szpitalu Powiatowym w Jarocinie na Oddziale Chorób Wewnętrznych.

W latach 2014 - 2017 zatrudniona była w Zakładzie Higieny Katedry Medycyny Społecznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu na stanowisku asystenta, od 2014 roku – w Poradni Lekarza Rodzinnego. Od 2020 r zatrudniona jest w Akademii Kaliskiej im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu na Wydziale Nauk o Zdrowiu na stanowisku adiunkta. Dyplom specjalisty w zakresie Chorób Wewnętrznych uzyskała w 2018. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w 2019 na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena czynników regulujących homeostazę energetyczną i ich korelacje z wykładnikami gospodarki lipidowej u kobiet w okresie pre-menopauzalnym".

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny wyodrębnione osiągnięcie naukowe dr n med. Małgorzaty Bernatek pod wspólnym tytułem: **„Kolka jelitowa u niemowląt - diagnostyka i dobór optymalnej terapii probiotykowej"**, to cykl 5 spójnych tematycznie prac, które zostały opublikowane w latach 2021-2023w recenzowanych czasopismach. Na cykl ten składają się następujące publikacje:

1. **Malgorzata Bernatek,** Wioletta Żukiewicz-Sobczak, Sabina Lachowicz-Wiśniewska and Jacek Piątek ***"Factors Determining Effective Probiotic Activity: Evaluation of Survival and Antibacterial Activity of Selected Probiotic Products Using an "In Vitro" Study".*** Nutrients 2022, 14(16), 3323.
2. **Bernatek Małgorzata,** Henning Sommermeyer, Andrzej Wojtyła, Sabina Lachowicz-Wiśniewska, Jacek Piątek, MD, ***"The factors determining effective probiotic activity - evaluation of survival and antibacterial activity of selected probiotic products: an "in-vitro" study"***. J Health Inequal 2023; 9 (2).
3. **Bernatek Małgorzata**, Piątek Jacek, Pszczola Marcin, Krauss Hanna, Antczak Janina, Maciukajć Paweł, Sommermeyer Henning. ***„Nine-strain bacterial synbiotic improves crying and lowers faecal calprotectin in colicky babies: an open-label randomized study".*** Microorganisms 2022, 10 (2) (430).
4. Piątek Jacek, **Bernatek Małgorzata**, Krauss Hanna, Wojciechowska Małgorzata, Chęcińska-Maciejewska Zuzanna, Kaczmarek Przemysław, Sommermeyer Henning. ***"Effects of a nine-strain bacterial synbiotic compared to simethicone in colicky babies: an open-label randomised study"*** Beneficial Microbes. 2021, 12 (3), 249-257

5. Sommermeyer Henning**, Bernatek Małgorzata,** Pszczoła Marcin, Krauss Hanna,

Piątek Jacek. ***"Supporting the diagnosis of infantile colic by a point of care measurement of fecal calprotectin"*** **Frontiers in Pediatric 2022, 10 (978545)**

Ostatnie 30 lecie to okres dynamicznego rozwoju nauki dotyczącej mikroorganizmów bytujących w organizmie człowieka oraz ich wielokierunkowego zaangażowania w procesy homeostazy, funkcjonowania oraz licznych nie do końca poznanych mechanizmów działania. Mimo rosnącej świadomości stosowania probiotyków, nadal w wielu sytuacjach o ich wyborze decyduje cena, wielkość opakowania czy reklama. Wyboru probiotyku dokonuje się rzadko analizując funkcje i działanie określonego szczepu bakterii, ilość szczepów bakteryjnych w kapsułce czy technologię farmaceutyczną stosowaną przez producenta. Warunki środowiskowe panujące w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego ograniczają ilość żywych bakterii docierających do miejsca ich działania.

Czynnikiem warunkującym optymalną przeżywalność bakterii probiotycznych jest sposób ich produkcji, co determinuje ilość żywych bakterii docierających do jelita, jego kolonizację i pasaż przez ekstremalnie niekorzystne dla żywych bakterii kwaśne środowisko żołądka.

W celu ochrony szczepów bakteryjnych znajdujących się w preparatach probiotyków wprowadzono różnego rodzaju technologie, zadaniem których jest ochrona znajdujących się w tych preparatach szczepów bakteryjnych przed destrukcyjnym działaniem zarówno kwasu solnego jak i soli kwasów żółciowych.

Habilitantka mając na celu powyższe uwarunkowania przeprowadziła badania przeżywalności mikroorganizmów probiotycznych trzyetapowo. W pierwszym, stworzyła model eksperymentu naśladujący „in-vitro" warunki panujące w świetle żołądka oraz w obecności soli kwasów żółciowych odpowiadającym ich stężeniu w soku dwunastniczym.

W drugim etapie badań kapsułki o znanej ilości mikroorganizmów probiotycznych umieszczano i inkubowano w roztworze HCl przez 90 minut. Po tym czasie określano ilość żywych mikroorganizmów znajdujących się w roztworze.

W kolejnym, trzecim etapie badań mikroorganizmy zawarte w jednej kapsułce preparatu rynkowego inkubowano przez 180 minut w 0,4-procentowym roztworze żółci i określono ilość żywych mikroorganizmów po inkubacji.

Uzyskane wyniki wykazały, że przeżywalność mikroorganizmów zawartych w preparatach rynkowych probiotyków uzależniona jest przede wszystkim od rodzaju użytej w produkcji kapsułki i czasu jej dezintegracji a także iż zdolność hamowania bakterii patogennych uzależniona jest od różnorodności szczepów bakteryjnych zawartych w rynkowych preparatach probiotyków. Im większa różnorodność szczepów bakteryjnym tym zdolność hamowania bakterii patologicznych w warunkach „in-vitro" jest większa.

Celem kolejnego badania Habilitantki (**Bernatek Małgorzata,** Henning Sommermeyer, Andrzej Wojtyła, Sabina Lachowicz-Wiśniewska, Jacek Piątek, MD, "*The factors determining effective probiotic activity - evaluation of survival and antibacterial activity of selected probiotic products: an "in-vitro" study*". J Health Inequal 2023; 9 (2): była ocena oporności na stres osmotyczny oraz przeżywalność mikroorganizmów zawartych w rożnych preparatach rynkowych probiotyków podczas inkubacji w kwasie solnym.

Jedną z technologii służącą do ochrony żywych mikroorganizmów znajdujących się w produktach rynkowych probiotyków jest mikrokapsułkowanie, które służy wzmacnianiu oporności, zwiększa stabilność i przeżywalność szczepów dzięki ochronie przed niekorzystnymi czynnikami fizykochemicznymi takimi jak: wysoka temperatura, tlen, ciśnienie osmotyczne, wilgotność względna, enzymy przewodu pokarmowego i wreszcie pH panujące w żołądku. W badaniach uwzględniono fizjologiczne odrębności przewodu pokarmowego niemowląt (inne wartości pH soku żołądkowego w porównaniu z dorosłymi) oraz określono odporność mikroorganizmów zawartych w różnych preparatach rynkowych na stres osmotyczny. Parametr ten jest wykładnikiem świadczącym o przeżywalności bakterii w trakcie transportu czy przechowywania. Na szczególną uwagę zasługuje fakt znacznych różnic w redukcji ilości żywych bakterii a więc i ich przeżywalności w przypadku preparatów produkowanych w technologii tradycyjnej w porównaniu z preparatami w których mikroorganizmy poddano mikrokapsułkowaniu.

Wyniki badań Habilitantki wykazały, iż zdolność hamowania bakterii patogennych uzależniona jest od różnorodności szczepów bakteryjnych zawartych w rynkowych preparatach probiotyków. Im większa jest różnorodność szczepów bakteryjnym w danym preparacie probiotyku tym jego zdolność hamowania bakterii patogennych w warunkach „in-vitro" jest większa. Największa występowała w posiewach zawierających produkt wytwarzany w kapsułkach opornych na sok żołądkowy, zawierający 9 różnych szczepów

bakteryjnych. W przypadku tego preparatu mamy do czynienia z największymi strefami hamowania w stosunku do wszystkich czterech badanych bakterii patogennych *(Salmonella spp. Escherichia coli, Clostridium difficile* oraz *Shigella spp)*. Najmniejsze strefy hamowania obserwowano w przypadku probiotyków jednoszczepowych i produkowanych tradycyjną technologią. Wyniki badań produktów rynkowych zawierających w swym składzie taką samą ilość szczepów bakterii probiotycznych ale produkowanych w różnych technologiach współczynnik przeżywalności był wyraźnie wyższy w przypadku zastosowania technologii mikrokapsulacji. Wyniki badań pozwoliły stwierdzić, iż technologia mikrokapsułkowania jest efektywna w ochronie probiotyków przed destrukcyjnym działaniem kwasu solnego znajdującego się w żołądku oraz, że przeżywalność mikroorganizmów w warunkach symulujących sok żołądkowy i warunkach stresu w trakcie inkubacji w stężonym roztworze NaCl zależna jest również od różnorodności bakterii zawartych w preparatach rynkowych. Wyniki badań wykazały również że najmniejszą przeżywalnością i największą redukcją żywych bakterii obserwowano w preparatach zawierających jeden szczep bakteryjny. Wykazano również że technologia mikrokapsułkowania jest efektywna w ochronie probiotyków przed destrukcyjnym działaniem kwasu solnego i stresu osmotycznego.

Kolejne trzy publikacje zaaprobowane przez Komisje Etyczną Akademii Kaliskiej w Kaliszu obejmują badanie kliniczne zastosowania i efektywności probiotyków w kolce jelitowej niemowląt oraz rolę kalprotektyny we wspomaganiu diagnostyki tego schorzenia, określenie wpływu efektywności dziewięcioszczepowego synbiotyku i symetikonu na czas trwania płaczu oraz ocenę stężenia i roli kalprotektyny u dzieci z kolką niemowlęcą w wieku 3-6 tygodni, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Wessela. **(3.** *"Effects of a nine-strain bacterial synbiotic compared to simethicone in colicky babies: an open-label randomised study,4. „Nine-strain bacterial synbiotic improves crying and lowers faecal calprotectin in colicky babies: an open-label randomized study" 5. "Supporting the diagnosis of infantile colic by a point of care measurement of fecal calprotectin")*

W pracy *„Nine-strain bacterial synbiotic improves crying and lowers faecal calprotectin in colicky babies: an open-label randomized study"* Habilitantka porównała skuteczność działania wieloszczepowego probiotyku produkowanego w technologii mikrokapsulacji z symeticonem u dzieci z kolką niemowlęcą. Analizowano liczbę dni płaczu w ciągu ostatnich trzech tygodni, średni czas trwania wieczornego płaczu w ciągu ostatnich trzech tygodni oraz średnią liczbę faz płaczu w czasie dnia w ciągu ostatnich trzech tygodni.

Zarówno w grupie niemowląt otrzymujących symetikon jak i wieloszczepowy synbiotyk zaobserwowano znaczne zmniejszenie zarówno liczby dni płaczu w ciągu ostatnich trzech tygodni, jak i średniego czasu trwania płaczu wieczornego. Porównanie efektów działania synbiotyku wieloszczepowego z efektem działania symetikonu wykazało, że synbiotyk wieloszczepowy miał istotnie ($p \leq 0{,}0001$) lepszy wpływ na główne, badane parametry. Średnia liczba faz płaczu w ciągu ostatnich trzech tygodni została znacząco zredukowana przez synbiotyk wieloszczepowy natomiast efektu tego nie zaobserwowano w grupie niemowląt otrzymujących symetikon. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły istotną statystycznie, większą skuteczność synbiotyku wieloszczepowego w zmniejszeniu liczby niemowląt, których nie można uspokoić podczas płaczu, zmniejszeniu liczby niemowląt z problemami z zasypianiem i wzdęciem brzucha. Ani symetikon, ani synbiotyk wieloszczepowy nie miał wpływu na zaczerwienie buzi badanych niemowląt. Ograniczeniem badania była konieczność wykorzystania dzienniczków rodzicielskich do pomiaru zachowań niemowląt.

Na podstawie badań klinicznych, przyjęto hipotezę, że we wczesnym okresie niemowlęcym objawy kolki mogą być odzwierciedleniem fizjologicznych zmian zachodzących w rozwoju, m.in. neurobehawioralnym, poprzez oś mikrobiota-jelito-mózg. Najnowsze doniesienia sugerują, że dysbioza jelitowa noworodków może implikować bóle brzucha nadmierną syntezą gazów i ogólne rozdrażnienie oraz intensywny płacz obserwowany w przypadku kolki jelitowej. Stąd też obecne badania kliniczne koncentrują się szczególnie na mikrobiomie jelitowym niemowląt. Wybór tematyki prac badawczych Habilitantki wpasowuje się w aktualne trendy naukowe mające na celu próby wyjaśnienia oraz znalezienia metody postepowania diagnostyczno- terapeutycznego.

Wyniki badań dostępnych w piśmiennictwie dotyczących wpływu symetikonu na zmiany zachowania w kolce niemowlęcej, nie osiągnęły progu istotności. Pomimo braku dowodów na korzystne jego działanie, symetikon jest szeroko stosowany w jej leczeniu.

Meta-analiza 10 randomizowanych badań klinicznych wykonana przez Shirazinia i wsp. (2021) potwierdziła, że probiotykoterapia znacząco redukuje czas trwania płaczu u dzieci z kolką, pomaga zmniejszyć stan zapalny, który może być jedną z przyczyn wystąpienia dolegliwości. Również Skonieczna-Żydecka i wsp. ocenili wpływ terapii probiotycznej na czas trwania płaczu u noworodków z napadami kolki z zastosowaniem *Lactobacillus reuteri* DSM17938. Okazało się, że interwencja probiotyczna skróciła czas

trwania płaczu badanych niemowląt. Prawdopodobieństwo 50% skrócenia czasu trwania płaczu było prawie 2 razy większe w grupie interwencyjnej niż w grupie kontrolnej. Warto również wspomnieć, że na efekt ten nie miał wpływu sposób karmienia.

Probiotyki znacznie skróciły czas trwania płaczu, ale związek przyczynowy między modulującym wpływem probiotyków na mikrobiotę i układ odpornościowy nie został w pełni potwierdzony i wymaga dalszych analiz.

Celem kolejnej fazy badania klinicznego było określenie wpływu dziewięcioszczepowego synbiotyku i symetikonu na czas trwania płaczu oraz stężenie markera stanu zapalnego jelit jakim jest kalprotektyna u dzieci z kolką niemowlęcą w wieku 3-6 tygodni, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Wessela. (**Bernatek Małgorzata,** Piątek Jacek, Pszczola Marcin, Krauss Hanna, Antczak Janina, Maciukajć Paweł, Sommermeyer Henning. *„Nine-strain bacterial synbiotic improves crying and lowers fecal calprotectin in colicky babies : an open-label randomized study"* Microorganisms 2022, 10 (2) (430) ; [9 s.] DOI: 10.3390/microorganisms10020430, Impact Factor: 4.926, Punktacja MEiN: 40.000)

Niemowlęta bez kolki zostały przydzielone do grupy kontrolnej (n=20) w celu pomiaru poziomu kalprotektyny w dniu zapisania (dzień 1) i po czterech tygodniach (dzień 28). *Dzieci z kolką jelitową zostały w równym stopniu randomizowane i przydzielone albo do grupy leczonej symetikonem (n=50) albo do grupy leczonej synbiotykiem wieloszczepowym (*Każde opakowanie sztyftowe synbiotyku wieloszczepowego zawiera łącznie 10^9 jednostek tworzących kolonie (CFU) z równymi ilościami CFU następujących bakterii probiotycznych: *Lactobacillus acidophilus LA-14, Lacti-caseibacillus casei R0215; Lacticaseibacillus paracasei Lpc-37; Lactiplantibacillus plantarum Lp-115; Lacticaseibacillus rhamnosus GG, Ligilactobacillus salivarius Ls-33, Bifidobacterium lactis Bl-04, B. bifidum R0071, B. longum R0175* oraz 1,43 g prebiotyku - fruktooligosacharydów (FOS).)

Analiza regresji liniowej wykazała, że w grupie leczonej symetikonem czas trwania płaczu zmniejszał się o -5,74 min na dzień leczenia, natomiast leczenie synbiotykiem wieloszczepowym powodowało redukcję o -7,18 min na dzień. Różnica między grupami wynosiła -1,44 min/dzień, co uznano za różnicę wysoce istotną. W obu grupach pacjentów nie odnotowano żadnych działań niepożądanych stosowanych leków.

Stężenie kalprotektyny w kale u niemowląt bez kolki (grupa kontrolna) był podobny w 1 i w 28 dniu badania. U dzieci z kolką poziom kalprotektyny w 1 dniu był znacząco wyższy, zarówno w grupie otrzymującej symetikon, jak i w grupie otrzymującej synbiotyk wieloszczepowy, w porównaniu ze stężeniem u dzieci zdrowych. Nie zanotowano istotnej różnicy pomiędzy poziomem kalprotektyny w kale niemowląt otrzymujących symetikon w porównaniu do grupy otrzymującej synbiotyk. W 28 dniu badania poziom kalprotektyny w kale „w grupie symetikonu" był nieznacznie niższy w porównaniu z pierwszym dniem badania. Wyższy spadek poziomu kalprotektyny w kale w grupie niemowląt otrzymujących synbiotyk w 28 dniu badania był nadal znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej w tym samym czasie.

Uzyskane przez Habilitantkę wyniki wykazały, że synbiotyk wieloszczepowy może być rozważany jako opcja terapeutyczna mająca na celu skrócenie czasu trwania płaczu u dzieci z kolką, co może być związane z efektem przeciwzapalnym. Symetikon nie miał wpływu na stężenie kalprotektyny w kale badanych dzieci. Uzyskane przez Habilitantkę wyniki badań sugerują, że pomiar kalprotektyny w kale może być wykorzystany zarówno do wspomagania diagnostyki kolki niemowlęcej, jak i do monitorowania efektów leczenia. Ponieważ nawet po czterech tygodniach leczenia synbiotykiem wieloszczepowym poziom kalprotektyny w kale był nadal istotnie wyższy niż u dzieci bez kolki, w przyszłych badaniach należy rozważyć dłuższy czas podawania preparatów.

5. Sommermeyer Henning, **Bernatek Małgorzata,** Pszczoła Marcin, Krauss Hanna, Piątek Jacek. *"Supporting the diagnosis of infantile colic by a point of care measurement of fecal calprotectin"* **Frontiers in Pediatric 2022, 10 (978545) .**

Kolejna publikacja omawia możliwość wspomagania diagnostyki kolki niemowlęcej zastosowaniem badania stężenia kalprotektyny w próbkach stolca niemowląt za pomocą komercyjnie dostępnego testu PoC.

Analiza statystyczna wykazała, że średni poziom kalprotektyny w kale u niemowląt z kolką jest istotnie wyższy (46,7 µg/g; $p < 0,0001$) w porównaniu stężeniem u niemowląt bez kolki. Analizując wpływ rodzaju porodu (drogami natury versus cesarskie cięcie) wykazano, że średni poziom kalprotektyny kałowej u niemowląt urodzonych drogą cięcia cesarskiego był podwyższony zarówno u niemowląt bez objawów jak i tych z objawami kolki. Na podstawie uzyskanych przez Habilitantkę wyników badań wnioskuje ona, że należy rozważyć ocenę stężenia kalprotektyny w kale w celu wsparcia diagnostyki kolki niemowlęcej. poprzez zastosowania bardziej obiektywnego pomiaru klinicznego w

porównaniu do mało obiektywnych informacji od zestresowanych rodziców. W ostatnich latach w rutynowej praktyce lekarskiej coraz częściej wykorzystuje się oznaczanie stężenia kalprotektyny w kale jako wskaźnika stanu zapalnego jelit. Z uwagi na trudności w interpretacji stężenia kalprotektyny w różnych jednostkach chorobowych, w 2021 roku na łamach „Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition" opublikowano stanowisko European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) dotyczące zasad pobierania materiału, wskazań do oznaczania stężenia kalprotektyny u dzieci oraz interpretacji wyniku. (Koninckx C.R., Donat E., Benninga M.A. i wsp.: The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2021; 72 (4): 617–640). Nie ustalono dokładnych wartości granicznych stężenia kalprotektyny dla poszczególnych grup wiekowych. U wcześniaków i niemowląt do ukończenia 1. rż. stężenie kalprotektyny może być zwiększone bez znanej przyczyny stanu zapalnego. Do czasu ostatecznego ustalenia zakresu norm dla tej grupy wiekowej stężenie kalprotektyny należy interpretować szczególnie ostrożnie. Stężenie kalprotektyny w kale zmienia się z wiekiem, u noworodków i niemowląt do 6 mies. życia może być bardzo wysokie i prezentować wartości nawet 500 µg/g. Wiązać to należy z niedojrzałością przewodu pokarmowego, tworzeniem mikrobiomu i dojrzewaniem układu odpornościowego. U niemowląt stężenie kalprotektyny może być fałszywie zwiększone o 30% przez wchłanianie wody w pieluszce. Do czasu ostatecznego ustalenia zakresu normy dla tej grupy wiekowej wartości stężenia kalprotektyny należy interpretować ostrożnie. Nie mniej jednak im większe grupy badawcze tym wnioski wydawać się będą bardziej obiektywne

Podsumowując należy zwrócić uwagę na następujące aspekty:

W celu optymalizacji terapii kolki niemowlęcej niezbędny jest wybór właściwego preparatu probiotyku dostępnego na rynku. Istotne znaczenie w wyborze właściwego preparatu ma zarówno jego skład jakościowy jak i technologia wytwarzania. Technologia produkcji probiotyków ma znaczenie w przeżywalności zawartych w nich mikroorganizmów probiotycznych a to z kolei warunkuje najlepsze efekty kliniczne zastosowanego preparatu. Wykazano, że wieloszczepowe preparaty synbiotyków są skuteczne w terapii kolki niemowlęcej. Wątpliwy wydaje się wniosek co do zastosowania oznaczania stężenia kalprotektyny u niemowląt z kolką jelitową. Stężenie kalprotektyny należy interpretować szczególnie ostrożnie. Dalsze badania w tej grupiewiekowej być

może przyczynią się do zmiany rekomendacji. Zastosowanie symeticonu w kolce jelitowej poszerzy liczbę publikacji i pozwoli na przeprowadzenie metaanalizy. Na szczególną uwagę zasługują dwie pierwsze publikacje. Nowoczesne podejście do badań związanych a przeżywalnością probiotyków w ekstremalnych warunkach kształtującego się mikrobiota przewodu pokarmowego u niedojrzałych fizjologicznie i funkcjonalnie niemowląt jest ważnym przyczynkiem do nowoczesnego podejścia zastosowania probiotyków . Ograniczeniem badania była konieczność wykorzystania dzienniczków rodzicielskich do oceny zachowania niemowląt.

Wszystkie przedstawione publikacje ukazały się w recenzowanych czasopismach z listy *Journal Citation Reports*. W 3 przedstawionych publikacjach doktor Małgorzata Bernatek jest pierwszym autorem, a kolejnych dwóch, drugim. Wiodący udział dr n med Małgorzaty Bernatek w powstanie publikacji został potwierdzony w zamieszczonych oświadczeniach współautorów i polegał on na zaplanowaniu koncepcji badań, wykonaniu analiz uzyskanego materiału biologicznego, sformułowaniu wniosków, a także przygotowaniu prac do druku i odpowiedzi na recenzje. Ich łączna wartość współczynnika Impact factor wynosi 18,05 a suma punktów zgodnie z MEiN 420.

Ocena pozostałej aktywności naukowej Habilitantki

Dorobek naukowy doktor Małgorzaty Bernatek jest znaczący, wartościowy merytorycznie i wskazuje na dużą aktywność badawczą.

Habilitantka jest autorem/ współautorem 19 pełnych publikacji naukowych, w tym: 13 oryginalnych artykułów naukowych (6 - jako pierwszy autor), 1 prac przeglądowych (jako pierwszy autor), 2 monografii i współautorem 9 streszczeń z konferencji krajowych i międzynarodowych. Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała 3 prace oryginalne o łącznym IF 3.988 i punktacji MEiN 85, 2 monografie oraz 2 streszczenia zjazdowe na konferencjach międzynarodowych. Zagadnienia te były również tematem rozprawy doktorskiej opublikowanej w formie monografii „Ocena czynników regulujących homeostazę energetyczną i ich korelacje z wykładnikami gospodarki lipidowej u kobiet w okresie premenopauzalnym" i stanowiły podstawę uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Na dorobek naukowy składa się 19 publikacji, w 12 których Habilitantka jest wiodącym (pierwszym, drugim lub ostatnim autorem). Wartość IF publikacji po doktoracie wynosi

38.694 a punktacja MEiN 1465. Łączna punktacja IF (przed i po uzyskaniu stopnia doktora) wynosi 42.682, całkowita liczba cytowań wg Web of Science wynosi 82 a indeks Hirsha z bazy Web of Science 6.

Publikacje Habilitantki przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych dotyczyły badania korelacji pomiędzy stanem odżywienia a stężeniem leptyny, greliny i insuliny w osoczu osób szczupłych, otyłych i anorektycznych. Uzyskane wyniki badań pozwoliły stwierdzić, iż podstawowe stężenie greliny, leptyny i insuliny w osoczu zależne są od stanu odżywienia, a upośledzone wydzielanie oraz zmieniona wrażliwość tkanek docelowych na insulinę są bez wątpienia zaangażowane w patogenezę zaburzeń odżywiania. Wstępem do kolejnych publikacji była praca poglądowa dotycząca potencjalnego wpływu liposukcji na hormony tkanki tłuszczowej biorące udział w regulacji równowagi energetycznej człowieka. W kolejnych pracach badawczych zespołu, w którym pracowała Habilitantka oceniano zmiany metaboliczne po zabiegu liposukcji brzusznej u mężczyzn z nadwagą o podobnym stylu życia, bez zmian w aktywności fizycznej po zabiegu, bez chorób współtowarzyszących za wyjątkiem cukrzycy typu II. Wyniki tych badań pozwoliły stwierdzić, iż liposukcja jest metodą przynoszącą korzyści związane z poprawą insulinowrażliwości zarówno dla cukrzyków, jak i pacjentów bez cukrzycy. Nie wykazano zmian w surowiczych stężeniach adipokin oraz receptora dla leptyny. Niedobór estrogenów po menopauzie wywołuje szereg zmian, których konsekwencją jest pojawienie się kardiometabolicznych czynników ryzyka (otyłość brzuszna, dysfunkcja adipocytów, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i inne). Ze względu na rolę jaką leptyna i adiponektyna odgrywają w procesach metabolicznych, wydają się one być dobrymi wskaźnikami oceniającymi stan metaboliczny u kobiet w tym okresie życia. Tym bardziej, że ich stężenia zmieniają się wraz z rozpoczęciem okresu przekwitania. Stąd podstawowym celem kolejnych badań było wykazanie, związku pomiędzy nosicielstwem poszczególnych alleli genu ApoE, a stężeniem w surowicy hormonów wpływających na homeostazę energetyczną u kobiet po menopauzie. Uzyskane wyniki wykazały, iż leptyna i adiponektyna uczestniczą w wieloczynnikowym procesie przemian tłuszczów u kobiet po menopauzie, zaś obecność układu allelicznego ε4/ε4 predysponuje do dysregulacji wpływu leptyny i adiponektyny na metabolizm lipidów oraz do bardziej aterogennego profilu lipidowego u kobiet po menopauzie. Doniesienia te mają przydatność kliniczną szczególnie w aspekcie rozwoju farmakogenomiki dając podstawy do opracowania działań profilaktycznych oraz terapii spersonalizowanych, dobranych do uwarunkowań

genetycznych i epigenetycznych pacjenta.

Konsekwencją zainteresowań naukowych była rozprawa doktorska w postaci monografii pt. „Ocena czynników regulujących homeostazę energetyczną i ich korelacje z wykładnikami gospodarki lipidowej u kobiet w okresie pre-menopauzalnym". Habilitantka wykazała że w okresie premenopauzalnym występuje wzrost insulinooporności oraz stężenia hormonów współodpowiedzialnych za to zjawisko (leptyna, insulina, grelina), co pozwaliło wnioskować że zmiany w poziomie badanych hormonów w okresie premenopauzalnym prowadzić mogą do wystąpienia schorzeń takich jak zespół metaboliczny, otyłość, czy też cukrzyca w okresie menopauzalnym.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, dorobek Habilitantki został istotnie powiększony. Znakomita większość prac została opublikowana w czasopismach naukowych ujętych w bazie *Journal Citation Reports* .

Wartość dorobku naukowego dr Małgorzaty Bernatek przedstawionego do oceny jest wysoka; sumaryczny współczynnik oddziaływania - wartość IF publikacji po doktoracie wynosi 38.694 a punktacja MEiN - 1465. Całkowita liczba cytowań wg Web of Science wynosi 92 a indeks Hirsha 6. Należy podkreślić, że po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych kariera naukowa Habilitantki rozwijała się dynamicznie czego dowodem jest istotny wzrost ilości prac naukowych publikowanych w renomowanych czasopismach.

Reasumując: dorobek naukowy dr. Małgorzaty Bernatek mieści się w aktualnych trendach, jest znaczący i prezentuje wysoki poziom merytoryczny na co wskazują wskaźniki bibliometryczne. Oryginalne prace twórcze opublikowane zostały w uznanych i rozpoznawalnych czasopismach naukowych o międzynarodowym zasięgu. Potwierdza to twórczy i dynamiczny rozwój naukowy Habilitantki oraz znaczący wkład w rozwój nauk medycznych. Świadczy też o bardzo szerokiej wiedzy oraz umiejętności posługiwania się wieloma nowoczesnymi technikami badawczymi pozwalając na realizację ambitnych i interesujących badań. Na podkreślenie zasługuje niezwykle cenna umiejętność jaką jest podejmowanie owocnej współpracy naukowej z innymi zespołami badawczymi (Instytut Medycyny Wsi w Lublinie, Zakład Mikrobiologii WUM, Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, Zakład Fizjologii UM w Poznaniu). Co istotne, prezentowane badania mają nie tylko aspekt poznawczy ale

również aplikacyjny. Stwierdzam, że dr n med. Małgorzata Bernatek spełnia wymogi zawarte w ustawie z dn. 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm. Dz. U. z 2020 r. poz. 85).

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej.

Działalność dydaktyczna

Przez cały czas pracy zarówno w Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu jak i w Akademii Kaliskiej Habilitantka prowadzi zajęcia ze studentami na wszystkich kierunkach Wydziału Nauk o Zdrowiu. Bierze czynny udział w przygotowywaniu seminariów, ćwiczeń, konsultacji oraz sprawdzianów. Prowadzi i recenzuje zarówno prace licencjackie i magisterskie. Jest autorem materiałów dydaktycznych zawierających konspekty oraz materiały audiowizualne dotyczące fizjologii, patofizjologii oraz chorób wewnętrznych. Opracowane przez nią materiały dydaktyczne przyczyniły się do ujednolicenia i unowocześnienia treści dydaktycznych przekazywanych studentom. Celem podniesienia efektywności nauczania, jak i jakości rozwoju interdyscyplinarnego przyszłych absolwentów bierze udział w przygotowaniu nowych metod nauczania problemowego (PBL - problem based learning). PBL należy do metod nauczania coraz bardziej rozpowszechnianych na świecie. Zajęcia fizjologii metodą PBL opierają się na współpracy i wzajemnym zaangażowaniu studentów w rozwiązywanie problemów natury klinicznej w oparciu o mechanizmy fizjologiczne. Metody te wykorzystane zostaną w nowo utworzonym w Akademii Kaliskiej kierunku lekarskim. W ramach wprowadzania nowoczesnych technik nauczania - przygotowuje materiały do korzystania z platformy edukacyjnej OLAT

W ramach działalności organizacyjnej bierze aktywny udział w tworzeniu Kierunku Lekarskiego w ramach Akademii Kaliskiej. Jest członkiem towarzystw naukowych, takich jak : Polskie Towarzystwo Fizjologiczne i Polskie Towarzystw Medycyny Rodzinnej. Była członkiem 4 komitetów organizacyjnych Polsko-Niemieckiej Konferencji Naukowej, która cyklicznie odbywa się w Kołobrzegu pt „Zdrowie Rodziny w Polsce i w Niemczech". Od 2020 roku jest członkiem Rady Naukowej Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Akademii Kaliskiej im Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego.

W ramach działań popularyzujących naukę współpracowała z firmą Medical Solutions biorąc udział w cyklu wykładów popularyzujących naukę i profilaktykę zdrowotną.

Uczestniczy w spotkaniach z młodzieżą szkół średnich Kalisza promując naukę oraz Uniwersytet Kaliski

Wchodzi w skład komitetu redakcyjnego czasopisma „Żyj Naturalnie", w którym zajmuje się popularyzowaniem zagadnień naukowych związanych z probiotykami oraz promocją zdrowego trybu życia. W czasopiśmie tym rozpoczęła cykl publikacji dotyczących powyższych tematów. Ostatni artykuł: Małgorzata Bernatek – „Zdrowie tkwi w jelitach" - **Żyj Naturalnie**

Podsumowując: Pani dr Małgorzta Bernatek może pochwalić się dorobkiem dydaktycznym i organizacyjnym a także zaangażowaniem w działalność popularyzacyjną naukę.

Niewątpliwie dużym wkładem w rozwój nauki są również recenzje wykonane przez Habilitantkę w czasopismie „**Microorganism**", które posiada współczynnik **IF 4.926**

WNIOSEK KOŃCOWY

Szczegółowa analiza dorobku naukowego oraz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, działalność dydaktyczna, popularyzatorska i organizacyjna, pozwala stwierdzić, że dr n med. Małgorzata Bernatek jest dojrzałym i samodzielnym pracownikiem naukowym, a Jej praca wnosi istotne wartości do rozwoju nauk medycznych.

Wyżej wymienione osiągnięcia spełniają kryteria stawiane Kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust.l pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.). W związku z powyższym wnioskuję o kontynuowanie dalszych etapów postepowania habilitacyjnego dr n med. Małgorzata Bernatek.

Iwona Ignyś

lek. IWONA IGNYŚ
Specjalista Gastroenterolog
61-659 Poznań, ul. Za Cytadelą 22
tel. 603 92 88 72