



UNIwersytet Medyczny w Lublinie
KATEDRA FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

ul. Jaczewskiego 8b (Collegium Pathologicum), 20-090 Lublin

tel.: +48 81448 6450; faks: +48 81448 6451

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kocki

Lublin, dn. 28 kwietnia 2022 r.

Zgodnie z decyzją Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im.

Piastów Śląskich we Wrocławiu, uchwała nr 402/II/2022 z dnia 17.02.2022r. o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, przedkładam swoją opinię na temat osiągnięć naukowych oraz aktywności naukowej i przebiegu pracy zawodowej oraz dydaktycznej i organizacyjnej

dr n. med. Agnieszki Matuszewskiej.

Swoją opinię opieram na przedłożonych mi dokumentach:

1. Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora;
2. Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w języku polskim;
3. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne;
4. Wersje pełnotekstowe prac składających się na osiągnięcie naukowe;
5. Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie w publikacje wykazane jako osiągnięcia naukowe Habilitanta.
6. Analiza bibliometryczna dorobku kandydata;
7. Spis wniosków patentowych;
8. Zaświadczenie o pełnieniu funkcji opiekuna pracy magisterskiej i o pełnieniu funkcji promotora pomocniczego.

Dane biograficzne i działalność zawodowa Habilitanta.

Dr n. med. **Agnieszka Matuszewska** jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Tytuł zawodowy lekarza uzyskała w 2004 roku.

Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskała na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w 2009 roku na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Badanie stężenia wybranych markerów obrotu kostnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów”. Promotorem rozprawy był prof. dr hab. n. med. Jacek Szechiński.

Dr n. med. Agnieszka Matuszewska w 2011 roku uzyskała specjalizację w dziedzinie chorób wewnętrznych, a następnie w 2015 roku, tytuł specjalisty w dziedzinie reumatologii.

W latach 2005-2009 dr Agnieszka Matuszewska odbyła studia doktoranckie w Zakładzie Reumatologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Od 2010 roku do chwili obecnej, Kandydatka jest związana zawodowo z Katedrą i Zakładem Farmakologii, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, gdzie była zatrudniona jako asystent, a od 2013 roku pracuje na stanowisku adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego dr n. med. Agnieszki Matuszewskiej składającego się z cyklu prac pod wspólnym tytułem „*Badania wpływu leków na tkankę kostną i układ rozrodczy w kontekście ich potencjalnych działań niepożądanych*”.

Osiągnięcie naukowe pt. „Badania wpływu leków na tkankę kostną i układ rozrodczy w kontekście ich potencjalnych działań niepożądanych” zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl sześciu oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (Pharmacological Reports, Advances in Clinical and Experimental Medicine - 2 publikacje, Andrologia, International Journal of Molecular Sciences i Oxidative Medicine and Cellular Longevity) w latach 2016–2021.

Sumaryczny *Impact Factor* cyklu publikacji wynosi 21,069. Łączna wartość bibliometryczna cyklu publikacji według punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zgodnie z rokiem opublikowania to 415 punktów (z czego: 25 pkt. do 2018r. i 390 pkt. od 2019r.).

Habilitantka we wszystkich pracach składających się na osiągnięcie naukowe jest pierwszym autorem. Zgodnie z przekazanymi przez Kandydatkę jak i zespołu współautorów oświadczeniami wynika, że udział dr Agnieszki Matuszewskiej w powstawaniu prac polegał na kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w każdej z prac, współpracowaniu koncepcji i planu badań, współprowadzeniu badań, analizie i interpretacji otrzymanych wyników, przygotowaniu publikacji oraz uzyskaniu finansowania. Powyższe informacje wskazują, że Habilitantka pełniła wiodącą rolę w realizacji badań i przygotowaniu publikacji składających się na rozprawę habilitacyjną.

Głównym celem naukowym cyklu prac było poszerzenie wiedzy na temat właściwości leków stosowanych u dzieci pod kątem możliwych działań niepożądanych.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leków stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Są przyczyną schorzeń jatrogennych, większej chorobowości i śmiertelności wśród pacjentów. Badania statystyczne wskazują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków jest wyższe wśród dzieci w porównaniu z dorosłymi, z wyłączeniem osób w wieku podeszłym. Szacuje się, że u dzieci mogą odpowiadać nawet za 10% hospitalizacji. W związku z tym poznanie możliwych działań niepożądanych poszczególnych leków jest niezmiernie istotne dla bezpieczeństwa terapii i pozwala na ich monitorowanie i zapobieganie.

W przedstawionym do oceny osiągnięciu naukowym Habilitantka badała wpływ wybranych leków na tkankę kostną w okresie wzrostu organizmu. W badaniach wykorzystywała leki, które u dzieci mogły być stosowane długotrwale. Badania doświadczalne przeprowadziła na szczurach, samcach, które ze względu na późne zarastanie nasad kości długich, są często stosowanym modelem eksperymentalnym do oceny wpływu różnych substancji na układ kościotworzenia. Ponadto, ze względu na udział hormonów płciowych w regulacji metabolizmu kostnego oraz wrażliwość męskiego układu rozrodczego na ksenobiotyki,

Kandydatka oceniła wpływ leków na układ hormonalny, jądra, parametry nasienia u szczurów, a także na czynność wątroby i nerek, mających podstawowe znaczenie w metabolizmie i wydalaniu leków.

Habilitantka w badaniach eksperymentalnych zastosowała metody biochemiczne, które zostały wykorzystane do oznaczeń markerów metabolizmu kości, badania densytometryczne kości, absorpcjometrię o podwójnej energii, badania histologiczne i immunohistochemiczne, metodę cytometrii przepływowej i mikrotomografię komputerową.

W pierwszej publikacji (***Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats.***) Habilitantka analizowała wpływ długotrwałego (84 dni) podawania pantoprazolu na tkankę kostną. Uzyskane wyniki wskazują na zmniejszenie gęstości mineralnej kości w badaniu densytometrycznym i mniejszą grubość chrząstki wzrostowej w badaniu histopatologicznym kości udowej, a także spadek stężenie wapnia całkowitego i osteokalcyny. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że długotrwałe przyjmowanie pantoprazolu zaburza metabolizm kostny w okresie wzrostu co jest związane ze zwiększeniem pH żołądka oraz zmniejszeniem grubości płytki wzrostowej. Badania zostały opublikowane w *Pharmacological Reports* w 2016 roku (IF 2,587; MNiSW 25,00).

W drugiej publikacji (***Long-term administration of fenspiride has no negative impact on bone mineral density and bone turnover in young growing rats.***) dr Agnieszka Matuszewska zbadała wpływ 90-dniowego podawania fenspirydu na kości w okresie wzrostu u szczurów. Kandydatka podkreśliła, że w niniejszej publikacji, po raz pierwszy na świecie, przedstawiła badania wpływu fenspirydu na kości. W badaniach doświadczalnych Habilitantka zaobserwowała, że 3-miesięczne podawanie fenspirydu samcom szczurów nie miało negatywnego wpływu na badane parametry metabolizmu kostnego, co sugeruje, że stosowanie fenspirydu w leczeniu ostrych i przewlekłych infekcji dróg oddechowych oraz zapaleń ucha środkowego u dzieci i młodzieży nie wpływało niekorzystnie na tkankę kostną. Badania zostały opublikowane w *Adv.Clin.Exp.Med.* w 2019 roku (IF 1,727; MNiSW 40,00).

Kolejna z prac (***Effects of efavirenz and tenofovir on bone tissue in Wistar rats.***) została opublikowana w *Adv.Clin.Exp.Med.* w 2019 roku (IF 1,727; MNiSW 40,00). Kandydatka oceniła wpływ efawirenu i dizoproksylu tenofowiru,

podawanych przez 24 tygodnie na tkankę kostną u samców szczurów. Wyniki badań wskazują że długotrwałe stosowanie zarówno efawirenu jak i tenofowiru ma niekorzystny wpływ na kości rosnących szczurów. Efawirenz oraz tenofowir upośledzają właściwości biomechaniczne kości, co może być związane ze zwiększoną aktywnością osteoklastów i zmniejszonym tworzeniem tkanki kostnej.

W czwartej publikacji (***Long-term stiripentol administration, an anticonvulsant drug, only mildly impair sperm parameters in rats***). Habilitantka oceniła wpływ przewlekłego podawania stiripentolu na układ rozrodczy u szczurów samców. Wyniki badań nie wskazują na większe ryzyko występowania problemów z płodnością podczas stosowania stiripentolu, a wręcz większy odsetek plemników bez apoptozy i bez reorganizacji błony komórkowej nasienia sugeruje możliwe ochronne działanie leku i poprawę niektórych parametrów nasienia u szczurów. Badania zostały opublikowane w *Andrologia* w 2021 roku (IF 1,727; MNiSW 40,00).

Publikacja piąta (***Antiepileptic stiripentol may influence bones.***) tematycznie łączy się z wynikami zaprezentowanymi w poprzedniej publikacji i ocenia wpływ stiripentolu na tkankę kostną w okresie wzrostu. Według wiedzy Autorki jest to pierwsza publikacja w piśmiennictwie naukowym analizująca wpływ tego leku podawanego pojedynczo na kości. Na podstawie niniejszych badań Habilitantka zaobserwowała, że zastosowanie stiripentolu przyspieszyło przebudowę kostną w kościach piszczelowych, a obecność zaburzeń mikroarchitektury kości piszczelowych sugeruje możliwość niekorzystnego wpływu stiripentolu na tkankę kostną w okresie wzrostu. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność monitorowania w surowicy krwi stężeń witaminy D, jonów wapnia i fosforanów, a także funkcji nerek u pacjentów leczonych długotrwałe stiripentolem. Praca naukowa została opublikowane w *Int.J.Mol.Sci.* w 2021 roku (IF 5,923; MNiSW 140,00).

W szóstej publikacji (***Long-term administration of abacavir and etravirine impairs semen quality and alters redox system and bone metabolism in growing male Wistar rats.***) Kandydatka oceniła wpływ abakawiru i etrawiryny na układ kostny, układ rozrodczy, funkcję wątroby i nerek u szczurów samców. Habilitantka również wskazuje publikację jako pierwsze w świecie doniesienie dotyczące wpływu tych leków, podawanych pojedynczo, na mikroarchitekturę kości *in vivo*. Wyniki badań wskazują, że abakawir wywiera wpływ na proces tworzenia kości u rosnących szczurów poprzez zwiększenie liczby beleczek kostnych, większą gęstość połączeń między beleczkami kostnymi oraz mniejszą porowatość kości piszczelowej. Ponadto

stosowanie etrawiryiny może zaburzać metabolizm witaminy D. Abakawir i etrawiryina mogą także zaburzać stres oksydacyjny oraz zwiększać odsetek plemników z uszkodzoną chromatyną, co sugeruje obniżenie płodności u szczurów otrzymujących badane leki. Praca naukowa została opublikowana w *Oxidative Med.Cell.Longev.* w 2021 roku (IF 6,543; MNiSW 100,00).

Podsumowując, zbiór powyższych prac jest spójnym, nowatorskim opracowaniem właściwości leków stosowanych u dzieci pod kątem możliwych ich działań niepożądanych na procesy metabolizmu kości oraz dojrzewający układ rozrodczy. Stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi oryginalny i nowatorski wkład do współczesnej wiedzy oraz spełnia wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Opinia na temat całokształtu dorobku naukowego habilitanta

Ocena osiągnięć naukowych

Osiągnięcia naukowe Habilitantki przed uzyskaniem stopnia doktora są nieznaczące. Jest autorem 3 prac popularno-naukowych w czasopismach nie posiadających współczynnika IF. Ponadto dr Agnieszka Matuszewska prezentowała wyniki swoich badań na 2 konferencjach międzynarodowych i 4 zjazdach krajowych.

Dopiero po uzyskaniu stopnia doktora parametry osiągnięć naukowych wskazują na pełny rozwój naukowy Habilitantki. Kandydatka w tym okresie była współautorem 19 pełnotekstowych prac oryginalnych (w tym w 8 pracach jako pierwszy autor, a w 5 pracach jako drugi autor) znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* o łącznym współczynniku IF=56,509 oraz 1015 punktów MNiSW i MEiN).

Ponadto Kandydatka jest także współautorem 9 prac poglądowej o łącznym współczynniku IF=13,729; współautorem 4 opisów przypadków (22 pkt MNiSW); 1 publikacji pełnotekstowej w suplemencie czasopisma (6 pkt MNiSW); 5 rozdziałów w monografiach naukowych (19 pkt MNiSW) i 3 prac popularno-naukowych. Dr Agnieszka Matuszewska w okresie po uzyskaniu stopnia doktora prezentowała swój dorobek naukowy na 25 zjazdach międzynarodowych oraz 3 krajowych.

Habilitantka jest współautorką pracy naukowej, która zajęła pierwsze miejsce na konkursie Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę naukową

w latach 2015-2018.

Łączna punktacja: *Impact Factor* to **70,238**; punkty MNiSW i punkty MEiN: łącznie to **1357,00**.

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science: **108**;

Liczba cytowań publikacji bez autocytowań według bazy Web of Science: **97**;

Indeks Hirscha = **7**.

Znaczący dorobek naukowy dr Agnieszki Matuszewskiej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych charakteryzuje się spójnością tematyczną dotycząca wpływu różnych czynników, w tym leków, na tkankę kostną w kontekście osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamań kości. Kandydatka poszukiwała nowych substancji o działaniu hamującym osteoporozę, brała udział w badaniach dotyczących wpływu retinoidów (beksarotenu, tazarotenu), metotreksatu i ranitydyny na tkankę kostną; wpływu substancji pochodzenia naturalnego (kwasu loganowego i antocyjanów z owoców derenia właściwego) na tkankę kostną oraz powstawanie zmian miażdżycowych i parametry układu oksydo-redukcyjnego wątroby. Powyższe badania naukowe zaowocowały zgłoszeniem patentowego (nr zgłoszenia P.421363 z dn. 24.04.2017r), którego Kandydatka jest współautorem.

Praca naukowa Habilitantki dotyczyła także zagadnień z zakresu reumatologii i farmakologii z punktu widzenia lekarza-praktyka.

Dr Agnieszka Matuszewska zdobyła doświadczenie badawcze jako wykonawca w realizacji 8 projektów badawczych, w tym 2 projektów KBN/NCN i 6 projektów uczelnianych.

Habilitantka wykonała 6 recenzji prac naukowych dla czasopism o zasięgu międzynarodowym - *Diagnostics, Metabolites, Biomolecules, Materials, International Journal of Molecular Sciences*..

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego, popularyzatorskiego oraz informacje o współpracy krajowej i międzynarodowej

Dorobek dydaktyczny i popularyzujący naukę na obecnym etapie rozwoju naukowego Habilitantki oceniam na bardziej niż zadowolający. Dr Agnieszka Matuszewska prowadziła zajęcia kliniczne z przedmiotu choroby wewnętrzne-reumatologia oraz ćwiczenia z farmakologii i toksykologii dla studentów Wydziału Lekarskiego i Dentystycznego. Kandydatka współuczestniczyła w planowaniu i rozliczaniu zajęć dydaktycznych, ustalaniu harmonogramów zajęć dydaktycznych oraz przekazywaniu danych dotyczących przebiegu procesu dydaktycznego, a także w przygotowaniu sylabusów z przedmiotu farmakologia i toksykologia. Ponadto była zaangażowana w szkolenia przeddyplomowe dla studentów, oraz podyplomowe, w ramach kształcenia specjalizacyjnego w dziedzinie reumatologii. Habilitantka kwalifikacje dydaktyczne podwyższyła w ramach kursu certyfikującego Szkoły Tutorów Akademickich Collegium Wratislaviense w ramach eksperckiego szkolenia z tutoring. Dr Agnieszka Matuszewska była opiekunem 1 pracy magisterskiej, a także jest promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego wszczętego 28.03.2019r. w dyscyplinie „medycyna - farmakologia” Niestety nie ma aktualnej informacji, czy przewód doktorski został już zakończony.

Jest autorem i współautorem 6 artykułów w czasopismach popularyzujących wiedzę z zakresu farmakologii i reumatologii, a także współautorem 3 tematów popularyzujących wiedzę na temat zdrowego stylu życia przedstawionych w ramach Dolnośląskich Festiwali Nauki. Ponadto dr Agnieszka Matuszewska była członkiem komitetu naukowego konferencji „Reumatologia w codziennej praktyce lekarza specjalisty”, która odbyła się w 2016r.

Od roku 2013 roku, Kandydatka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF), a tym samym Europejskiego Związku Towarzystw Farmakologicznych EPHAR oraz Międzynarodowej Unii Farmakologii Podstawowej i Klinicznej IUPHAR. Obecnie pełni funkcję skarbnika Oddziału Wrocławskiego PTF.

Współpraca krajowa i międzynarodowa

Habilitantka była wykonawcą projektu realizowanego na podstawie umowy o konsorcjum naukowym pomiędzy Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu, Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu oraz Politechniką Wrocławską w ramach grantu NCN.

Dr Agnieszka Matuszewska współpracuje naukowo z Kliniką Zwierząt Gospodarskich Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu; z Katedrą Mechaniki, Inżynierii Materiałowej i Biomedycznej Wydziału Mechanicznego na Politechnice Wrocławskiej; z Katedrą Epizootiologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu; z Katedrą Technologii Owoców, Warzyw i Nutraceutyków Roślinnych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz z Uniwersytetem Rzeszowskim i Arboretum w Bolestraszcach. Pewien niedosyt w życiorysie naukowym Habilitantki budzi brak współpracy naukowej z ośrodkami zagranicznymi.

Podsumowując, przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe i dotychczasowy dorobek naukowy oraz dydaktyczny i organizacyjny spełniają formalne kryteria wymagane dla przewodów habilitacyjnych zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, uzasadniają nadanie Pani dr n. med. Agnieszce Matuszewskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Matuszewskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof dr hab. n. med. Tomasz Kocki

