



**Recenzja dorobku naukowego dr n. wet. HUBERTA ZIÓŁKOWSKIEGO
opracowana w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora
habilitowanego w dyscyplinie weterynaria**

Podstawą formalną przygotowania recenzji jest Uchwała z dnia 2 lipca 2026 roku Rady Naukowej Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. wet. Hubertowi Ziółkowskiemu w dziedzinie nauk weterynaryjnych, w dyscyplinie weterynaria.

Przedmiotem recenzji jest ocena osiągnięć naukowych w świetle wymagań określonych w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Przesłane dokumenty (w formie papierowej) spełniają wymogi formalne wynikające z w/w Ustawy i stanowią wystarczającą podstawę do przeprowadzenia oceny osiągnięć i aktywności naukowej Habilitanta.

1. Informacje ogólne o Habilitancie

Dr Hubert Ziółkowski jest absolwentem Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (UWM) w Olsztynie. Tytuł zawodowy lekarza weterynarii otrzymał w 2009 roku, a następnie rozpoczął studia doktoranckie na macierzystym wydziale. Stopień doktora nauk weterynaryjnych otrzymał w 2014 roku na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „*Wpływ pokarmu i jonów metali na wchłanianie z przewodu pokarmowego i farmakokinetykę oksytetracykliny u kurcząt brojlerów*”. Promotorem pracy doktorskiej był prof. dr hab. Jerzy Jaroszewski. Od 2014 roku do dziś dr Ziółkowski jest związany z Katedrą Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie, gdzie początkowo był zatrudniony na stanowisku asystenta, a następnie technologa (2013-2015) i adiunkta od 2015 roku. Pracy na macierzystym Wydziale towarzyszyło odbycie szeregu szkoleń i staży naukowych, w tym najistotniejszego, w The

Department of Veterinary Medicine, College of Natural Science & Mathematics,
University of Alaska Fairbanks, USA.

W okresie pracy zawodowej dr Hubert Ziótkowski prowadził badania naukowe, przede wszystkim rozwijając techniki analityczne do oznaczania substancji czynnych leków stosowanych w weterynarii oraz ich metabolitów, a także analizując ich parametry farmakokinetyczne u różnych gatunków zwierząt.

2. Ocena osiągnięć naukowych będących przedmiotem postępowania habilitacyjnego

2.1. Omówienie i ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego znaczny wkład w rozwój dyscypliny weterynaria

Habilitant jako osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742) wskazał cykl publikacji powiązanych tematycznie, który zatytułował **„Znaczenie transporterów wypływowych P-gp/BCRP oraz procesów pierwszego przejścia w farmakokinetyce tetracyklin: od nieselektywnej modulacji do oceny wpływu substancji pomocniczych”**. Na cykl ten składają się trzy prace oryginalne, opublikowane w latach 2023-2026 w recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, indeksowanych w bazie JCR:

1. **Ziótkowski H.** (2023). Bioavailability of tetracyclines is substantially increased by administration of cyclosporine A, a non-specific efflux-pump blocker. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*; 50:100493. DOI: 10.1016/j.dmpk.2023.100493
IF₂₀₂₃: 2,7; punktacja MNiSW: 70 pkt; cytowania wg WoS: 10 – na dzień 19.09.2026)
2. **Ziótkowski H.** (2026). P-gp/BCRP efflux and intestinal metabolism limit tigecycline exposure: effects of elacridar and voriconazole in mice. *Drug Metabolism and Disposition*; 54:100213. DOI: 10.1016/j.dmd.2025.100213
IF₂₀₂₆: 3,6; punktacja MNiSW: 100 pkt; cytowania wg WoS: 3 – stan na dzień 19.09.2026)



3. **Ziółkowski H**, Szteyn K, Jędrzkiewicz D, Rasiński B, Jaroszewski J. (2023). Tigecycline Absorption Improved by Selected Excipients. *Pharmaceuticals* (Basel);16(8):1111. DOI: 10.3390/ph16081111
IF₂₀₂₃: 4,3; punktacja MNiSW: 140 pkt.; cytowania wg WoS: 4 – stan na dzień 19.09.2026)

Jak wynika z powyższego, łączna liczba punktów prac wchodzących w skład cyklu publikacji (wg punktacji czasopism MNiSzW, zgodnie z rokiem publikacji) wynosi 310, a sumaryczny IF 10,6 (korekta o 0,4 względem danych z autoreferatu). Łącznie wyszczególnione prace cytowane były 17 razy (wg WoS); stan na 19.09.2026. Już na wstępie należy podkreślić, że publikacja wyników w tak prestiżowych czasopismach o globalnym zasięgu i silnej specjalizacji dowodzi jakości oraz docenia wysiłek włożony w prace badawcze, które doprowadziły do uzyskania wyników opisywanych w tych artykułach. Habilitant wybrał trzy wydawnictwa do publikacji manuskryptów, dbając za każdym razem o maksymalną zgodność tematyki artykułu ze specjalizacją czasopisma. W kategorii *Pharmaceutical Science* dwa z nich są zaliczane do Q2, a jedno do Q1 (*Drug Metabolism and Disposition*). Takie podejście dowodzi również, że opisywane wyniki zostały ocenione przez niezależne komitety naukowe, co zwiększa wiarygodność procesu recenzji wydawniczej.

Analizując całościowo dorobek dr Ziółkowskiego nie można oprzeć się wrażeniu, że wykazane osiągnięcie naukowe *de facto* ma źródło w obserwacjach z wcześniejszych doświadczeń, których wyniki wskazywały skrajnie zróżnicowane wartości biodostępności tetracyklin:

Ziółkowski H, Jasiecka-Mikołajczyk A, Madej-Śmiechowska H, Janiuk J, Zygmuntowicz A, Dąbrowski M. (2020). Comparative pharmacokinetics of chlortetracycline, tetracycline, minocycline and tigecycline in broiler chickens. *Poultry Science*. 99:4750–4757.

W opinii recenzenta wskazana publikacja mogłaby stanowić punkt wyjścia i składową ocenianego cyklu opublikowanych prac.

We wszystkich pracach Habilitant jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Warto podkreślić, że w dwóch pracach jest jedynym autorem, co jest bardzo rzadko spotykane w przypadku prac eksperymentalnych i dowodzi dużej samodzielności

naukowej dr Ziótkowskiego. Jak wynika z oświadczeń Habilitanta i współautorów publikacji, o których mowa, Jego wkład polegał na opracowaniu koncepcji badań, przeprowadzeniu większości eksperymentów, opracowaniu (w tym farmakokinetycznym i statystycznym) i interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptów oraz ich dalszej obsłudze. Ponadto Habilitant pozyskał środki na przeprowadzenie części badań.

W autoreferacie Habilitant sformułował 3 ogólne cele podjętych badań; efekty realizacji założonych celów zostały przedstawione w każdej z publikacji w odniesieniu do poszczególnych etapów oceny parametrów farmakokinetycznych tetracyklin. Publikacje, o których mowa, przeszły proces recenzji, dlatego też moją rolą nie jest ich ponowna ocena jako takich, lecz określenie, czy ich całokształt jest osiągnięciem naukowym spełniającym wymogi określone w 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742). Odnosząc się do samego autoreferatu, jego przygotowanie daje dodatkowy pogląd na dojrzałość naukową Habilitanta. W przypadku dr Ziótkowskiego opis dorobku naukowego dowodzi dojrzałości naukowej, skrupulatności oraz wiedzy eksperckiej w zakresie mechanizmów determinujących wchłanianie, ekspozycję ogólnoustrojową, dystrybucję tkankową oraz eliminację tetracyklin, ze szczególnym uwzględnieniem roli transporterów wyptywowych P-gp i BCRP, metabolizmu pierwszego przejścia oraz możliwości formulacyjnej modyfikacji bariery jelitowej.

W zakresie omówienia osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego, Habilitant przyjął konwencję polegającą na łącznym streszczeniu publikacji w układzie klasycznym dla prac eksperymentalnych, tj. przedstawiając wprowadzenie do badań, w tym wyodrębniając 3 cele i 6 zadań badawczych, materiały i metody, wyniki oraz ich omówienie wraz z wnioskami. Streszczenie prac zostało poprzedzone wprowadzeniem uzasadniającym podjętą tematykę oraz nakreślającym dostępną wiedzę na temat kinetyki i właściwości tetracyklin, a także potencjał ich wykorzystania u ludzi i zwierząt oraz związane z tym wyzwania. Tytuł osiągnięcia oddaje jego treść, a teoretyczne wprowadzenie naświetla zasadność prowadzonych badań. Należy zgodzić się z Habilitantem, że chcąc ocenić i porównać różnice pomiędzy poszczególnymi substancjami czynnymi z grupy tetracyklin, należy poznać mechanizmy procesów wchłaniania, metabolizmu i eliminacji tych leków z organizmu.



Zgłoszone osiągnięcie, a także cały autoreferat, są napisane w dobrym stylu, zarówno na poziomie merytorycznym, jak i językowym.

2. 2. Omówienie i ocena osiągnięcia w aspekcie szczegółowym

Tetracykliny należą do najczęściej stosowanych leków przeciwbakteryjnych zarówno w medycynie człowieka, jak i w medycynie weterynaryjnej. Pomimo podobieństwa strukturalnego poszczególne związki należące do tej grupy wykazują znaczne różnice pod względem właściwości farmakokinetycznych. Szczególnie duża zmienność dotyczy dostępności biologicznej po podaniu doustnym, która waha się od wartości marginalnych w przypadku tycyckliny do wysokiej lub niemal całkowitej absorpcji niektórych innych tetracyklin. Różnice te nie znajdują pełnego wyjaśnienia w klasycznym modelu zakładającym dominującą rolę właściwości fizykochemicznych cząsteczek oraz dyfuzji biernej przez błony biologiczne. Istotną przesłanką do podjęcia badań był zatem brak kompleksowego wyjaśnienia mechanizmów odpowiedzialnych za tak znaczną zmienność wchłaniania i dystrybucji tetracyklin. Dane dotyczące aktywnego usuwania tych antybiotyków z komórek bakteryjnych przez pompy wyptywowe oraz obecność homologicznych transporterów z rodziny ABC w komórkach ssaków uzasadniały postawienie hipotezy, że transportery P-gp i BCRP mogą regulować również losy tetracyklin w organizmie zwierzęcym. Szczególnie interesująca była możliwość ich udziału w ograniczaniu wchłaniania jelitowego, zwiększaniu eliminacji oraz utrudnianiu przenikania leków do kompartmentów chronionych, w tym do ośrodkowego układu nerwowego. Podjęcie tej tematyki miało również istotne uzasadnienie praktyczne. Niedostateczna ekspozycja organizmu na lek przeciwbakteryjny może prowadzić do nieskuteczności terapii i sprzyjać selekcji drobnoustrojów opornych. Z kolei niekontrolowane zwiększenie dostępności biologicznej w wyniku interakcji z innymi substancjami może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Poznanie mechanizmów transportowych i metabolicznych regulujących farmakokinetykę tetracyklin ma zatem znaczenie dla racjonalizacji dawkowania, przewidywania interakcji oraz opracowywania nowych postaci farmaceutycznych tych leków. Wykazane jako osiągnięcie na stopień doktora habilitowanego badania zostały zaplanowane jako logiczna, wieloetapowa analiza przechodząca od identyfikacji udziału aktywnych

procesów w farmakokinetyce tetracyklin, poprzez bardziej selektywne rozdzielenie znaczenia transportu wyptywowego i metabolizmu, aż do oceny możliwości praktycznego wykorzystania poznanych mechanizmów. W pierwszym etapie zastosowano cyklosporynę A jako nieselektywny inhibitor transporterów wyptywowych, metabolizmu i procesów eliminacyjnych. Dr Ziółkowski ocenił jej wpływ na farmakokinetykę sześciu tetracyklin: tygecykliny, oksytetracykliny, chlorotetracykliny, tetracykliny, minocykliny i doksycykliny. Zróznicowanie dróg podania inhibitora i antybiotyków umożliwiło funkcjonalne rozdzielenie procesów zachodzących na poziomie bariery jelitowej od procesów ogólnoustrojowych. W drugim etapie Habilitant skoncentrował się na tygecyklinie jako związku modelowym, charakteryzującym się bardzo niską dostępnością biologiczną po podaniu doustnym i ograniczoną dystrybucją do mózgu. W badaniach na dwóch wariantach genetycznych myszy wykorzystał elakridar jako selektywny inhibitor P-gp i BCRP oraz worykonazol jako inhibitor procesów metabolicznych. Pozwoliło to określić względne znaczenie transportu wyptywowego i metabolizmu dla osoczowej farmakokinetyki tygecykliny oraz jej dystrybucji do ośrodkowego układu nerwowego. Trzeci etap obejmował ocenę wpływu wybranych substancji pomocniczych na dostępność biologiczną tygecykliny. Zbadano substancje różniące się strukturą i właściwościami fizykochemicznymi, lecz potencjalnie wpływające na funkcjonowanie bariery jelitowej i transporterów wyptywowych, w tym pochodne β -cyklodekstryny, TPGS, deoksycholan sodu, trimetylochitozan oraz kaprylan sodu. Etap ten nadał badaniom wymiar aplikacyjny, wskazując na możliwość formułacyjnego modyfikowania wchłaniania tetracyklin.

Na podstawie przeprowadzonych prac eksperymentalnych, pomiarów analitycznych i analiz farmakokinetycznych dr Hubert Ziółkowski wykazał, że podanie cyklosporyny A prowadzi do powtarzalnego zwiększenia stężeń osoczowych, pola pod krzywą stężenie–czas, maksymalnego stężenia oraz bezwzględnej dostępności biologicznej wszystkich sześciu tetracyklin. Skala efektu zależy od badanego związku i jest największa w przypadku tetracyklin o najniższej wyjściowej dostępności biologicznej. Dla tygecykliny Habilitant odnotował około sześciokrotny, dla oksytetracykliny około czterokrotny, a dla chlorotetracykliny około trzykrotny wzrost ekspozycji; w przypadku tetracykliny,

minocykliny i doksycykliny wzrost był w przybliżeniu dwukrotny. Brak jednoznacznej zależności pomiędzy skalą tych zmian a lipofilnością poszczególnych związków przemawia przeciwko uznaniu dyfuzji biernej za jedyny lub dominujący mechanizm ich wchłaniania. Porównanie efektów doustnego i dożylnego podania cyklosporyny A wykazało, że w przypadku doustnego podawania tetracyklin istotniejsze zwiększenie ich ekspozycji następuje po doustnym zastosowaniu inhibitora. Wynik ten wskazuje, że głównym miejscem ograniczającym dostępność biologiczną badanych tetracyklin jest nabłonek jelitowy. Wpływ cyklosporyny A na klirens wątrobowy i nerkowy był wprawdzie mierzalny, szczególnie w przypadku tygecykliny, ale ma mniejsze znaczenie dla całkowitej ekspozycji po podaniu doustnym niż procesy zachodzące podczas wchłaniania. Zastosowanie elakridaru potwierdziło udział transporterów P-gp i BCRP w regulowaniu farmakokinetyki tygecykliny. Ich zahamowanie zwiększało ekspozycję osoczną tygecykliny zarówno po podaniu doustnym, jak i dootrzewnowym. Większa skala efektu po podaniu doustnym wskazuje, że transportery te ograniczają wchłanianie leku z przewodu pokarmowego, natomiast wzrost ekspozycji po podaniu dootrzewnowym świadczy również o ich udziale w dalszych etapach losów ustrojowych leku, prawdopodobnie w dystrybucji i eliminacji. Seletywne hamowanie P-gp i BCRP prowadzi ponadto do około dwukrotnego zwiększenia ekspozycji mózgowej tygecykliny oraz do zmiany czasowego profilu jej stężeń w mózgu. Efekt ten nie jest prostym następstwem zwiększenia dawki ani proporcjonalnego wzrostu stężeń osoczowych. Wyniki wskazują zatem, że transportery wyływowe mogą wpływać na relację między ekspozycją osoczną i mózgową tygecykliny. Jak słusznie podkreśla Habilitant, należy zauważyć, że oznaczenia w homogenatach tkankowych nie pozwalają na jednoznaczne rozdzielenie wpływu transportera na przenikanie przez barierę krew-mózg od jego wpływu na klirens mózgowy lub udział leku znajdującego się w przestrzeni naczyniowej. Z tego względu wnioski te mają charakter funkcjonalny, a nie bezpośrednio molekularny. Badania z zastosowaniem worykonazolu wykazały, że zahamowanie metabolizmu wpływało przede wszystkim na wczesną fazę profilu stężenie-czas tygecykliny, powodując umiarkowane zwiększenie jej stężeń. Efekt ten jednak nie prowadził do wyraźnych i trwałych zmian całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej. Brak dodatkowego

zwiększenia ekspozycji po jednoczesnym zastosowaniu worykonazolu i elakridaru wskazuje, że w badanym modelu metabolizm pełni rolę wtórną w porównaniu z transportem wyptywowym.

Wyniki ostatniego etapu prac dr Ziótkowskiego wskazują, że większość ocenianych substancji pomocniczych zwiększa dostępność biologiczną tygecykliny po podaniu doustnym. Najsilniejsze efekty, około dwu- lub trzykrotne, obserwowano po zastosowaniu hydroksypropylowanej β -cyklodekstryny i TPGS, natomiast deoksycholan sodu powodował około dwukrotny wzrost ekspozycji. Działanie dimetylowanej β -cyklodekstryny i trimetylochitozanu było słabsze, a kaprylan sodu nie wywołał istotnego efektu. Brak zasadniczych zmian parametrów eliminacji oraz późniejszych faz profilu farmakokinetycznego wskazuje, że działanie substancji pomocniczych ma głównie charakter miejscowy i polega na zwiększeniu frakcji dawki przekraczającej barierę jelitową.

Najważniejszym osiągnięciem poznawczym cyklu jest wykazanie, że farmakokinetyka tetracyklin nie może być wyjaśniana wyłącznie na podstawie ich właściwości fizykochemicznych ani dyfuzji biernej. Uzyskane przez dr Huberta Ziótkowskiego wyniki dostarczają wiarygodnych dowodów na istotny udział aktywnych procesów transportowych, w szczególności związanych z P-gp i BCRP, w regulacji dostępności biologicznej, ekspozycji ogólnoustrojowej, eliminacji oraz dystrybucji tkankowej tetracyklin. Obserwacje Habilitanta pozwalają zaproponować szerszy model farmakokinetyki tej grupy leków, w którym dyfuzja bierna współistnieje z aktywną kontrolą transportową na poziomie barier biologicznych. Istotną wartością tego osiągnięcia jest bardzo logiczne i hierarchiczne uporządkowanie badanych mechanizmów. Dr Ziótkowski wykazał, że w przypadku tygecykliny transport wyptywowy ma znaczenie dominujące, podczas gdy metabolizm pełni funkcję wtórną i modulującą. Uzyskane wyniki wskazują również, że mechanizmy transportowe działają nie tylko na poziomie nabłonka jelitowego, lecz mogą uczestniczyć także w regulacji eliminacji ogólnoustrojowej oraz dystrybucji do kompartmentów chronionych, takich jak np. ośrodkowy układ nerwowy. Powtarzalność kierunku obserwowanych efektów w dwóch modelach gatunkowych oraz



w różnych wariantach genetycznych myszy wzmacnia biologiczne znaczenie wyników, chociaż ich pełna ekstrapolacja na inne gatunki wymaga dalszych badań.

Warto podkreślić, że osiągnięcie ma także wymiar aplikacyjny. Habilitant wykazał bowiem, że procesy ograniczające wchłanianie tetracyklin mogą być modulowane nie tylko za pomocą farmakologicznych inhibitorów transporterów, lecz także poprzez odpowiedni dobór substancji pomocniczych. Otwiera to perspektywę opracowywania formułacji zwiększających dostępność biologiczną słabo wchłanianych tetracyklin, a potencjalnie także zmniejszających dawkę konieczną do uzyskania właściwej ekspozycji terapeutycznej. Jednocześnie wyniki zwracają uwagę na możliwość niezamierzonego zwiększenia stężeń dobrze wchłanianych tetracyklin pod wpływem składników formułacji lub jednocześnie stosowanych leków.

W szerszym kontekście farmakologii weterynaryjnej wyniki mogą przyczynić się do bardziej racjonalnego projektowania schematów dawkowania leków przeciwbakteryjnych, przewidywania interakcji lek-lek oraz lek-substancja pomocnicza, a także ograniczenia ryzyka uzyskiwania stężeń subterapeutycznych sprzyjających rozwojowi oporności. Jednocześnie uzyskane rezultaty wskazują, że dalsze badania powinny objąć bezpośrednią charakterystykę molekularną oddziaływań tetracyklin z poszczególnymi transporterami, ocenę ich ekspresji i aktywności w tkankach oraz weryfikację bezpieczeństwa długotrwałej lub formułacyjnej modulacji barier biologicznych.

2.3. Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego – podsumowanie

Podsumowując stwierdzam, że cykl prac przedstawiony jako osiągnięcie naukowe Habilitanta w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego, stanowi w pełni oryginalne i spójne tematycznie opracowanie, w którym kolejne etapy badań konsekwentnie prowadzą od rozpoznania aktywnej regulacji farmakokinetyki tetracyklin, poprzez wskazanie istotnej roli transporterów P-gp i BCRP, do wykazania możliwości celowej modulacji tych procesów. Osiągnięcie poszerza wiedzę na temat mechanizmów warunkujących losy tetracyklin w organizmie oraz wskazuje nowe kierunki optymalizacji ich stosowania i formułacji.

Przeprowadzenie badań oceniających parametry farmakokinetyczne substancji czynnych z grupy tetracyklin w różnych układach doświadczalnych dowodzi biegłości analitycznej kandydata do stopnia doktora habilitowanego. Bardzo rozbudowany i zaawansowany warsztat analityczny oraz umiejętność interpretacji wyników i ich wykorzystania do modelowania farmakokinetycznego czynią Habilitanta niekwestionowanym ekspertem w obszarze farmakologii tetracyklin.

Stwierdzam, że przedstawione mi do recenzji osiągnięcie naukowe dr Huberta Ziótkowskiego wnosi znaczący wkład w rozwój nauk weterynaryjnych w zakresie farmakologii i spełnia kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

2.4. Ocena aktywności naukowej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

2.4.1. Doskonaląc warsztat badawczy oraz włączając się w nurt badań nad szlakami transportowymi glukozy oraz ścieżkami sygnalizacji wewnątrzkomórkowej towarzyszącymi stanom zapalnym, dr Hubert Ziótkowski odbył 2,5-miesięczny staż naukowy w Department of Veterinary Medicine, College of Natural Science & Mathematics, University of Alaska Fairbanks. Pod opieką Dr Alireza Bidiei brał udział w doświadczeniach mających na celu określenie roli metabolizmu glukozy zależnego od transportera Glut1 w odpowiedzi zapalnej makrofagów, które należą do komórek o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym w obrębie wrodzonego układu odpornościowego oraz ocenę roli Glut1 w zjawiskach autofagii. Efektem stażu jest współautorstwo w jednej pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie Biomolecules (2023).

2.4.2. W celu doskonalenia warsztatu badawczego dr Ziótkowski odbył również krótki staż naukowy w Instytucie Farmakologii i Toksykologii Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Justus-Liebig-Universität Gießen. Podczas pobytu w niemieckiej placówce Habilitant rozszerzył kompetencje badawcze w zakresie nowoczesnych metod analizy transportu molekularnego leków w organizmie, co jest zbieżne z problematyką badań prowadzonych w macierzystej Katedrze, w szczególności w odniesieniu do farmakokinetyki i farmakodynamiki leków grupy tetracyklin. Pobyt w Justus-Liebig

Universität Gießen pozwolił dr Ziółkowskiemu poznać podstawowe metody hodowli komórkowych oraz techniki badawcze stosowane w analizie transportu przez błony biologiczne. Zdobyte umiejętności wykorzystał następnie do przeprowadzenia serii doświadczeń oceniających rolę transporterów błonowych oraz mechanizmów związanych z dystrybucją i metabolizmem leków, co zaowocowało publikacją wyników uzyskanych po powrocie w macierzystej jednostce, a także posłużyły opracowaniu jednej wspólnej publikacji w czasopiśmie *Journal of Veterinary Research* (2025).

Dodatkowo podczas stażu w Gießen Habilitant brał udział w analizach z wykorzystaniem opracowywanych metod ilościowego oznaczania wybranych substancji czynnych, takich jak fluralaner i sarolaner, a także makrocyklicznych laktonów; jednak ze względu na klauzulę poufności uzyskane dane nie zostały zaprezentowane.

3.1. Inne osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

W rozumieniu art. 219 Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce, jedną z przesłanek warunkujących nadanie stopnia doktora habilitowanego jest posiadanie osiągnięć naukowych, które stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny reprezentowanej przez Habilitanta.

W przypadku dr Huberta Ziółkowskiego osiągnięciami wykraczającymi poza zadeklarowany cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych są z pewnością:

3.1.1. Aktywność projektowa

Na podkreślenie zasługuje stosunkowo duża aktywność projektowa dr Huberta Ziółkowskiego. W latach 2017-2018 kierował projektem badawczym pt. *„Badania nad mechanizmami ograniczania dostępności biologicznej wybranych tetracyklin z przewodu pokarmowego”*. Projekt finansowany był ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu Miniatura 1, nr DEC- 2017/01/X/NZ7/00931. Następnie, w latach 2018-2019 kierował projektem badawczym pt. *„Wpływ p-glikoproteiny na dostępność biologiczną tigecykliny z przewodu pokarmowego”*. Projekt finansowany był ze środków Konsorcjum Naukowego KNOW (Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego) „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność” nr UMO-KNOW2018/UWM/ESR4/01/1.

Ponadto dotychczas Habilitant miał okazję uczestniczyć w kilku projektach jako wykonawca. Były to projekty zarówno o charakterze badań podstawowych (NCN), jak i aplikacyjnym (NCBiR). Warty podkreślenia jest, że czterokrotnie zaangażowanie w projekty NCBiR realizowane było na podstawie umowy zlecenia w ramach przeprowadzonego konkursu (specjalista ds. farmakokinetiki), co potwierdza uznanie Habilitanta jako specjalisty w zakresie farmakokinetiki.

Bogate doświadczenie projektowe niewątpliwie pozwoliło Habilitantowi rozwinąć umiejętności warsztatowe oraz wymieniać doświadczenia badawcze w zakresie technik analitycznych i modelowania farmakokinetycznego.

3.1.2. Aktywność publikacyjna

Dr Hubert Ziółkowski od początku kariery naukowej konsekwentnie rozwija warsztat badawczy z zakresu analityki i farmakokinetiki substancji czynnych leków weterynaryjnych, a także racjonalnej antybiotykoterapii drobiu. Dorobek publikacyjny Huberta Ziółkowskiego można uporządkować w trzy główne obszary: (i) farmakokinetykę i analitykę leków, (ii) immunologię i immunofarmakologię oraz (iii) badania nad funkcjonowaniem i patologią gałki ocznej. Zdecydowanie dominujący jest pierwszy z nich, obejmujący około 70% dorobku publikacyjnego.

(i) Farmakokinetyka i analityka leków

Wiodącym kierunkiem działalności Habilitanta jest ilościowa ocena losów leków w organizmie: ich wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji. Badania te są powiązane z opracowywaniem i walidacją metod chromatograficznych, przede wszystkim HPLC, UPLC oraz LC-MS/MS, służących do oznaczania leków i ich metabolitów w materiale biologicznym.

Nurt poświęcony ocenie wpływu pokarmu i jonów mineralnych na biodostępność leków przeciwbakteryjnych u drobiu

Jest to jeden z najbardziej spójnych i konsekwentnie rozwijanych nurtów badawczych. Dotyczy wpływu warunków żywienia oraz obecności jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} na wchłanianie leków z przewodu pokarmowego ptaków. Wyniki prac eksperymentalnych zostały przedstawione w czterech oryginalnych pracach.

Nurt poświęcony ocenie zmienności farmakokinetycznej tetracyklin i mechanizmom ich transportu

Nurt obejmuje porównawcze badania tetracyklin (chlorotetracykliny, tetracykliny, minocykliny i tygecykliny) prowadzone w maksymalnie ujednoliconych warunkach. Wyniki badań autor przedstawił w dwóch pracach oryginalnych z czego jedna stanowi kluczowy element dla głównego osiągnięcia naukowego zgłaszanego przez Habilitanta w postępowaniu na stopień doktora habilitowanego:

Ziótkowski H. i wsp. (2020). Comparative pharmacokinetics of chlortetracycline, tetracycline, minocycline and tigecycline in broiler chickens. *Poultry Science*, 99:4750–4757.

Nurt poświęcony ocenie farmakokinetyki innych leków przeciwbakteryjnych

Badania nad flumechiną u kurcząt brojlerów stanowiły rozwinięcie zainteresowań dotyczących wpływu żywienia i sposobu podawania leków i zostały opisane w jednej publikacji.

Nurt poświęcony farmakokinetyce leków podczas ciągłej terapii nerkozastępczej

Nurt ma charakter translacyjny i dotyczy pacjentów intensywnej terapii poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej (CRRT). Badania obejmowały: ocenę adsorpcji antybiotyków na różnych membranach filtracyjnych; porównanie wyników uzyskiwanych w układach z krystaloidami i pełną krwią; farmakokinetykę cyprofloksacyny podczas CRRT; opracowanie populacyjnego modelu farmakokinetycznego meropenemu; symulacje prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego. Wyniki badań prowadzonych w tym obszarze przedstawiono w pięciu pracach oryginalnych.

Nurt poświęcony farmakokinetyce leków przeciwpadaczkowych

Początkowy etap działalności naukowej dr Ziółkowskiego obejmował analizę farmakokinetyki i potencjalnego zastosowania leków przeciwpadaczkowych drugiej generacji u psów, zwłaszcza w padaczce odpornej na leczenie. Habilitant wraz z zespołem ocenił m.in. felbamat, gabapentynę, lewetyracetam, okskarbazepinę, topiramę i zonisamid, co zostało opisane w jednym artykule.

Nurt poświęcony metodologii analizy farmakokinetycznej i modelowaniu in silico

Nurt metodologiczny dotyczył sposobu interpretacji parametrów C_{max} i t_{max} w profilach stężenie–czas zawierających więcej niż jedno maksimum i zaowocował wydaniem jednej publikacji.

Nurt oceniający farmakokinetykę i analitykę leków przeciwpasożytniczych

Nurt ten obejmuje zagadnienia stosowania kilku substancji czynnych u różnych gatunków: alabendazolu u indyków, iwermektyny u koni, pochodnych izoksazoliny, dimetoatu i pyrantelu u szczurów. Łącznie wyniki przedstawiono w sześciu pracach oryginalnych.

Nurt badań przedklinicznych kandydatów na leki i nowych postaci farmaceutycznych

Badania te prowadzono we współpracy z przemysłem farmaceutycznym. Przedmiotem była ocena hepatotoksyczności nowego agonisty receptora GPR40/FFAR1 (CPL207280 – kandydata na lek przeciwcukrzycowy) oraz farmakokinetyki, farmakodynamiki i bezpieczeństwa esketaminy podawanej w formie suchego proszku inhalacyjnego. Wyniki prac przedstawiono w dwóch publikacjach.

Nurt oceny farmakokinetyki innych wybranych leków

Nurt ten obejmuje badania substancji o odmiennym zastosowaniu terapeutycznym, tj. simwastatyny u indyków, agomelatyny u psów oraz pranobeksenu inozyny u świń, które zaowocowały trzema oryginalnymi pracami.

(ii) Immunologia i immunofarmakologia

Drugi główny obszar badawczy dotyczy mechanizmów regulujących funkcjonowanie komórek układu odpornościowego, zwłaszcza limfocytów T i komórek NK. Badania opierały się przede wszystkim na doświadczeniach *in vitro*, cytometrii przepływowej oraz analizie produkcji cytokin. W nurcie tym habilitant poświęcił uwagę: charakterystyce limfocytów $Ty\delta WC1^+$ była; ocenie wpływu leków przeciwzapalnych na funkcje limfocytów; regulatorowej roli prostaglandyny E_2 w stosunku do limfocytów T i komórek NK; ocenie wpływu meloksykamu na odporność komórkową i humoralną była; określeniu roli limfocytów $T CD4^+CD8^+$ w patogenezie astmy alergicznej. Łącznie wyniki badań z nurtu poświęconego immunologii i immunofarmakologii opublikowane zostały w siedmiu pracach oryginalnych z udziałem Habilitanta.



(iii) Funkcjonowanie i zaburzenia gałki ocznej

Trzeci obszar obejmuje badania immunologiczne, fizjologiczne i patologiczne narządu wzroku. Łączy immunologię porównawczą, okulistykę weterynaryjną, histopatologię i chronobiologię. Badania dr Ziółkowskiego w tym obszarze dotyczyły: zasiedlania komórek oka przez limfocyty T; analizy zapalenia struktur oka w przebiegu zakaźnego zapalenia otrzewnej kotów; oceny dobowej i okołodobowej zmienności ciśnienia wewnątrzgałkowego; a także dysplazji siatkówki u psów i kotów. Łącznie wyniki obserwacji, w których uczestniczył Habilitant opublikowane zostały w sześciu pracach.

Podsumowując dorobek publikacyjny Habilitanta stwierdzam, że najbardziej rozwiniętym i samodzielnym nurtem działalności jest farmakokinetyka i analityka leków, zwłaszcza:

- badanie determinant biodostępności leków u drobiu;
- analiza interakcji lek–pokarm–jony mineralne;
- porównawcza farmakokinetyka tetracyklin;
- rozwój metod chromatograficznych;
- interpretacja wyników w kontekście skuteczności klinicznej i wskaźników PK/PD.

Pozostałe dwa obszary — immunofarmakologia oraz badania okulistyczne — mają w większym stopniu charakter zespołowy i interdyscyplinarny. Łączy je jednak z nurtem głównym konsekwentne wykorzystanie metod ilościowych, modeli eksperymentalnych oraz analizy mechanizmów biologicznych. Całość dorobku wskazuje na stopniowe przechodzenie od klasycznej, eksperymentalnej farmakokinetyki weterynaryjnej do badań mechanistycznych, translacyjnych i przedklinicznych.

Wyłączając prace stanowiące główne osiągnięcie habilitacyjne, dorobek dr Huberta Ziółkowskiego obejmuje 35 publikacji w czasopiśmie z listy JCR, o sumarycznym IF 78,804, a indeks Hirscha wg bazy Web of Science Core Collection wynosi 10 (11 wg bazy Scopus) (stan na 20.04.2026, wg danych przedstawionych w autoreferacie). Nie tylko wskaźniki liczbowe, ale także dobór wydawnictw, w których swój dorobek zaprezentował Habilitant, dowodzą jakości i rzetelności jego działań naukowych. Należy zaznaczyć, że aktywność publikacyjna Habilitanta po uzyskaniu stopnia doktora była znacząco większa niż w okresie przed jego uzyskaniem (odpowiednio 26 i 9 prac). Znacząco wzrósł również

odsetek prac, w których Habilitant pełnił rolę pierwszego autora, co dodatkowo podkreśla Jego zaangażowanie i rolę w powstawaniu poszczególnych manuskryptów.

3.1.3. Pozostała aktywność

Jako bardzo pozytywną należy ocenić aktywność Habilitanta w zakresie popularyzacji wyników badań na konferencjach naukowych (łącznie 48 doniesień, w tym 13 na wydarzeniach zagranicznych). Dodatkowo dr Ziółkowski siedmiokrotnie brał udział w pracach komitetów organizacyjnych i naukowych, przygotowując krajowe konferencje naukowe. Ponadto dr Huber Ziółkowski jest autorem licznych (kilkudziesięciu) recenzji w uznanych wydawnictwach.

Habilitant jest członkiem Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego (przewodniczący oddziału Warmińsko-Mazurskiego oraz członek zarządu głównego od 2025 roku), Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych., *Federation of European Toxicologists and European Societies of Toxicology* oraz *The International Society of Veterinary Ophthalmology*, co jest adekwatne do Jego zainteresowań i wskazuje na dużą aktywność zarówno w naukowym środowisku krajowym, jak i zagranicznym.

Na wyróżnienie zasługuje wysoka aktywność w obszarze współpracy z otoczeniem gospodarczym. Do tej pory Habilitant był wykonawcą, w tym wyłonionym w procedurze konkursowej, w sześciu projektach finansowanych przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz jest autorem dwóch ekspertyz dla przemysłu farmaceutycznego.

Zaangażowanie w pracę dydaktyczną oraz osiągnięcia naukowe Habilitanta były wielokrotnie doceniane nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

4. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując, przedstawiony do oceny dorobek naukowy dr Huberta Ziółkowskiego jest znaczący zarówno pod względem ilościowym (czego dowodzą wartości parametrów bibliometrycznych), jak i jakościowym (co znajduje odzwierciedlenie w tym, że wszystkie prace oryginalne zostały opublikowane w renomowanych czasopiśmie o światowym zasięgu). Osiągnięcia naukowe Habilitanta oceniam pozytywnie ze względu na ich dużą wartość poznawczą głównie w obszarze analityki farmakologicznej oraz farmakokinetyki



weterynaryjnej. Pragnę stwierdzić, że nawet wyłączając prace wchodzące w skład zgłaszanego osiągnięcia, Habilitant wniósł znaczący wkład w rozwój nauk weterynaryjnych. W mojej ocenie dr Huber Ziółkowski ma wiedzę ekspercką i jest autorytetem we wskazanym obszarze. Dorobek naukowy kandydata do stopnia doktora habilitowanego ujawnia stopniowy i progresywny rozwój naukowy Habilitanta. W mojej ocenie jest On już gotów, aby otrzymać stopień naukowy tożsamy z uzyskaniem samodzielności naukowej.

Na podstawie analizy całokształtu dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce wnoszę o dopuszczenie Habilitanta do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

Marta
Mendel

Elektronicznie
podpisany przez
Marta Mendel
Data: 2026.09.20
15:09:57 +02'00'

dr hab. Marta Mendel, prof. SGGW

Warszawa, 20.09.2026