



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

## **AUTOREFERAT HABILITACYJNY**

opis dorobku, osiągnięć oraz aktywności naukowej,  
dydaktycznej i organizacyjnej

**dr n. med. ANGELIKA CHACHAJ**

Klinika Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, kwiecień 2024 r.

## SPIS TREŚCI

1.	Imię i nazwisko .....	4
2.	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej .....	4
3.	Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	4
3.1.	Zatrudnienie akademickie.....	4
3.2.	Zatrudnienie kliniczne .....	5
4.	Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) .....	5
4.1.	Osiągnięcie naukowe, będące podstawą do wszczęcia przewodu habilitacyjnego .....	5
4.1.1.	Tytuł osiągnięcia naukowego .....	6
4.1.2.	Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.....	6
4.1.3.	Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego.....	8
4.1.4.	Potencjalne wykorzystanie wyników badań objętych cyklem habilitacyjnym .....	20
4.1.5.	Podsumowanie osiągnięcia naukowego .....	21
4.2.	Drugie osiągnięcie naukowe .....	21
4.3.	Piśmiennictwo cytowane podczas omówienia osiągnięć naukowych .....	25
4.4.	Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	28
4.4.1.	Analiza bibliometryczna dorobku naukowego .....	28
4.4.2.	Główne kierunki pozostałych badań naukowych.....	29
4.4.3.	Udział w projektach badawczych .....	39
5.	Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej .....	42
5.1.	Projekty realizowane w innej jednostce niż macierzysty Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu .....	42
5.1.1.	Badanie realizowane w ramach projektu „WROVASC – Zintegrowane Centrum Sercowo-Naczyniowe” w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. J. Gromkowskiego i Centrum Badawczo-Rozwojowym we Wrocławiu .....	42
5.1.2.	Projekty realizowane w 4. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką (4WSKzP) we Wrocławiu .....	43
5.2.	Projekty realizowane w ramach współpracy międzynarodowej.....	45
5.2.1.	Współpraca z dr Iloną Dudką z Uniwersytetu Umea w Szwecji .....	45
5.2.2.	Współpraca z prof. Andrzejem Mazurem z Uniwersytetu Clermont-Ferrant we Francji .	46
5.2.3.	Projekt międzynarodowy ERASMUS+ .....	46
5.3.	Projekty realizowane w ramach współpracy z innymi ośrodkami w Polsce .....	46
5.3.1.	Współpraca z prof. Ivaną Stanimirową z Wydziału Chemii na Uniwersytecie w Katowicach .....	46
5.3.2.	Współpraca z prof. Rafałem Matkowskim z Dolnośląskiego Centrum Onkologii (DCO) we Wrocławiu .....	47
5.3.3.	Współpraca z prof. Piotrem Młynarzem z Wydziału Chemicznego na Politechnice Wrocławskiej .....	47
5.3.4.	Współpraca z Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu .....	47

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę .....	48
6.1. Działalność dydaktyczna.....	48
6.1.1. Zajęcia dydaktyczne ze studentami .....	48
6.1.2. Rozdziały w podręcznikach .....	48
6.1.3. Promotor pomocniczy prac doktorskich .....	49
6.1.4. Promotor prac magisterskich.....	49
6.1.5. Kierownik specjalizacji lekarskich.....	50
6.1.6. Recenzje prac magisterskich i licencjackich .....	50
6.1.7. Opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Angiologii i Chorób Wewnętrznych .....	50
6.1.8. Opieka nad stażystami i praktykami studenckimi.....	50
6.1.9. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych .....	51
6.1.10. Wykładowca na kursach organizowanych przez CMKP .....	51
6.1.11. Wykładowca na posiedzeniach naukowo-szkoleniowych towarzystw naukowych.....	52
6.2. Działalność organizacyjna.....	52
6.2.1. Funkcja adiunkta dydaktycznego .....	52
6.2.2. Funkcje w Polskim Towarzystwie Angiologicznym (PTA).....	52
6.2.3. Członkostwo w Redakcji Czasopism .....	53
6.2.4. Komitety naukowe i organizacyjne konferencji naukowych.....	53
6.2.5. Organizowanie kursu limfologicznego .....	54
7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.....	54
7.1. Ukończone kursy i szkolenia.....	54
7.2. Wyjazdy zagraniczne .....	54
7.3. Złożone wnioski grantowe .....	54
7.4. Nagrody i wyróżnienia.....	55
7.5. Recenzje w czasopismach .....	55
7.6. Członkostwo w towarzystwach naukowych.....	55
7.7. Praktyka lekarska.....	56

## 1. Imię i nazwisko

Angelika Chachaj (nazwisko panieńskie: Pyszel)

## 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2003 r. - uzyskanie **tytułu lekarza** na kierunku lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dyplom nr 17049)

2004 r. - uzyskanie **prawa wykonywania zawodu lekarza**, wydane przez Dolnośląską Izbę Lekarską we Wrocławiu (nr 1702307)

2007 r. - uzyskanie **stopnia doktora nauk medycznych** na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**Tytuł rozprawy doktorskiej:** "Niesprawność, cierpienie psychiczne oraz jakość życia kobiet z obrzękiem limfatycznym po leczeniu raka piersi"

**Promotor w przewodzie doktorskim:** Dr hab. n. med. Andrzej Szuba

**Recenzenci:** Prof. dr hab. n. med. Janusz Kłoczko  
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Leszek

2015 r. - uzyskanie **tytułu specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych**, dyplom nr 0705/ 2015.1/68, wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2018 r. - uzyskanie **tytułu specjalisty w dziedzinie angiologii**, dyplom nr 0732/ 2018.1/3, wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

## 3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

### 3.1. Zatrudnienie akademickie

- |                   |  |
|-------------------|--|
| 2004-2007         | - <b>studia doktoranckie</b> w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;   |
| 03-10/2010        | - <b>stanowisko asystenta</b> w Zakładzie Farmakologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;   |
| 10/2010 - 10/2013 | - <b>stanowisko asystenta</b> w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej (od 2012 r. - Uniwersytetu Medycznego) im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; |
| 10/2013 - 02/2015 | - <b>stanowisko asystenta</b> w Katedrze Pielęgniarstwa Klinicznego na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;                                      |

- 2015-2019 - **stanowisko adiunkta dydaktycznego** w Zakładzie Angiologii na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;
- od 10/2019 - **stanowisko adiunkta dydaktycznego** w Klinice Angiologii, Diabetologii i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (od 01.10.2023 nastąpiła zmiana struktury i nazwy Kliniki na Klinikę Angiologii i Chorób Wewnętrznych).

### 3.2. Zatrudnienie kliniczne

- 2003-2004 - **staż podyplomowy** w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką we Wrocławiu;
- 2005-2014 - **specjalizacja w zakresie chorób wewnętrznych** w trybie rezydenckim w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 we Wrocławiu, a następnie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza - Radeckiego we Wrocławiu (przedłużenie specjalizacji ze względu na urlopy macierzyńskie i wychowawcze);
- 2014-2015 - **stanowisko lekarza - młodszego asystenta** w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką we Wrocławiu;
- 2015 -2019 - **stanowisko lekarza - starszego asystenta** w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką we Wrocławiu;
- od 10/2019 - **stanowisko lekarza - starszego asystenta** w Klinice Angiologii, Diabetologii i Nadciśnienia Tętniczego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza - Radeckiego we Wrocławiu (od 01.10.2023 nastąpiła zmiana struktury i nazwy Kliniki na Klinikę Angiologii i Chorób Wewnętrznych).

## 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

### 4.1. OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE, BĘDĄCE PODSTAWĄ DO WSZCZĘCIA PRZEWODU HABILITACYJNEGO

Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie sześciu artykułów naukowych, opublikowanych w czasopismach naukowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 (Kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej) ust. 2 pkt 2 lit. b.

Na cykl publikacji składa się pięć prac oryginalnych i jedna praca poglądowa, o łącznym współczynniku wpływu **impact factor (IF) wynoszącym 13,934** i sumarycznej liczbie punktów ministerialnych (**MEiN**) **wynoszącej 445 punktów**.

Wszystkie artykuły wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego powstały po uzyskaniu stopnia doktora i zostały opublikowane w latach 2018 – 2024. We wszystkich oryginalnych pracach przedstawionego cyklu jestem zarówno pierwszym, jak i korespondencyjnym autorem (\*). W pracy pogładowej jestem pierwszym autorem. Uzyskałam zgody i oświadczenia od wszystkich współautorów prac na stworzenie z nich rozprawy habilitacyjnej (załącznik nr 6).

#### 4.1.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

**„Związek układu limfatycznego z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego”**

#### 4.1.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

##### Prace oryginalne:

1. **Chachaj Angelika\***, Verny Marie-Anne, Drożdż Katarzyna, Paślowski Robert, Paśławska Urszula, Janiszewski Adrian, Wojakowska Anna, Karczewski Maciej, Gomułkiewicz Agnieszka, Fortunato Irmira, Piotrowska Aleksandra, Jabłońska Karolina, Chmielewska Magdalena, Podhorska-Okołów Marzenna, Dzięgieł Piotr, Janczak Dariusz, Mazur Andrzej, Szuba Andrzej: Effects of long-term high-fat diet and its reversal on lipids and lipoproteins composition in thoracic duct lymph in pigs, Medical Science Monitor, 2020, vol. 26, art.e917221 [8 s.], DOI:10.12659/MSM.917221  
**MEiN: 140 IF: 2,649**

Mój wkład w pracę nad artykułem polegał na udziale w tworzeniu koncepcji badania, na interpretacji wyników, analizie i wyborze piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, wykonaniu tabel oraz poprawy manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów.

2. **Chachaj Angelika\***, Matkowski Rafał, Gröbner Gerhard, Szuba Andrzej, Dudka Ilona: Metabolomics of interstitial fluid, plasma and urine in patients with arterial hypertension: new insights into the underlying mechanisms, Diagnostics, 2020, vol. 10, nr 11, art.936 [18 s.], DOI:10.3390/diagnostics10110936  
**MEiN: 70 IF: 3,706**

Mój wkład pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, analizie piśmiennictwa, napisaniu wniosku na działalność statutową na przeprowadzenie badania, pełnieniu nadzoru nad projektem, zebraniu danych klinicznych, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz poprawy manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów.

3. **Chachaj Angelika\***, Puła Bartosz, Chabowski Mariusz, Grzegorzówka Jędrzej, Szahidewicz-Krupska Ewa, Karczewski Maciej, Janczak Dariusz, Dzięgieł Piotr, Podhorska-Okołów Marzenna, Mazur Grzegorz, Gamian Andrzej, Szuba Andrzej: Role of the lymphatic system in the pathogenesis of hypertension in humans, Lymphatic Research and Biology, 2018, vol. 16, nr 2, s. 140-146, DOI:10.1089/lrb.2017.0051  
**MEiN: 25 IF: 1,493**

Mój wkład pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, analizie piśmiennictwa, po konsultacjach na wyborze metodyki badania, napisaniu wniosku o grant do Narodowego Centrum Nauki (NCN) i złożeniu go w edycji OPUS 2 (kierownik projektu)

z rezultatem jego otrzymania, na kierowaniu projektem, zebraniu danych klinicznych, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników badania, napisaniu manuskryptu, wykonaniu tabel oraz poprawy manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów.

4. **Chachaj Angelika\***, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorzówka Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Szuba Andrzej: Sodium accumulation in the skin is associated with higher density of skin lymphatic vessels in patients with arterial hypertension, *Advances in Medical Sciences*, 2023, vol. 68, nr 2, s. 276-289, DOI:10.1016/j.advms.2023.08.001

**MEiN: 100 IF: 2,7**

Badanie jest poszerzeniem badania nr 3 o większą ilość objętych badaniem pacjentów oraz o oznaczenie szeregu nowych parametrów, w tym molekularnych i histologicznych w skórze. Mój wkład pracy polegał więc na wszystkich aktywnościach opisanych przy artykule nr 3 oraz na wykonaniu rycin do publikacji.

5. **Chachaj Angelika\***, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorzówka Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Szuba Andrzej: Association of the skin lymphangiogenesis parameters with arterial hypertension status in patients: an observational study, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, DOI:10.17219/acem/184060. Epub ahead of print.

**MEiN: 70 IF: 2,1**

Artykuł jest kontynuacją artykułu nr 4. Praca została oparta o dane badawcze zebrane do artykułu nr 4. Mój wkład pracy w powstanie tego artykułu polegał na współopracowaniu koncepcji artykułu, analizie piśmiennictwa, interpretacji wyników badania, napisaniu manuskryptu, wykonaniu tabel i ryciny oraz poprawy manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów.

#### **Praca poglądowa:**

6. **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Skin lymphatic system in the pathogenesis of arterial hypertension - review and critique, *Lymphology*, 2020, vol. 53, nr 3, s. 99-108

**MEiN: 40 IF: 1,286**

Mój wkład pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, analizie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, wykonaniu ryciny i tabel oraz poprawy manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów.

#### 4.1.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego

##### 4.1.3.1. Wprowadzenie w tematykę osiągnięcia naukowego

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) co roku z powodu chorób sercowo-naczyniowych umiera blisko 18 milionów osób i jest to najczęstsza przyczyna umieralności ludzi na świecie<sup>1</sup>. Jednymi z licznych, znanych i modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego są hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze<sup>1</sup>. Wiedza na temat mechanizmów patofizjologicznych hipercholesterolemii i nadciśnienia tętniczego jest ciągle niepełna. Szczególnie mało wiadomo o mechanizmach łączących działanie układu sercowo-naczyniowego z układem limfatycznym, pomimo, że układ limfatyczny stanowi nieodłączną część układu krążenia.

Układ limfatyczny jest komplementarny w stosunku do układu krwionośnego i równocześnie stanowi część układu immunologicznego. Uszkodzenie układu limfatycznego na dowolnym poziomie skutkuje gromadzeniem się płynu śródtkankowego. Badania fizjologiczne wykazały, że w normalnych warunkach w większości tkanek organizmu jedynie układ limfatyczny jest odpowiedzialny za wchłanianie i transport zwrotny płynu tkankowego, przesączonego z układu krwionośnego na poziomie mikrokrażenia. Oszacowano, że naczynia chłonne wchłaniają z przestrzeni śródmiąższowej dziennie średnio 8-12 litrów płynu tkankowego oraz 50% białek osocza. Prawo Starlinga, które zakładało powrót płynu tkankowego przez część żylną mikrokrażenia, w dokładnych badaniach fizjologicznych nie zostało potwierdzone. Dowiedziono natomiast, że to naczynia limfatyczne w większości narządów w fizjologicznych warunkach zapewniają transport całego płynu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej z powrotem do krwioobiegu<sup>2</sup>.

Płyn, który zostaje przesączony z naczyń krwionośnych na poziomie mikrokrażenia jest odprowadzany z tkanek przez początkowe kapilary limfatyczne, a następnie jest aktywnie transportowany przez naczynia limfatyczne zbiorcze. Skład płynu wchłanianego z przestrzeni zewnątrzkomórkowej tkanek (płynu śródtkankowego) odpowiada składowi chłonki przedwężłowej i stanowi mieszaninę osocza, lipidów, produktów przemiany materii, komórek odpornościowych, ale również patogenów, w tym bakterii i wirusów, oraz zanieczyszczeń, jak kurz i pył<sup>3</sup>. Chłonka pochodząca z jelit zawiera dużą ilość chylomikronów<sup>2</sup>. Naczynia limfatyczne zbiorcze dostarczają chłonkę do węzłów chłonnych, w których odbywa się proces częściowego wchłaniania płynu tkankowego (około 4 litrów na dobę) oraz zachodzi prezentacja antygenów, które zostały przetransportowane wraz z chłonką z tkanek. Z tego względu, układ limfatyczny jest niezbędny zarówno dla zapewnienia prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej, jak i właściwej obrony immunologicznej. Z węzłów chłonnych chłonka jest transportowana naczyniami zbiorczymi limfatycznymi do dwóch największych naczyń limfatycznych: przewodu piersiowego oraz prawego



przewodu limfatycznego. Przewód piersiowy drenażuje dolną część ciała oraz lewą stronę górnej części klatki piersiowej, kończynę górną lewą i lewą stronę głowy i szyi. Zaczyna się zbiornikiem mleczu (ang. *cisterna chyli*), do którego uchodzą naczynia limfatyczne z jelit i wątroby. Prawy przewód limfatyczny drenażuje prawą część klatki piersiowej, obydwa płuca, kończynę górną prawą oraz prawą stronę głowy i szyi. Przewód piersiowy i prawy przewód limfatyczny przekazują chłonkę zawężłową do obydwu żył podobojczykowych w miejscach ich połączenia z żyłami szyjnymi (w tzw. kątach żylnych)<sup>4</sup>. Najbogatsza sieć naczyń limfatycznych jest obecna w tkankach, które mają bezpośredni kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, a więc w skórze, układzie oddechowym i układzie pokarmowym<sup>5</sup>.

Chociaż układ limfatyczny został po raz pierwszy opisany w XVII wieku i stanowi nieodłączną część układu krążenia, wiedza na jego temat jest ciągle niewielka w porównaniu do wiedzy o układzie krwionośnym<sup>5</sup>. Nasze rozumienie biologii układu limfatycznego nadal dobrze ilustruje samo słowo „limfatyczny”. Otóż, pochodzenie łacińskiego słowa „*lymphaticus*” oznacza „rozproszony i zdezorientowany” (ang. “*distracted and confused*”)<sup>5,6</sup>. Podczas gdy w ciągu ostatnich dziesięcioleci szeroko badano naczynia krwionośne, układowi limfatycznemu poświęcono niewiele uwagi, a mechanizmy molekularne regulujące funkcje i wzrost naczyń limfatycznych nadal pozostają w dużej mierze nieznanne.

Taki stan wiedzy w dużej mierze wynika z obiektywnych trudności badania układu limfatycznego. Naczynia limfatyczne obwodowe są bardzo drobne i delikatne. Nie sposób pobrać z nich chłonki, tak jak pobiera się krew żylną lub tętniczą. Nawet możliwość oceny histologicznej naczyń limfatycznych stała się możliwa dopiero w latach 90. ubiegłego wieku, po odkryciu specyficznych znaczników histologicznych śródbłonna limfatycznego<sup>5</sup>. Spośród badań obrazowych układu limfatycznego, za pomocą których można ocenić stan naczyń limfatycznych u pacjentów, w Polsce praktycznie istnieje możliwość wykonania limfoscyntygrafii. Inne, nowe, uznane metody obrazowania układu limfatycznego, takie jak limfografia z zielenią indocyjaninową oraz limfografia TK i MR<sup>5</sup>, które zapewniają klinicyście lepsze narzędzia do identyfikacji zaburzeń układu limfatycznego i dają możliwość lepszego zrozumienia leżącej u ich podstaw patologii, nadal są bardzo trudno dostępne dla pacjentów w większości krajów na świecie, w tym w Polsce.

W dotychczasowych, nielicznych badaniach na temat powiązania układu limfatycznego z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano, że układ limfatyczny odpowiada za tzw. „transport zwrotny cholesterolu” z tkanek do wątroby, co może mieć związek z procesem miażdżycowym<sup>7</sup> oraz na modelu zwierzęcym wykazano, że może mieć znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego<sup>8,9</sup>.

Dieta wysokotłuszczowa, bogata w węglowodany i uboga w błonnik, zwana „dietą zachodnią”, jest dobrze poznanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Taka dieta sprzyja

nagromadzeniu cholesterolu i aktywacji stanu zapalnego w ścianie naczyń, a są to kluczowe mechanizmy w procesie miażdżycowym. Przejście na zdrową dietę zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych<sup>10,11</sup>. Układ limfatyczny transportuje tłuszcze wchłonięte w jelicie, ale także cholesterol z tkanek. Ten ostatni proces, nazywany „odwrotnym transportem cholesterolu” (ang. reverse cholesterol transport, RCT) wydaje się wykazywać działanie ochronne w miażdżycy, ponieważ może zapobiegać gromadzeniu się cholesterolu i innych lipidów w ścianie tętnic<sup>7</sup>. Wykazano, że w chłonce znajdują się wszystkie klasy lipoprotein występujących we krwi, ale w mniejszych ilościach, zależnych odwrotnie proporcjonalnie do wielkości ich cząsteczek<sup>12,13</sup>.

Badania związku układu limfatycznego z nadciśnieniem tętniczym zostały zapoczątkowane badaniami Profesora Jensa Titze i jego zespołu. W badaniach tych, na modelu gryzoni (głównie na modelu szczurzym Dahl salt-sensitive (DSS)), wykazano, że tkanka śródmiażdżowa i układ limfatyczny skóry mogą odgrywać istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego<sup>8,9</sup>.

Badania na gryzoniach wykazały, że sód ( $\text{Na}^+$ ) gromadzi się w skórze w postaci nieaktywnej osmotycznie, związanej z glikozaminoglikanami (ang. glycosaminoglycans, GAGs)<sup>14-17</sup>. Zwiększona zawartość  $\text{Na}^+$  w skórze gryzoni powodowała większą syntezę GAGs w skórze<sup>8</sup>, ich zwiększoną polimeryzację i zwiększenie ilości siarki w ich cząsteczkach<sup>17-19</sup>. Wyższe stężenia  $\text{Na}^+$  w skórze gryzoni powodowały jednak stres osmotyczny i aktywację szlaku patofizjologicznego, który rozpoczynał się od nagromadzenia makrofagów w skórze i aktywacji czynnika jądrowego aktywowanych limfocytów T 5 (ang. nuclear factor of activated T cells 5, NFAT5)<sup>20</sup>. Następnie, aktywowane makrofagi uwalniały czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego C (ang. vascular endothelial growth factor C, VEGF-C), i w ten sposób następowała aktywacja procesu nowotworzenia naczyń limfatycznych (procesu limfangiogenezy) w skórze<sup>8</sup>. Na modelu zwierzęcym wykazano, że zablokowanie szlaku makrofagi – limfangiogeneza w skórze gryzoni karmionych dietą wysokosodową, na skutek interwencji genetycznych lub farmakologicznie, skutkowało wystąpieniem lub nasileniem sodowrażliwego nadciśnienia tętniczego<sup>9,21</sup>.

Można podejrzewać, że powyższy szlak regulacyjny, zaproponowany na eksperymentalnym modelu na gryzoniach, może działać ochronnie w nadciśnieniu tętniczym. VEGF-C, jako główny aktywator limfangiogenezy, jest także regulatorem aktywności pompy mięśniowej ściany naczyń limfatycznych<sup>22</sup> i znanym induktorem ekspresji endotelialnej syntazy tlenu azotu (ang. endothelial nitric oxide synthase, eNOS), związanej z rozszerzeniem naczyń krwionośnych i potencjalnie z obniżeniem ciśnienia krwi poprzez podwyższenie poziomu tlenu azotu (ang. nitric oxide, NO)<sup>8,19,23</sup>. Główną funkcją naczyń limfatycznych jest regulacja homeostazy wodnej śródmiażdżowej i zapobieganie obrzękowi tkanek<sup>24</sup>. Stąd, zwiększona liczba naczyń limfatycznych skóry w nadciśnieniu tętniczym na skutek wysokiego stężenia  $\text{Na}^+$  w skórze być może umożliwia

skuteczniejsze usuwanie Na<sup>+</sup> i wody z tkanki śródmiąższowej skóry<sup>8,9,21,25,26</sup>. Wykazano, że nowo utworzone naczynia limfatyczne u szczurów karmionych dietą bogatosodową były funkcjonalne<sup>26,27</sup>.

Należy jednak zaznaczyć, że dokładne znaczenie układu limfatycznego w patofizjologii nadciśnienia tętniczego oraz regulacja mechanizmów szlaku NFAT5-VEGF-C – limfangiogeneza w skórze są nadal na etapie hipotez. Ponadto, do czasu opublikowania badań z moim udziałem, badania na temat związku pomiędzy układem limfatycznym a nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono całościowo jedynie na modelu zwierzęcym.

#### 4.1.3.2. Uzasadnienie wyboru wiodącego nurtu badań naukowych

Od wielu lat moim głównym obszarem naukowo-badawczym są zagadnienia związane z układem limfatycznym. Już na początku mojej drogi naukowej spotkałam prof. Andrzeja Szubę, który zainspirował mnie do poświęcenia mojej naukowej i klinicznej pracy układowi limfatycznemu. Specjalizacja lekarska, którą wybrałam - angiologia, sprawiła, że w sposób naturalny moje zainteresowania naukowe układem limfatycznym skupiły się na jego powiązaniach patofizjologicznych z układem krążenia, zwłaszcza na związkach z nadciśnieniem tętniczym i metabolizmem lipidów, oraz na patofizjologii szeroko pojętego obrzęku kończyn.

Badania naukowe nad układem limfatycznym nadal można określić jako „niszowe”. Następstwem tego jest fakt, że dwa najlepsze branżowe czasopisma limfologiczne na świecie, tj. „Lymphatic Research in Biology” oraz „Lymphology” mają 5-letni wskaźnik wpływu IF odpowiednio 1,648 i 0,892, a punktów ministerialnych MEiN z 2023 roku odpowiednio 70 i 40.

Biorąc jednak pod uwagę zwiększenie zainteresowania naczyniami limfatycznymi w ostatnich latach, co jest widoczne w wyraźnym wzroście ilości publikowanych prac na temat układu chłonnego, można prognozować, że w kolejnych latach stanie się jasne, że patofizjologia wielu chorób jest ściśle związana z układem limfatycznym. Można sądzić, że opublikowane dotychczas, pojedyncze doniesienia o roli układu limfatycznego w patogenezie między innymi otyłości, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń wchłaniania, chorób autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych, są zapowiedzią powszechnej zmiany w postrzeganiu układu limfatycznego i patofizjologii wielu chorób. Bardzo się cieszę, że mogę w tej zmianie aktywnie uczestniczyć.

#### 4.1.3.3. Cele postawione w artykułach wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

Głównym celem prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego było wykazanie udziału układu limfatycznego w patofizjologii metabolizmu lipidów i nadciśnienia tętniczego, będących głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

### **Cele szczegółowe:**

1. Określenie wpływu długotrwałej diety wysokotłuszczowej na zmiany w składzie chłonki zawęzłowej, pobranej z przewodu piersiowego u świń (artykuł nr 1);
2. Określenie różnic metabolomicznych pomiędzy chłonką przedwężłową u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentów bez nadciśnienia tętniczego (artykuł nr 2);
3. Ocena stężeń/aktywności oraz wzajemnych relacji pomiędzy głównymi parametrami szlaku NFAT5 – makrofagi - VEGF-C - limfangiogeneza w skórze u człowieka, jako mechanizmu biorącego udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego (artykuły nr 3 i 4);
4. Zastosowanie metody statystycznej wielowymiarowej analizy dyskryminacyjnej, celem oceny czy grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym różni się od grupy kontrolnej zestawem parametrów związanych z procesem limfangiogenezy w skórze (artykuł nr 5).
5. Podsumowanie wiedzy na temat udziału układu limfatycznego w patofizjologii nadciśnienia tętniczego (artykuł poglądowy nr 6).

4.1.3.4. Omówienie prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego w odniesieniu do założonych celów.

#### **Ad. 1.**

**Określenie wpływu długotrwałej diety wysokotłuszczowej na zmiany w składzie chłonki zawęzłowej, pobranej z przewodu piersiowego u świń (na podstawie artykułu nr 1).**

Artykuł nr 1 cyklu habilitacyjnego stanowi badanie, będące częścią większego projektu pt.: „WROVASC – Zintegrowane Centrum Sercowo-Naczyniowe”, finansowanego ze środków Regionalnego Europejskiego Funduszu Rozwoju w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007-2013 i realizowanego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. J. Gromkowskiego i w Centrum Badawczo-Rozwojowym we Wrocławiu.

Badanie opisane w artykule nr 1 cyklu habilitacyjnego zostało przeprowadzone celem oceny wpływu długotrwałej diety wysokotłuszczowej na skład lipidów i lipoprotein chłonki pobranej z przewodu piersiowego świń. Wyniki badania uzupełniały wcześniej opublikowaną pracę, w której oceniono parametry zoometryczne, sercowo-naczyniowe i metaboliczne u świń w odpowiedzi na długotrwałe karmienie dietą wysokotłuszczową<sup>28</sup>. W badaniach wykorzystano model świński, ponieważ u świń, podobnie jak u ludzi, dieta wysokotłuszczowa prowadzi do cech zespołu metabolicznego. Ponadto, istnieje wiele podobieństw pomiędzy właściwościami chemicznymi i fizycznymi lipoprotein u świń i ludzi<sup>29</sup>.

Badaniem objęto 24 samice świń, podzielone na 3 grupy doświadczalne, żywione różnymi dietami przez 12 miesięcy, tzn.: a) grupę kontrolną (C, ang. control), karmioną standardową,

zbilansowaną dietą; (b) grupę karmioną niezbilansowaną dietą wysokotłuszczową (grupa HFD, ang. high fat diet) i (c) grupę stosującą dietę odwracalną (grupa RD, ang. reverse diet), karmioną niezbilansowaną dietą wysokotłuszczową przez 9 miesięcy, a następnie standardową, zbilansowaną dietą przez 3 miesiące.

Po 12 miesiącach wszystkie zwierzęta uśpiono poprzez dożylny wstrzyknięcie pentobarbitalu, po 24-godzinnym poście. Próbkę krwi żyłnej obwodowej oraz próbki chłonki z przewodu piersiowego pobrano metodą bezpośredniego nakłucia. W pobranych próbkach krwi oznaczono lipidogram, tzn. oceniono ilościowo cholesterol całkowity, LDL, HDL i trójglicerydy. W chłonce pobranej z przewodu piersiowego wykonano analizę lipidów i lipoprotein, tzn. oznaczono chylomikrony, LDL, HDL, trójglicerydy, cholesterol całkowity, fosfolipidy i białko. Oznaczenia składu lipoprotein zostały wykonane w Laboratorium na Uniwersytecie Clermont we Francji, w ramach współpracy z prof. Andrzejem Mazurem.

W badaniu wykazano, że długotrwała dieta wysokotłuszczowa nie wpłynęła w sposób istotny na lipidogram we krwi. Różnice pomiędzy grupą HFD i kontrolną były natomiast istotne statystycznie w składzie chłonki. Dieta wysokotłuszczowa spowodowała zwiększenie ilości białka oraz zmianę struktury cząsteczek HDL i chylomikronów w chłonce z przewodu piersiowego. Rodzaj zmian w składzie cząsteczki HDL wskazywał, że dieta wysokotłuszczowa nasila odwrotny transport cholesterolu. Zmiany w strukturze chylomikronów świadczyły z kolei o przystosowaniu do intensywniejszego transportu tłuszczu pokarmowego z jelit do wątroby pod wpływem diety wysokotłuszczowej. Powrót do standardowej, zbilansowanej diety miał efekt odwrotny.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że układ limfatyczny jest istotnym elementem gospodarki lipidowej organizmu. Zmiany w diecie powodują istotne zmiany składu lipidów i lipoprotein w chłonce z przewodu piersiowego.

## **Ad 2.**

**Określenie różnic metabolomicznych pomiędzy chłonką przedwężłową u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentów bez nadciśnienia tętniczego (na podstawie artykułu nr 2)**

Metabolomika to stosunkowo nowa, obiecująca dziedzina nauki, polegająca na analizie metabolomu, a więc profilowaniu jakościowym i ilościowym metabolitów o niskiej masie cząsteczkowej. Metabolity są uważane za półprodukty i produkty końcowe, powstałe w wyniku procesów metabolicznych, ekspresji genów i interakcji środowiskowych<sup>30</sup>. Metabolom to unikalny „odcisk palców”, odzwierciedlający stan metaboliczny pacjenta, w tym odpowiedź organizmu na chorobę i terapię<sup>31,32</sup>. Zastosowanie metabolomiki w medycynie może mieć szerokie zastosowanie w przyszłości. Po pierwsze, może zapewnić identyfikację nowych, kluczowych procesów

patofizjologicznych, ważnych dla danej jednostki chorobowej<sup>33</sup>. Ponadto, identyfikacja konkretnych metabolitów jako biomarkerów, dałaby możliwość wczesnej diagnostyki, precyzyjnego określenia stadium choroby i skuteczności leczenia danego schorzenia na podstawie badania określonego płynu tkankowego<sup>34-36</sup>. Co więcej, wykazano, że terapeutyczne zastosowanie zmienionych metabolitów może wpływać na fenotyp<sup>37-41</sup>, a zatem profilowanie metabolomiczne poszczególnych pacjentów może w przyszłości zostać wykorzystane do zaprojektowania spersonalizowanego leczenia.

Badanie opisane w artykule nr 2 cyklu habilitacyjnego zostało zaprojektowane w oparciu o badania, głównie na modelu zwierzęcym, wykazujące związek układu limfatycznego z patofizjologią nadciśnienia tętniczego.

Badanie jest pierwszym opublikowanym artykułem, w którym oceniono metabolomikę chłonki w nadciśnieniu tętniczym. Dotychczasowe badania metabolomiczne w nadciśnieniu tętniczym opierały się na łatwych do uzyskania próbkach krwi i moczu<sup>11,42</sup>. Jednak, metabolomika chłonki, w odróżnieniu od metabolomiki krwi i moczu, może odzwierciedlać zmiany zachodzące w nadciśnieniu tętniczym na poziomie tkankowym.

Z uwagi na to, że ze względów etycznych nie jest łatwo pobrać ludzką chłonekę przedwężłową, do badania włączono pacjentów onkologicznych, po usunięciu pachowych węzłów chłonnych (ang. axillary lymph node dissection, ALND). Badanie zostało przeprowadzone we współpracy z prof. Rafałem Matkowskim, kierownikiem m.in. Breast Unit w Dolnośląskim Centrum Onkologii (DCO) we Wrocławiu, w którym rekrutowano do badania pacjentów. Próbkę płynu tkankowego pobierano poprzez dreny umieszczone w okolicy pachowej po zabiegu ALND. Próbkę do badania pobierano 3-4 dni po zabiegu operacyjnym, w celu uzyskania klarownego płynu śródmiąższowego, bez domieszki krwi. Płyn śródmiąższowy ma taki sam skład jak chłoneka przedwężłowa, ponieważ modyfikacja składu chłonki następuje dopiero w węzłach chłonnych<sup>3</sup>. W naszym badaniu oceniliśmy nie tylko próbki chłonki, ale także próbki osocza i moczu od pacjentów onkologicznych z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia (stanowiących grupę kontrolną). Jednoczesne profilowanie metabolomiczne trzech biofluidów (krew, chłoneka i mocz) przeprowadzono przy użyciu wysokorozdzielczej spektroskopii protonowego jądrowego rezonansu magnetycznego (<sup>1</sup>H NMR). Jest to uznana technika analizy metabolitów biofluidów<sup>43</sup>. Wykonanie oznaczeń metabolomicznych powierzono dr Ilonie Dudce z Wydziału Chemii na Uniwersytecie Umea w Szwecji. Analiza danych metabolomicznych uzyskanych za pomocą NMR pozwoliła na identyfikację szlaków patofizjologicznych w nadciśnieniu tętniczym.

W badaniu wykazano, że płyn śródmiąższowy, którego nie badano wcześniej w badaniach w nadciśnieniu tętniczym, pozwolił na zidentyfikowanie zaburzeń metabolizmu lipidów, tzn. zmniejszonego stężenia kwasów tłuszczowych i treoniny, co może wskazywać na zmniejszenie transportu zwrotnego cholesterolu w nadciśnieniu tętniczym, związanego ze zwiększonym ryzykiem

miażdżycy. Takie nieprawidłowości nie były widoczne w osoczu lub moczu. Wpływ stresu oksydacyjnego/zapalenia i zmian w metabolizmie monoaminokwasów był widoczny w próbkach osocza, ale był znacznie bardziej wyraźny w profilach metabolomicznych pochodzących z chłonki.

Podsumowując, nasze badanie jest pierwszym, które wykazało, że profil metabolomiczny płynów ustrojowych (chłonki, krwi i moczu) odróżnia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia, a największe różnice występują w metabolomie chłonki. Badanie wykazało również, że chłonka i osocze wykazują zarówno wspólne, jak i odrębne wzorce metabolomiczne w nadciśnieniu tętniczym. Metabolity zidentyfikowane w badaniu są nie tylko potencjalnymi cennymi biomarkerami nadciśnienia tętniczego, ale także dostarczają informacji molekularnych na temat podstawowych mechanizmów biochemicznych w tym schorzeniu.

### **Ad.3**

#### **Ocena stężeń/aktywności oraz wzajemnych relacji pomiędzy głównymi parametrami szlaku NFAT5 – makrofagi - VEGF-C - limfangiogeneza w skórze u człowieka, jako mechanizmu biorącego udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego (na podstawie artykułów nr 3 i 4)**

Celem badań opisanych w artykule nr 3 i 4 cyklu było wykazanie, że opisany na modelu gryzoni szlak patofizjologiczny NFAT5 – VEGF-C – limfangiogeneza w skórze występuje również u ludzi. Co istotne, nasze badania są pierwszymi, w których wszystkie składowe szlaku patofizjologicznego wykazanego na modelu gryzoni oceniliśmy u ludzi.

Z uwagi na ilość zaplanowanych do oceny parametrów biochemicznych, histologicznych i molekularnych, w projekcie wzięło udział kilka osobnych zespołów naukowców, co poskutkowało znaczącą liczbą współautorów artykułów.

Do badania włączono pacjentów poddawanych operacjom jamy brzusznej w Klinice Chirurgicznej 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, w ramach współpracy z prof. Dariuszem Janczakiem i prof. Mariuszem Chabowskim. Kwalifikowano pacjentów zarówno z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, jak i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (jako grupę kontrolną). Próbki skóry brzucha, pobrane podczas zabiegu operacyjnego oraz próbki krwi, pobrane przed operacją, posłużyły do wykonania zaplanowanych badań biochemicznych, histologicznych i molekularnych skóry oraz do oznaczeń z krwi. Badania molekularne oraz histologiczne zostały przeprowadzone przez zespół kierowany przez prof. Piotra Dzięgiela w Zakładzie Histologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Oznaczenie kwasu hialuronowego w skórze wymagało opracowania nowej metody, co było możliwe dzięki współpracy z prof. Andrzejem Gamianem, kierownikiem Zakładu Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Państwowej Akademii Nauk (PAN) we Wrocławiu. Ostatecznie metoda została ustalona przez mgr. Pawła Hodurka i wsp. z Zakładu Biochemii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Obecnie

metoda oznaczania kwasu hialuronowego w chłonce pacjentów z Dolnośląskiego Centrum Onkologii (DCO) (materiał częściowo wykorzystany w badaniu nr 2 cyklu habilitacyjnego) jest tematem realizowanej pracy doktorskiej mgr. Pawła Hodurka, której jestem promotorem pomocniczym. Oznaczenia sodu i wody w skórze zostały wykonane na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu, w oparciu o doświadczenie Zakładu (oznaczenia wody) i dane podane w artykule prof. Jensa Titze (oznaczenia sodu). Oznaczenia z krwi, które wymagały użycia metody ELISA zostały wykonane przez mgr Ewę Szahidewicz-Krupską z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Pozostałe parametry z krwi zostały oznaczone w Centralnym Laboratorium 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Z uwagi na ilość ocenianych parametrów i widoczną konieczność wielu dodatkowych analiz po wykonaniu pierwszych obliczeń statystycznych we Wrocławiu, obliczenia statystyczne całościowych artykułów (artykuły nr 4 i 5 cyklu habilitacyjnego) zostały ostatecznie opracowane przez prof. Ivanę Stanimirovą z Wydziału Chemii Uniwersytetu w Katowicach, do której zwróciłam się z polecenia przez Politechnikę Wrocławską.

Badanie zostało sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki, wyłonionego na drodze konkursu OPUS 2 (grant nr 2011/03/B/NZ4/05509, kwota projektu – 681 840 zł, kierownik grantu: habilitantka).

**W artykule pilotażowym (artykuł nr 3 cyklu habilitacyjnego)** oceniono 91 pacjentów, w tym 53 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kontrolowanym mniej niż trzema lekami, 14 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym oraz 34 pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (grupa kontrolna).

W badaniu oceniono:

- 1) w wycinkach skóry brzucha pobranych w czasie operacji: stężenie  $\text{Na}^+$ , zawartość wody, ilość makrofagów (ekspresja CD68), gęstość naczyń limfatycznych (ekspresja D2-40) i naczyń krwionośnych (ekspresja CD31);
- 2) we krwi: stężenie N-końcowego przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ang. N-terminal proatrial natriuretic peptide (NT-proANP) w osoczu oraz VEGF-C i VEGF-D w surowicy.

W badaniu wykazano, że badane grupy nie różniły się ilością  $\text{Na}^+$  w skórze, natomiast różniły się ilością makrofagów w skórze (ekspresją CD68), tzn. największą ilość makrofagów stwierdzono w grupie z nadciśnieniem tętniczym opornym, natomiast najmniejsza ich ilość była obserwowana w grupie kontrolnej. Wyróżnione w badaniu grupy różniły się także stężeniem VEGF-C w surowicy, tzn. największe stężenie odnotowano w grupie kontrolnej, najmniejsze w grupie z opornym nadciśnieniem tętniczym. Różnice między grupami w stężeniu NT-proANP w osoczu były bliskie istotności statystycznej ( $p = 0,056$ ).



Wyniki badania zdawały się potwierdzać, że tkanka śródmiąższowa skóry może brać udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego również u człowieka. Niższe stężenie VEGF-C w grupach z nadciśnieniem sugerowały, że upośledzenie limfangiogenezy i funkcji ochronnej układu limfatycznego skóry może odgrywać rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

**W artykule całościowym (artykuł nr 4 cyklu habilitacyjnego)** oceniono 113 pacjentów. Pacjenci byli początkowo kwalifikowani do podstawowych grup, wyróżnionych ze względu na rozpoznanie nadciśnienia tętniczego. Z uwagi jednak na to, że na modelu zwierzęcym mechanizmem spustowym opisanego szlaku patofizjologicznego było wysokie stężenie  $\text{Na}^+$  w skórze gryzoni na skutek wysokosodowej diety, po oznaczeniu  $\text{Na}^+$  w skórze, pacjentów w naszym badaniu podzieliliśmy również na grupy ze względu na ilość  $\text{Na}^+$  w skórze. Mediana stężenia  $\text{Na}^+$  w skórze, wyliczona dla grupy wszystkich pacjentów objętych badaniem, posłużyła jako wartość podziału grup z nadciśnieniem tętniczym i kontrolnej na podgrupy z wyższym i niższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze.

W badaniu zostały określone stężenia/aktywność głównych parametrów mechanizmu regulacyjnego w skórze zaproponowanym na eksperymentalnym modelu zwierzęcym. Następnie analizowano zależności pomiędzy tymi parametrami.

Oznaczono następujące parametry:

- 1) w skórze: stężenie  $\text{Na}^+$ , zawartość wody w suchej masie, kwas hialuronowy (HA, jako główny monomer GAGs w tkance śródmiąższowej skóry), ekspresję mRNA TonEBP/NFAT5, VEGF-C, VEGF-D (inny, znany stymulator limfangiogenezy), podoplaniny (PDPN) i czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (ang. tumor necrosis factor alfa, TNF $\alpha$ ), liczbę makrofagów (jako ekspresję CD-68) i gęstość naczyń limfatycznych (jako ekspresję podoplaniny/D2-40) oraz ekspresję białek: VEGF-C, VEGF-D i PDPN (metodą Western Blotting);
- 2) we krwi: aktywność reninową osocza (ang. plasma renin activity, PRA), NT-proANP w osoczu oraz stężenie HA, VEGF-C i VEGF-D w surowicy krwi.

Najważniejsze wyniki badania:

- 1) W badaniu potwierdzono wcześniejszą obserwację, opisaną w artykule nr 3 cyklu habilitacyjnego, że grupy z nadciśnieniem tętniczym i kontrolna nie różniły się pod względem stężenia  $\text{Na}^+$  w skórze.
- 2) W grupie z nadciśnieniem tętniczym i wyższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze (grupa AHHNa+) ilość naczyń limfatycznych w skórze była największa. Jest to zgodne z wcześniejszymi badaniami na gryzoniach, u których dieta bogata w sól lub podawanie soli octanu deoksokortykosteronu (ang. deoxycorticosterone acetate (DOCA) - salt treatment) prowadziło do nagromadzenia  $\text{Na}^+$  w skórze i procesu limfangiogenezy w skórze w wyniku aktywacji szlaku: makrofagi – NFAT5 – VEGF-C, a w końcu do wystąpienia nadciśnienia tętniczego sodowrażliwego.
- 3) Grupy z wyższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze (zarówno z nadciśnieniem, jak i w kontrolnej) charakteryzowały się istotnie większą zawartością wody w skórze w porównaniu do grup z niższym

stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze. Stężenie  $\text{Na}^+$  w skórze również korelowało z zawartością wody w skórze, zarówno u pacjentów z grupy kontrolnej, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

4) Zawartość wody w skórze korelowała z ekspresją NFAT5, VEGF-C i PDPN mRNA w skórze w grupach z nadciśnieniem tętniczym opornym i w grupie z nadciśnieniem tętniczym i wyższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze. Tym samym, wyniki badania potwierdziły wcześniejsze obserwacje na gryzoniach, że szlak NFAT5-VEGF-C, prowadzący do limfangiogenezy w nadciśnieniu tętniczym, jest aktywowany w wyniku stresu osmotycznego w tkance śródmiąższowej skóry.

5) Silne wzajemne korelacje ekspresji NFAT5 VEGF-C, VEGF-D i PDPN z mRNA w skórze we wszystkich badanych grupach (także w grupach kontrolnych) sugerowały natomiast, że mechanizm NFAT5 – VEGF-C/VEGF-D - limfangiogeneza zachodzi w tkance śródmiąższowej skóry, niezależnie od nadciśnienia tętniczego, ale z różnym natężeniem.

6) W badaniu wykazano również silną korelację ( $r = 0,67$ ) pomiędzy zawartością wody w skórze a liczbą makrofagów w skórze (mierzoną jako ekspresja CD68) w grupie z nadciśnieniem tętniczym opornym, oraz słabszą, w grupie z nadciśnieniem tętniczym i niższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze, oraz pomiędzy zawartością wody w skórze a stężeniem VEGF-C w surowicy w grupie AHHNa+ (z nadciśnieniem tętniczym i wyższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze). W żadnej z grup kontrolnych (zarówno z niższym, jak i z wyższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze) nie stwierdzono podobnych zależności.

6) Ekspresja NFAT5, VEGF-C i PDPN mRNA w skórze w grupach z nadciśnieniem tętniczym była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej. Najwyższe wartości tych parametrów odnotowano w grupie AHHNa+ (z nadciśnieniem tętniczym i wyższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze), niższe - w grupie AHLNa+ (z nadciśnieniem tętniczym i niższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze), jeszcze niższe - w grupie CHNa+ (kontrolnej z wyższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze), natomiast najniższe wartości ekspresji tych parametrów stwierdzono w grupie CLNa+ (kontrolnej w niższym stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze).

7) Ilość makrofagów w skórze (ekspresja CD-68) korelowała ze stężeniem VEGF-C w surowicy w grupie z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany *de novo* oraz w grupie z nadciśnieniem tętniczym leczonym mniej niż trzema lekami hipotensyjnymi. W żadnej z grup kontrolnych nie stwierdzono takiej zależności.

8) Ekspresja  $\text{TNF}\alpha$  mRNA korelowała z ilością naczyń limfatycznych w skórze (ekspresja D2-40) w grupie z opornym nadciśnieniem tętniczym. Wynik zdaje się potwierdzać znaną zależność, że nadciśnienie tętnicze jest związane z procesem zapalnym, a przewlekły stan zapalny prowadzi do limfangiogenezy.

Podsumowując, powyższe badanie jest pierwszym, w którym składowe modelu zwierzęcego udziału tkanki śródmiąższowej i układu limfatycznego skóry w całości zostały oznaczone na modelu ludzkim. Badanie wykazało, że mechanizm opisany na modelu gryzoni występuje także u ludzi. Grupa z nadciśnieniem tętniczym i wysokim stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze wydaje się być najbardziej zbliżona pod

względem histologicznym i molekularnym do grupy gryzoni z nadciśnieniem sodowrażliwym. Na podstawie wyników badania oraz danych z literatury zaproponowałam hipotetyczny model sodowrażliwości.

#### **Ad. 4**

**Zastosowanie metody statystycznej wielowymiarowej analizy dyskryminacyjnej, celem sprawdzenia, czy grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym różni się od grupy kontrolnej zestawem parametrów związanych z procesem limfangiogenezy w skórze (na podstawie artykułu nr 5 cyklu habilitacyjnego).**

W artykule nr 5 cyklu habilitacyjnego przeprowadzono kolejny dowód na obecność mechanizmu NFAT5 – makrofagi - VEGF-C – proces limfangiogenezy w skórze u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu postawiono pytanie, czy opierając się o parametry ocenione w skórze i krwi pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej (opisane w artykule nr 4 cyklu habilitacyjnego) będzie możliwe matematyczne określenie zestawu parametrów odróżniających pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Możliwość takiej oceny daje metoda matematyczna wielowymiarowej analizy dyskryminacyjnej. Metodę poznałam wcześniej w badaniu oceniającym metabolom chłonnki, krwi i moczu, opisany w artykule nr 2 cyklu habilitacyjnego. W opisywanym badaniu zastosowaliśmy wielowymiarową analizę dyskryminacyjną częściowych najmniejszych kwadratów (PLS-DA) i współczynnik selektywności (SR).

W badaniu wykorzystano parametry molekularne i histopatologiczne skóry i krwi pacjentów, opisane w artykule nr 4 cyklu habilitacyjnego. Wyróżniono podstawowe grupy badawcze: 1) z nadciśnieniem tętniczym leczonym mniej niż trzema lekami hipotensyjnymi (grupa AH, ang. arterial hypertension, n=53), 2) z opornym nadciśnieniem tętniczym (grupa RAH, ang. resistant arterial hypertension, n=32) i 3) grupę kontrolną (grupa C, ang. control, n=45).

Analiza statystyczna wykazała, że grupą w naszym badaniu, która najbardziej odpowiadała grupie szczurów z sodowrażliwym nadciśnieniem tętniczym była grupa z nadciśnieniem tętniczym leczona mniej niż trzema lekami hipotensyjnymi. Zestaw parametrów pozwalający odróżnić grupę AH od kontrolnej składał się ze wszystkich głównych parametrów mechanizmu opisanego u gryzoni. Grupa AH różniła się bowiem od grupy kontrolnej następującym zestawem parametrów: większą ilością naczyń limfatycznych (wyrażoną jako ekspresja D2-40), większą liczbą makrofagów w skórze (wyrażoną jako ekspresja CD68), wyższą ekspresją mRNA NFAT5, VEGF-C i PDPN, wyższym stężeniem HA w skórze i niższym stężeniem VEGF-C w surowicy.

Podsumowując, zastosowanie metody wielowymiarowej analizy dyskryminacyjnej PLS-DA pozwoliło wykazać, że grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym różniła się od grupy pacjentów

z grupy kontrolnej zestawem parametrów składających się na mechanizm NFAT5 - VEGF-C – limfangiogeneza w skórze, opisany na modelu gryzoni.

#### **Ad 5.**

**Podsumowanie wiedzy na temat udziału układu limfatycznego w patofizjologii nadciśnienia tętniczego (na podstawie artykułu poglądowego nr 6).**

W artykule poglądowym nr 6 cyklu habilitacyjnego podjęłam zadanie podsumowania aktualnej wiedzy na temat związku pomiędzy układem limfatycznym a nadciśnieniem tętniczym.

#### **4.1.4. Potencjalne wykorzystanie wyników badań objętych cyklem habilitacyjnym**

Wyniki badań objętych cyklem habilitacyjnym przyczyniają się do zmiany postrzegania układu limfatycznego, który jeszcze do niedawna widziany był jedynie jako układ wtórny do układu krwionośnego, biernie transportujący chłonek. W rzeczywistości, jest to system aktywnie biorący udział w szeregu procesów fizjologicznych i patofizjologicznych. Układ limfatyczny, z rozległym spletem naczyń i połączonymi z nimi węzłami chłonnymi, odgrywa zasadniczą rolę w homeostazie tkanek całego organizmu.

Badania opisane w artykułach cyklu habilitacyjnego potwierdzają, że układ limfatyczny odgrywa kluczową rolę w metabolizmie lipidów i patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Dokładne określenie mechanizmów i regulacji funkcji układu limfatycznego w tych procesach może posłużyć do zaprojektowania nowych strategii diagnostyki i leczenia chorób sercowo-naczyniowych, w tym leczenia bardziej spersonalizowanego. W efekcie, układ limfatyczny potencjalnie mógłby stanowić cel działania nowych leków stosowanych w miażdżycy i w nadciśnieniu tętniczym.

Badanie opisane w artykule nr 1 cyklu habilitacyjnego wykazało, że długotrwała dieta wysokotłuszczowa zmienia skład chłonnki w przewodzie piersiowym. Nagromadzenie cholesterolu i aktywacja stanu zapalnego w ścianie tętnic są najważniejszymi mechanizmami w patofizjologii miażdżycy. Układ limfatyczny odgrywa kluczową rolę w odwrotnym transporcie cholesterolu. Głębsze zrozumienie metabolizmu lipidów z udziałem układu limfatycznego dałoby podstawę do znalezienia nowych strategii terapeutycznych, skierowanych na aktywację odwrotnego transportu cholesterolu przez układ limfatyczny. Wzmocnienie tego procesu może być nową metodą profilaktyki i leczenia miażdżycy.

Badanie opisane w artykule nr 2 cyklu habilitacyjnego wykazało natomiast, że profil metabolomiczny płynów ustrojowych (chłonnki, krwi i moczu) odróżnia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia, a największe różnice występują w profilu metabolomicznym chłonnki. Metabolomika może mieć potencjalnie szerokie zastosowanie w diagnostyce klinicznej nadciśnienia tętniczego. Po pierwsze, może zapewnić identyfikację nowych, kluczowych procesów patofizjologicznych, ważnych dla tej jednostki chorobowej<sup>33</sup>. Ponadto, identyfikacja konkretnych

metabolitów jako biomarkerów, dałaby możliwość wczesnej diagnostyki, precyzyjnego określenia stadium choroby i skutecznego, zindywidualizowanego leczenia nadciśnienia tętniczego na podstawie badania danego płynu ustrojowego<sup>34-36</sup>.

Badania opisane w artykułach 3, 4 i 5 cyklu habilitacyjnego są z kolei pierwszymi opublikowanymi badaniami, które wykazują związek pomiędzy układem limfatycznym a nadciśnieniem tętniczym u człowieka. Składowe szlaku regulacyjnego, zaproponowanego na eksperymentalnym modelu na gryzoniach, wcześniej nie były badane całościowo na zwykłych pacjentach. Tkanka śródmiąższowa skóry i układ limfatyczny wydają się być ważnymi miejscami pozanerkowej kontroli równowagi  $\text{Na}^+$ , objętości wody w organizmie i ciśnienia krwi. Regulacja tych procesów wymaga dalszych badań. Zrozumienie dokładnych mechanizmów metabolizmu  $\text{Na}^+$  w tkance śródmiąższowej skóry oraz dokładnej roli układu limfatycznego w patogenezie nadciśnienia tętniczego może umożliwić znalezienie nowych celów w terapii hipotensyjnej. Przeprowadzone badania mogą posłużyć do zaprojektowania nowych badań nadciśnienia tętniczego u człowieka. Wydaje się, że wyodrębnienie grupy z nadciśnieniem tętniczym i wysokim stężeniem  $\text{Na}^+$  w skórze jest uzasadnione patofizjologicznie i powinno być kontynuowane w dalszych badaniach. Jest to grupa pacjentów, która najlepiej odpowiada modelowi szczurów z sodowrażliwym nadciśnieniem tętniczym. We wcześniejszych badaniach Profesora Titze sugerowano, że będzie to prawdopodobnie grupa pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, czego nasze badania nie potwierdziły.

#### **4.1.5. Podsumowanie osiągnięcia naukowego**

Badania opisane w artykułach cyklu habilitacyjnego potwierdzają, że układ limfatyczny odgrywa kluczową rolę w metabolizmie lipidów i patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Badania metabolomu chłonki i parametrów limfangiogenezy w skórze są pierwszymi dotychczas opublikowanymi badaniami w nadciśnieniu tętniczym u ludzi.

#### **4.2. DRUGIE OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE**

Moim drugim osiągnięciem habilitacyjnym jest cykl prac na temat diagnostyki i leczenia obrzęku tłuszczowego.

Obrzęk tłuszczowy (ang. lipedema) to choroba tkanki tłuszczowej, która charakteryzuje się obustronnym i symetrycznym nagromadzeniem nieprawidłowej podskórnej tkanki tłuszczowej w obrębie kończyn dolnych, a w 1/3 przypadków także w obrębie kończyn górnych. Pierwszym zauważalnym objawem klinicznym obrzęku tłuszczowego jest wyraźna dysproporcja w wielkości pomiędzy większą, dolną a mniejszą, górną częścią ciała. Ponadto, pacjentki z obrzękiem tłuszczowym skarżą się na samoistny lub wywołany uciskiem ból tkanki tłuszczowej oraz na łatwe siniaczenie<sup>44-46</sup>. Obrzęk tłuszczowy został opisany w literaturze medycznej przez Allena i Hinesa w latach 40-tych

ubiegłego wieku i przez wiele lat był uważany za chorobę rzadką. Jednak w ostatnich latach obserwujemy znaczny wzrost liczby kobiet z tym rozpoznaniem. Ocenia się, że około 10% całej populacji kobiet może cierpieć z powodu tego schorzenia<sup>47</sup>.

W patofizjologii obrzęku tłuszczowego ważną rolę zdaje się odgrywać angio- i limfangiopatia. W czwartym stopniu zaawansowania obrzęku tłuszczowego, nazywanym lipo-lymphedema, dochodzi do upośledzenia funkcji układu limfatycznego i wystąpienia objawów klinicznych wtórnego obrzęku limfatycznego<sup>47</sup>.

Artykuły wchodzące w skład drugiego cyklu:

1. **Chachaj Angelika\***, Dudka Ilona, Jeziorek Małgorzata, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Szuba Andrzej: Lymphoscintigraphic alterations in lower limbs in women with lipedema in comparison to women with overweight/obesity, *Frontiers in Physiology*, 2023, vol. 14, art.1099555 [10 s.], DOI:10.3389/fphys.2023.1099555  
**MEiN: 100 IF: 4 (IF 2022)**
2. Jeziorek Małgorzata, Szuba Andrzej, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Kujawa Krzysztof, **Chachaj Angelika\***: The Effect of a Low-Carbohydrate High-Fat Diet on Laboratory Parameters in Women with Lipedema in Comparison to Overweight/Obese Women. *Nutrients*. 2023, 2;15(11):2619. DOI: 10.3390/nu15112619  
**MEiN: 140 IF: 5,9 (IF 2022)**
3. Jeziorek Małgorzata, **Chachaj Angelika\***, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Truszyński Aleksander, Putek Justyna, Kujawa Krzysztof, Szuba Andrzej. The Benefits of Low-Carbohydrate, High-Fat (LCHF) Diet on Body Composition, Leg Volume, and Pain in Women with Lipedema, *Journal of Obesity* 2023. 1-11. DOI: 10.1155/2023/5826630.  
**MEiN: 100 IF: 3.3 (IF 2022)**
4. **Chachaj Angelika\***, Jeziorek Małgorzata, Dudka Ilona, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Truszyński Aleksander, Putek Justyna, Kuźnik Edwin, Małyszczak Krzysztof, Kujawa Krzysztof, Szuba Andrzej: Disability and emotional symptoms in women with lipedema: A comparison with overweight/obese women, *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2024; Feb 13. DOI: 10.17219/acem/181146. Epub ahead of print.  
**MEiN: 70 IF: 2.1 (IF 2022)**

Powyższe artykuły zostały opublikowane w 2023 i 2024 roku. W dwóch z nich jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem, w jednym – ostatnim i korespondencyjnym autorem, i w jednym – korespondencyjnym autorem. Całościowy wskaźnik wpływu IF drugiego cyklu prac wynosi **IF – 15,3**, a punktów ministerialnych **MEiN – 410**.

W kolejnych badaniach oceniono:

- 1) limfoscyntyografię kończyn dolnych w grupie pacjentek z obrzękiem tłuszczowym w porównaniu do grupy kobiet z otyłością pokarmową, dopasowanej do grupy badawczej pod względem objętości kończyn dolnych (artykuł nr 1);
- 2) wpływ 7-miesięcznej diety ketogennej na wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie kobiet z obrzękiem tłuszczowym i w grupie z otyłością pokarmową (artykuł nr 2);

- 3) wpływ 7-miesięcznej diety ketogennej na skład masy ciała, objętość kończyn dolnych i ból w obrębie nieprawidłowej tkanki tłuszczowej (artykuł nr 3);
- 4) niesprawność, objawy depresyjne i lękowe u pacjentek z obrzękiem tłuszczowym w porównaniu do kobiet z otyłością pokarmową (artykuł nr 4).

Należy podkreślić, że artykuły powstały w wyniku interdyscyplinarnej pracy zespołowej, złożonej z dietetyka (dr Małgorzata Jeziorek), fizjoterapeutów (mgr Monika Sowicz i mgr Agnieszka Adaszyńska), angiologów (prof. Andrzej Szuba i habilitantka), psychiatry (Prof. Krzysztof Małyszczak), chemika (dr Ilona Dudka) oraz statystyków (Prof. Krzysztof Kujawa i dr Ilona Dudka). Dzięki pracy interdyscyplinarnej możliwe było spojrzenie na problem obrzęku tłuszczowego z różnych perspektyw. Możliwe było również przeprowadzenie badania interwencyjnego – zastosowania diety ketogennej w leczeniu obrzęku tłuszczowego i otyłości pokarmowej.

W pierwszym badaniu z powyższego cyklu oceniono limfoscyntyografię kończyn dolnych u 51 pacjentek z obrzękiem tłuszczowym i u 31 pacjentek z nadwagą/otyłością pokarmową. Nasze badanie jest pierwszym, w którym porównano limfoscyntyografię kończyn dolnych w tych dwóch schorzeniach. Jest również pierwszym opublikowanym badaniem, w którym zastosowano dopasowanie grup względem objętości kończyn dolnych wyliczonej ze wzoru na objętość ściętych stożków, na podstawie pomiarów obwodów kończyn. Takie dopasowanie grup wydaje się być optymalnym sposobem porównywania limfoscyntygrafii w tych dwóch grupach pacjentek. Badanie wykazało, że zarówno w obrzęku tłuszczowym, jak i w otyłości pokarmowej zmiany w limfoscyntygrafii są widoczne u większości kobiet jeszcze przed rozwinięciem klinicznie widocznego wtórnego obrzęku limfatycznego. Najczęściej obserwowanymi zmianami w limfoscyntygrafii w obydwu grupach były zmiany łagodnego stopnia, najczęściej były to dodatkowe naczynia limfatyczne. Zmiany umiarkowanego stopnia również były obecne w obydwu grupach i najczęściej polegały na uwidocznieniu podkolanowych węzłów chłonnych. Przepływ wsteczny w skórze (ang. dermal backflow) został uwidoczniiony jedynie u kilku kobiet w każdej z badanych grup. U żadnej pacjentki w naszym badaniu nie stwierdzono ciężkiego stopnia zmian w limfoscyntygrafii, co było zgodne z badaniem fizykalnym, gdyż z badania wyłączyliśmy pacjentki z klinicznymi objawami niewydolności limfatycznej. W grupie z obrzękiem tłuszczowym zmiany w limfoscyntygrafii korelowały statystycznie istotnie z masą ciała, objętością kończyn dolnych oraz z obwodem na poziomie uda. Podobnych zależności nie stwierdziliśmy w grupie z nadwagą/otyłością pokarmową, co prawdopodobnie zostało spowodowane heterogennością fenotypu otyłości, tzn. typu brzuszego i gynoidalnego. Z uwagi na to, że zmiany w limfoscyntygrafii były podobne w obydwu grupach, nasze badanie wykazało, że limfoscyntygrafia nie jest właściwym narzędziem, pozwalającym różnicować obrzęk tłuszczowy od nadwagi/otyłości pokarmowej.

W drugim badaniu z cyklu podsumowano wpływ 7-miesięcznej diety ketogennej u 24 pacjentek z obrzękiem tłuszczowym i u 24 pacjentek z nadwagą/otyłością pokarmową na wyniki laboratoryjne podstawowych badań biochemicznych z krwi. Nasze badanie jest pierwszym, które ocenia wpływ długotrwałej diety ketogennej na powyższe parametry. Badanie wykazało, że dieta ketogenna korzystnie wpływa na profil glikemii, czynność wątroby, stężenie trójglicerydów i HDL (ang. high density lipoprotein), nie wpływając na funkcję nerek i tarczycy w obydwu badanych grupach, przy czym poprawa w powyższych parametrach była mniej wyraźna w grupie z obrzękiem tłuszczowym niż w grupie z nadwagą/otyłością. Wpływ diety ketogennej na cholesterol frakcji LDL (ang. low density lipoprotein) w grupie z obrzękiem tłuszczowym wiązał się ze statystycznie istotnym wzrostem LDL po 7 miesięcznej diecie, natomiast w grupie z nadwagą/otyłością dieta nie wpłynęła na LDL w sposób statystycznie istotny. Analizując wpływ diety ketogennej na poszczególne kobiety w obydwu grupach należy zaznaczyć, że wpływ na LDL był różny u różnych pacjentek. Stąd, wyniki naszego badania sugerują, że w trakcie stosowania diety ketogennej wskazane jest monitorowanie LDL, a u niektórych pacjentek powinno się rozważyć stosowanie leczenia hipolipemizującego w czasie stosowania diety.

Celem trzeciego badania była ocena wpływu diety ketogennej na skład ciała, objętość kończyn dolnych i nasilenie bolesności tkanki tłuszczowej u 28 kobiet z obrzękiem tłuszczowym w porównaniu do 24 kobiet z nadwagą lub otyłością. Dieta ketogenna spowodowała istotną statystycznie poprawę wielu parametrów antropometrycznych i składu ciała. W obydwu grupach zaobserwowano podobną redukcję masy ciała, wynoszącą 12,9% w stosunku do wartości wyjściowych (-10,8 kg vs. -11,9 kg;  $p = 0,14$ , odpowiednio dla grupy z obrzękiem tłuszczowym i grupy z nadwagą/otyłością). Redukcja masy ciała dotyczyła głównie masy tkanki tłuszczowej. Całkowita ilość wody w organizmie nie zmieniła się istotnie w grupie z obrzękiem tłuszczowym, w przeciwieństwie do grupy kobiet z nadwagą/otyłością, gdzie uległa zmniejszeniu. Dieta spowodowała również istotne zmniejszenie obwodów kończyn dolnych w obydwu grupach badanych oraz zmniejszenie nasilenia bólu u kobiet z obrzękiem kończyn dolnych, co oceniono za pomocą punktacji na wizualnej skali analogowej (VAS).

Podsumowując, badanie nr 2 i 3 wykazały, że dieta ketogenna zarówno w obrzęku tłuszczowym, jak i w otyłości jest skuteczną metodą terapeutyczną i przy monitorowaniu frakcji LDL cholesterolu jest również bezpieczna, nawet w czasie długiego stosowania.

W czwartym badaniu celem była ocena niesprawności i problemów emocjonalnych u 45 kobiet z obrzękiem tłuszczowym w porównaniu z 43 kobietami z nadwagą/otyłością pokarmową za pomocą następujących kwestionariuszy do samodzielnego wypełnienia: The World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHO-DAS II), Beck's Depression Inventory – II (BDI-II) oraz The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Badanie wykazało, że pomimo wyższego BMI



w grupie z nadwagą/otyłością pokarmową, grupa z obrzękiem tłuszczowym była bardziej niesprawna w wielu obszarach kwestionariusza WHO-DAS II, w tym w domenach: „aktywność życiowa – obowiązki domowe, zawodowe i szkolne” oraz „uczestniczenie w społeczeństwie”. Po skorygowaniu wpływu BMI różnica pojawiła się także w domenie „poruszanie się”. Objętość kończyn dolnych oraz natężenie bolesności tkanki tłuszczowej były związane z większą niesprawnością kobiet z obrzękiem tłuszczowym, co sugeruje, że właśnie te parametry powinny być brane pod uwagę w monitorowaniu leczenia obrzęku tłuszczowego. Badane grupy nie różniły się pod względem problemów emocjonalnych.

Warto zaznaczyć, że badania nad obrzękiem tłuszczowym i otyłością pokarmową są kontynuowane. Mamy już zebrany materiał na kolejne artykuły ankietowe. Aktualnie opracowywany jest metabolom tkanki tłuszczowej i krwi przed i po diecie ketogennej u pacjentek z obrzękiem tłuszczowym w porównaniu do kobiet z otyłością pokarmową. Ocena metabolomiczna jest wykonywana przez dr Ilonę Dudkę z Uniwersytetu Umea w Szwecji. Rozpoczynamy również współpracę z prof. Małgorzatą Krzystek-Korpacką i prof. Mariuszem Fleszarem z Zakładu Biochemii i Immunologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, celem oceny czynników zapalnych, immunologicznych, limfangiogennych i angiogennych w obrzęku tłuszczowym przed i po diecie ketogennej, w ramach otrzymanej w 2024 r. subwencji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kierownikiem subwencji jest habilitantka.

#### 4.3. PIŚMIENICTWO CYTOWANE PODCZAS OMÓWIENIA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

1. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2021;
2. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. Jul 15 2010;87(2):198-210. doi:10.1093/cvr/cvq062
3. Olszewski WL. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat Res Biol*. 2003;1(1):11-21; discussion 21-4. doi:10.1089/15396850360495655
4. Goswami AK, Khaja MS, Downing T, Kokabi N, Saad WE, Majdalany BS. Lymphatic Anatomy and Physiology. *Semin Intervent Radiol*. Aug 2020;37(3):227-236. doi:10.1055/s-0040-1713440
5. Skobe M, Detmar M. Structure, function, and molecular control of the skin lymphatic system. *J Invest Dermatol Symp Proc*. Dec 2000;5(1):14-9. doi:10.1046/j.1087-0024.2000.00001.x
6. Witte MH, Way DL, Witte CL, Bernas M. Lymphangiogenesis: mechanisms, significance and clinical implications. *EXS*. 1997;79:65-112. doi:10.1007/978-3-0348-9006-9\_5
7. Reichl D, Rudra DN, Myant NB, Pflug JJ. Further evidence for the role of high density lipoprotein in the removal of tissue cholesterol in vivo. *Atherosclerosis*. Jul 1982;44(1):73-84. doi:10.1016/0021-9150(82)90054-5
8. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*. May 2009;15(5):545-52. doi:nm.1960 [pii]10.1038/nm.1960
9. Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension*. Mar 2010;55(3):755-61. doi:HYPERTENSIONAHA.109.143339 [pii]10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143339
10. Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, et al. The global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and Western diet in 1980

- and 2008. *Circulation*. Apr 9 2013;127(14):1493-502, 1502e1-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001470
11. Loo RL, Zou X, Appel LJ, Nicholson JK, Holmes E. Characterization of metabolic responses to healthy diets and association with blood pressure: application to the Optimal Macronutrient Intake Trial for Heart Health (OmniHeart), a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr*. Mar 1 2018;107(3):323-334. doi:10.1093/ajcn/nqx072
  12. Nanjee MN, Cooke CJ, Olszewski WL, Miller NE. Lipid and apolipoprotein concentrations in prenodal leg lymph of fasted humans. Associations with plasma concentrations in normal subjects, lipoprotein lipase deficiency, and LCAT deficiency. *J Lipid Res*. Aug 2000;41(8):1317-27.
  13. Julien P, Downar E, Angel A. Lipoprotein composition and transport in the pig and dog cardiac lymphatic system. *Circ Res*. Jul 1981;49(1):248-54. doi:10.1161/01.res.49.1.248
  14. Ivanova LN, Archibasova VK, Shterental I. [Sodium-depositing function of the skin in white rats]. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova*. Mar 1978;64(3):358-63. Natrii-deponiruiushchaia funktsiia kozhi u belykh kryz.
  15. Arkhibasova VI, Ivanova LN, Podsekaeva GV, Natochin Iu V. [Possibilities of deposition of electrolytes in the skin in different states of water-salt metabolism]. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova*. Oct 1983;69(10):1352-6. Vozmozhnosti deponirovaniia elektrolitov v kozhe pri razlichnykh sostoianniakh vodno-solevogo obmena.
  16. Schafflhuber M, Volpi N, Dahlmann A, et al. Mobilization of osmotically inactive Na<sup>+</sup> by growth and by dietary salt restriction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. May 2007;292(5):F1490-500. doi:00300.2006 [pii]10.1152/ajprenal.00300.2006
  17. Heer M, Frings-Meuthen P, Titze J, et al. Increasing sodium intake from a previous low or high intake affects water. *Br J Nutr*. May 2009;101(9):1286-94. doi:S0007114508088041 [pii] 10.1017/S0007114508088041
  18. Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na<sup>+</sup> storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. Dec 2003;285(6):F1108-17. doi:10.1152/ajprenal.00200.200300200.2003 [pii]
  19. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Jul 2010;19(4):385-92. doi:10.1097/MNH.0b013e32833aeb3b00041552-201007000-00011 [pii]
  20. Miyakawa H, Woo SK, Dahl SC, Handler JS, Kwon HM. Tonicity-responsive enhancer binding protein, a rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 2 1999;96(5):2538-42. doi:10.1073/pnas.96.5.2538
  21. Wiig H, Schroder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest*. Jul 2013;123(7):2803-15. doi:60113 [pii]10.1172/JCI60113
  22. Breslin JW, Gaudreault N, Watson KD, Reynoso R, Yuan SY, Wu MH. Vascular endothelial growth factor-C stimulates the lymphatic pump by a VEGF receptor-3-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H709-18. doi:10.1152/ajpheart.00102.2007. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17400713.
  23. Lahdenranta J, Hagendoorn J, Padera TP, et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer research*. Apr 1 2009;69(7):2801-8. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4051
  24. Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev*. Jul 2012;92(3):1005-60. doi:92/3/1005 [pii]10.1152/physrev.00037.2011
  25. Nikpey E, Karlsen TV, Rakova N, Titze JM, Tenstad O, Wiig H. High-Salt Diet Causes Osmotic Gradients and Hyperosmolality in Skin Without Affecting Interstitial Fluid and Lymph. *Hypertension*. Apr 2017;69(4):660-668. doi:HYPERTENSIONAHA.116.08539 [pii]10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08539

26. Karlsten TV, Nikpey E, Han J, et al. High-Salt Diet Causes Expansion of the Lymphatic Network and Increased Lymph Flow in Skin and Muscle of Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Sep 2018;38(9):2054-2064. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311149
27. Kwon S, Agollah GD, Chan W, Sevick-Muraca EM. Altered lymphatic function and architecture in salt-induced hypertension assessed by near-infrared fluorescence imaging. *J Biomed Opt.* Aug 2012;17(8):080504-1. doi:1352549 [pii]10.1117/1.JBO.17.8.080504
28. Zabek A, Paslawski R, Paslawska U, et al. The influence of different diets on metabolism and atherosclerosis processes-A porcine model: Blood serum, urine and tissues <sup>1</sup>H NMR metabolomics targeted analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0184798. doi:10.1371/journal.pone.0184798
29. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity T, Brewer HB, Jr., Assmann G. Swine lipoproteins and atherosclerosis. Changes in the plasma lipoproteins and apoproteins induced by cholesterol feeding. *Biochemistry.* Jul 1975;14(13):2817-23. doi:10.1021/bi00684a005
30. Hoher B, Adamski J. Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* May 2017;13(5):269-284. doi:10.1038/nrneph.2017.30
31. Dietrich S, Floegel A, Troll M, et al. Random Survival Forest in practice: a method for modelling complex metabolomics data in time to event analysis. *Int J Epidemiol.* Oct 2016;45(5):1406-1420. doi:10.1093/ije/dyw145
32. Posada-Ayala M, Zubiri I, Martin-Lorenzo M, et al. Identification of a urine metabolomic signature in patients with advanced-stage chronic kidney disease. *Kidney Int.* Jan 2014;85(1):103-11. doi:10.1038/ki.2013.328
33. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* Feb 1 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x
34. Bertoldi G, Caputo I, Calo L, Rossitto G. Lymphatic vessels and the renin-angiotensin-system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Oct 1 2023;325(4):H837-H855. doi:10.1152/ajpheart.00023.2023
35. Yang M, Yu Z, Deng S, et al. A Targeted Metabolomics MRM-MS Study on Identifying Potential Hypertension Biomarkers in Human Plasma and Evaluating Acupuncture Effects. *Sci Rep.* May 16 2016;6:25871. doi:10.1038/srep25871
36. Hiltunen TP, Rimpela JM, Mohnen RP, Stirdivant SM, Kontula KK. Effects of four different antihypertensive drugs on plasma metabolomic profiles in patients with essential hypertension. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187729. doi:10.1371/journal.pone.0187729
37. Guijas C, Montenegro-Burke JR, Warth B, Spilker ME, Siuzdak G. Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype. *Nat Biotechnol.* Apr 5 2018;36(4):316-320. doi:10.1038/nbt.4101
38. Quan H, Athirakul K, Wetsel WC, et al. Hypertension and impaired glycine handling in mice lacking the orphan transporter XT2. *Mol Cell Biol.* May 2004;24(10):4166-73. doi:10.1128/MCB.24.10.4166-4173.2004
39. Jackson AA, Dunn RL, Marchand MC, Langley-Evans SC. Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin Sci (Lond).* Dec 2002;103(6):633-9. doi:10.1042/cs1030633
40. Díaz-Flores M, Cruz M, Duran-Reyes G, et al. Oral supplementation with glycine reduces oxidative stress in patients with metabolic syndrome, improving their systolic blood pressure. *Can J Physiol Pharmacol.* Oct 2013;91(10):855-60. doi:10.1139/cjpp-2012-0341
41. Bartus M, Lomnicka M, Kostogrys RB, et al. 1-Methylnicotinamide (MNA) prevents endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic and diabetic rats. *Pharmacol Rep.* Jan-Feb 2008;60(1):127-38.
42. Ameta K, Gupta A, Kumar S, Sethi R, Kumar D, Mahdi AA. Essential hypertension: A filtered serum based metabolomics study. *Sci Rep.* May 19 2017;7(1):2153. doi:10.1038/s41598-017-02289-9

43. Dona AC, Jimenez B, Schafer H, et al. Precision high-throughput proton NMR spectroscopy of human urine, serum, and plasma for large-scale metabolic phenotyping. *Anal Chem.* Oct 7 2014;86(19):9887-94. doi:10.1021/ac5025039
44. Vyas A, Adnan G. Lipedema. *StatPearls.* 2023.
45. Wollina U. Lipedema-An update. *Dermatol Ther.* Mar 2019;32(2):e12805. doi:10.1111/dth.12805
46. Canning C, Bartholomew JR. Lipedema. *Vasc Med.* Feb 2018;23(1):88-90. doi:10.1177/1358863X17739698
47. UK W. Best Practice Guidelines: The Management of Lipoedema. London, Wounds UK. 2017;

#### 4.4. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

##### 4.4.1. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego

Mój dotychczasowy dorobek naukowy, w którym jestem autorem/współautorem, obejmuje **68 pełnotekstowych prac**, w tym 43 artykuły oryginalne, 8 artykułów poglądowych, 11 opisów przypadków, 5 rozdziałów w podręcznikach i 1. praca kontrybutorska.

W 30. z tych prac jestem pierwszym autorem, w 13. - drugim autorem, w 3. - ostatnim autorem.

Jestem też autorem/współautorem **52. komunikatów zjazdowych**, prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

**Sumaryczny współczynnik wpływu (ang. impact factor, IF)** opublikowanych prac bez uwzględnienia pracy kontrybutorskiej wynosi **70,005**, natomiast liczba punktów ministerialnych MEiN wynosi **2285**.

Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wszystkich opublikowanych prac z wyłączeniem z listy sześciu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego wynosi 56,071, natomiast liczba punktów ministerialnych MEiN wynosi 1840.

Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wszystkich opublikowanych prac przed uzyskaniem stopnia doktora wynosił 2,739, natomiast liczba punktów ministerialnych MEiN wynosiła 87. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wszystkich opublikowanych prac po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 67,266, natomiast liczba punktów ministerialnych MEiN wynosi 2198,0.

**Liczba cytowań** publikacji według bazy Web of Science (dane z dnia 15.04.2024) wynosi 510 (bez autocytowań - 493).

**Liczba cytowań** publikacji według bazy SCOPUS (dane z dnia 15.04.2024) wynosi 647 (bez autocytowań - 630).

**Indeks Hirscha (H-index)** według bazy Web of Science wynosi 10, a według bazy SCOPUS wynosi 13 (dane z dnia 15.04.2024).

#### 4.4.2. Główne kierunki pozostałych badań naukowych

Głównymi kierunkami moich badań naukowych, poza dwoma opisanymi powyżej cyklami prac, były następujące zagadnienia, ujęte chronologicznie:

##### 4.4.2.1. Ocena objawów depresyjnych i lękowych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi

W czasie studiów medycznych należałam do Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, prowadzonego przez prof. Tomasza Wróbla i prof. Grzegorza Mazura, w którym pełniłam funkcję vice-przewodniczącej. W ramach pracy w kole naukowym między innymi realizowałam badanie w ramach grantu uczelnianego nr 09/03, kierowanego przez prof. Tomasza Wróbla, we współpracy z prof. Krzysztofem Małyszczakiem z Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Celem wspomnianego badania była ocena objawów lękowych i depresyjnych u pacjentów leczonych z powodu nowotworów hematologicznych.

Praca w kole naukowym zaowocowała publikacjami oraz zajęciem pierwszego miejsca na IX Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych w 2004 r., w sesji hematologiczno-onkologicznej, za wygłoszoną przez mnie pracę pt.: „Nasilenie objawów depresyjnych i lękowych oraz poziom neurotyzmu u pacjentów leczonych z powodu nowotworów hematologicznych”. Praca w kole naukowym spowodowała również, że dalszą drogę zawodową postanowiłam poświęcić nie tylko pracy klinicznej, ale również pracy naukowej.

We wspomnianym badaniu ankietowym, realizowanym w ramach grantu uczelnianego oceniono 45. pacjentów z nowotworami hematologicznymi, 29. pacjentów z różnymi, nieonkologicznymi chorobami internistycznymi oraz 29. osób zdrowych. Za pomocą kwestionariuszy oceniono nieswoiste cierpienie psychiczne (za pomocą Ogólnego Kwestionariusza Zdrowia, ang. General Health Questionnaire, GHQ) oraz nasilenie objawów depresyjnych i lękowych (za pomocą kwestionariusza Present State Examination (PSE)). Badanie wykazało, że objawy depresyjne były obecne u 29% chorych hematologicznych, u 11% pacjentów z innymi chorobami internistycznymi i u 2% w grupie osób zdrowych. Grupy pacjentów miały również znacząco wyższy poziom nieswoistego cierpienia psychicznego (w skali GHQ), natomiast różnice w ilości zaburzeń lękowych uogólnionych pomiędzy grupami były na granicy istotności statystycznej, przy czym również największa ilość zaburzeń lękowych uogólnionych była obserwowana w grupie hematologicznej (u 11%), a najmniejsza w grupie kontrolnej (u 7%). Wyniki badania silnie wskazywały na potrzebę traktowania terapii psychologicznej/psychiatrycznej jako części leczenia hematologicznego.

##### Publikacja:

- a) Małyszczak Krzysztof, Wróbel Tomasz, Mazur Grzegorz, Lindner Karolina, **Pyszel Angelika**, Kiejna Andrzej, Kulickowski Kazimierz, Andrzejak Ryszard: Objawy lękowe i depresyjne u pacjentów leczonych na nowotwory hematologiczne, *Psychiatria Polska*, 2005, 39 (1), s.33-40

#### 4.4.2.2. Związek pomiędzy cechami osobowości, objawami depresyjnymi i lękowymi a nieswoistym cierpieniem psychicznym

Badania ankietowe kontynuowałam we współpracy z prof. Krzysztofem Małyszczakiem.

Celem pierwszego badania (wymienione poniżej) była ocena związku między objawami lękowymi i depresyjnymi a cierpieniem psychicznym i funkcjonowaniem. Cierpienie psychiczne zostało ocenione za pomocą Ogólnego Kwestionariusza Zdrowia (General Health Questionnaire, GHQ), natomiast funkcjonowanie oceniono za pomocą Skali Ogólnej Oceny Funkcjonowania (Global Assessment of Functioning, GAF). Badaniem objęto pacjentów zgłaszających się do lekarza psychiatry (42 osoby) oraz do lekarza internisty (65 osób) z powodu objawów depresyjnych lub lękowych. Badanie wykazało, że na parametry funkcjonowania i cierpienia psychicznego w znacznej mierze miało wpływ nasilenie objawów depresyjnych, natomiast w mniejszym stopniu wpływało nasilenie objawów lękowych.

Celem drugiego badania, przeprowadzonego na populacji pacjentów z różnymi chorobami internistycznymi, była odpowiedź na pytanie czy cechy osobowości ujęte w skali Eysencka (neurotyzm, ekstrawersja, psychotyzm i kłamstwo) mogą mieć znaczenie w odczuwanym stresie psychologicznym, ocenionym za pomocą Ogólnego Kwestionariusza Zdrowia (General Health Questionnaire, GHQ) w obecności choroby somatycznej. W badaniu korzystaliśmy z ankiet zebranych u chorych z nowotworami hematologicznymi (n=45). Pozostali chorzy uczestniczący w badaniu byli pacjentami z różnymi chorobami internistycznymi (n=46), leczonymi w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, w której realizowałam studia doktoranckie i rezydenturę z chorób wewnętrznych. Osoby zdrowe, z grupy kontrolnej (n=45), pochodziły z populacji ogólnej (rodzina i znajomi badaczy). Badanie wykazało, że neurotyzm jest cechą, której natężenie koreluje z doświadczanym stresem psychologicznym, zarówno u osób chorych, jak i zdrowych. Natężenie neurotyzmu było podobne w każdej z grup, co oznaczało, że nasilenie tej cechy jest wartością stałą dla danej osoby i nie zależy od występowania choroby somatycznej. Wyniki badania wskazywały zatem, że neurotyzm jest cechą osobowości, zwiększającą podatność na stres psychologiczny, w tym stres związany z wystąpieniem choroby somatycznej.

Celem trzeciego badania była ocena związku neurotyzmu i objawów depresyjnych w różnych grupach pacjentów, w tym w grupie pacjentów hematologicznych (n=45), internistycznych (n=46), z infekcją HCV (n=48) oraz w grupie osób zdrowych (n=45). W badaniu wykazano, że poziom neurotyzmu był podobny w każdej z grup, natomiast grupy istotnie różniły się nasileniem objawów depresyjnych. Najwyższą punktację w skali depresji miała grupa pacjentów z nowotworami hematologicznymi, mniejszą - grupa z chorobami internistycznymi, jeszcze mniejszą – grupa pacjentów z infekcją HCV i najmniejszą – grupa osób zdrowych. Interakcja pomiędzy stopniem neurotyzmu a nasileniem depresji zależała od rodzaju grupy pacjentów. Największa interakcja była obserwowana

w grupie pacjentów hematologicznych, pośrednia w grupach z chorobami internistycznymi i z infekcją HCV, a najmniejsza w grupie osób zdrowych. Wyniki badania wskazywały, że o nasileniu objawów depresyjnych decyduje interakcja pomiędzy stresem wywoływanym daną chorobą a określonym poziomem neurotyzmu u danego pacjenta.

Publikacje:

- a) Małyszczak Krzysztof, Pawłowski Tomasz, **Pyszel Angelika**, Kiejna Andrzej: Związek objawów lękowych i depresyjnych z cierpieniem psychicznym i funkcjonowaniem, *Psychiatria Polska*, 2006, vol. 40, nr 2, s. 269-277
- b) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Lindner Karolina, Wróbel Tomasz, Mazur Grzegorz, Kiejna Andrzej, Kulickowski Kazimierz, Andrzejak Ryszard: General psychological distress and personality traits in physically ill patients, *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 2007, vol. 9, nr 1-2, s. 57-60
- c) Małyszczak Krzysztof, Wróbel Tomasz, **Chachaj Angelika**, Inglot Małgorzata, Kiejna Andrzej: Impact of interaction between somatic illness and trait neuroticism on depressive symptoms, *Eur J. Psychiatr*, 2010, vol. 24, nr 4, s. 210-219

#### 4.4.2.3. Badanie cech osobowości u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Realizując studia doktoranckie oraz rezydenturę w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu, postanowiłam kontynuować badania naukowe ankietowe, opierając się na doświadczeniu, jakie zdobyłam w czasie pracy naukowej w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu i w czasie współpracy z prof. Krzysztofem Małyszczakiem. Projektem, który postanowiłam wtedy zrealizować było zbadanie czy cechy osobowości mogą mieć znaczenie w nadciśnieniu tętniczym. Pomysł na badanie wynikał ze znanego wpływu emocji na chwilowe wartości ciśnienia tętniczego. Za pomocą odpowiednich kwestionariuszy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i w grupie osób zdrowych oceniliśmy następujące cechy osobowości: aleksytymię, wrogość, dostosowanie społeczne, neurotyzm i kłamstwo. Badania cech osobowości w nadciśnieniu tętniczym prowadziłam w kontynuowanej współpracy z prof. Krzysztofem Małyszczakiem.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych w Klinice, jak również z udziałem pacjentów, którzy zgłosili się na bezpłatne badania przesiewowe układu krążenia zorganizowane w podwrocławskiej wsi Boguszyce w ramach Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierowanego przez prof. Andrzeja Szubę, wykazaliśmy, że cechy osobowości wykazują słaby, ale statystycznie znamienne związek z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. Badania wskazywały, że osoby z nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się większą skłonnością do przeżywania negatywnych emocji, większą reaktywnością emocjonalną oraz mniejszą zdolnością



rozpoznawania i werbalizowania własnych emocji. Predyktorami nadciśnienia tętniczego okazały się być w naszych badaniach dostosowanie społeczne i kłamstwo.

Publikacje:

- a) **Chachaj Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Poręba Rafał, Woźniak Dorota, Jabłońska Dominika, Cedzyński Łukasz, Gać Paweł, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Wybrane cechy osobowości osób z nadciśnieniem tętniczym, *Nadciśnienie Tętnicze*, 2006, vol. 10, nr 6, s. 532-537
- b) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Szuba Andrzej: Podskala Kwestionariusza Aleksytymii Bermonda-Vorsta związana z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2007, vol. 16, nr 1, s. 43-47
- c) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Szuba Andrzej: Neurotyzm u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2007, vol. 16, nr 1, s. 49-52
- d) **Chachaj Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Kucharski Wojciech, Lukas Joanna, Pyszel Krystian, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Personality characteristics of patients with essential hypertension, *Clinical and Experimental Medical Letters*, 2009, vol. 50, nr 2, s. 93-97
- e) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Szuba Andrzej: Cechy osobowości związane z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2009, vol. 18, nr 2, s. 127-132

#### 4.4.2.4. Ocena niesprawności i problemów emocjonalnych kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej po leczeniu raka piersi

Coraz większe poczucie biegłości w pracach naukowych ankietowych wykorzystałam również w badaniu niesprawności i jakości życia kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej po leczeniu raka piersi. Wybór tematu (obrzęk limfatyczny) podyktowany był spotkaniem z prof. Andrzejem Szubą, promotorem mojego doktoratu. Początkowo przeprowadziłam badanie ankietowe u pacjentek z obrzękiem limfatycznym w Towarzystwie „Amazonki”. Oceniłam 283 kobiety po mastektomii, w tym 84 kobiety z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej i 181 kobiet bez tego powikłania. Następnie, w ramach doktoratu (monografia) przeprowadziłam ocenę niesprawności fizycznej i psychicznej oraz jakości życia u pacjentek po mastektomii z rejestru kobiet operowanych w Dolnośląskim Centrum Onkologii (współpraca z dr. Radosławem Tarkowskim). Kwestionariusze zostały wysłane pocztą do 1250 kobiet i zostały wypełnione i odesłane przez 404 kobiety (wskaźnik odpowiedzi 33,47%). Ostatecznie, na podstawie pomiarów kończyn górnych wykonanych przez respondentki, do grupy z obrzękiem limfatycznym zakwalifikowano 117 kobiet, natomiast do grupy bez obrzęku 211 kobiet.

Badania wykazały, że kobiety po leczeniu raka piersi z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej w porównaniu do kobiet bez tego powikłania miały większą niesprawność, cierpienie psychiczne i gorszą jakość życia. Ból w obrębie kończyny górnej i operowanej piersi, trudności w poruszaniu kończyną, obrzęk zlokalizowany w zakresie dłoni i operowanej piersi, przebyte zapalenia skóry i tkanki podskórnej kończyny z obrzękiem oraz przebycie chemioterapii były czynnikami związanymi ze statystycznie większą niesprawnością, większym cierpieniem psychicznym



i gorszą jakością życia. Wielkość obrzęku, wiek, BMI oraz obecność obrzęku w zakresie kończyny dominującej nie wiązały się z gorszym funkcjonowaniem kobiet z obrzękiem limfatycznym.

Dwa artykuły, które opublikowałam na temat niesprawności fizycznej, psychicznej i jakości życia kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej, odpowiednio przed i po doktoracie w czasopiśmie „Lymphology” i w czasopiśmie „Psycho-Oncology”, są moimi najlepiej cytowanymi pracami. Aktualnie (dane z dnia 15.04.2024) zostały zacytowane odpowiednio 107 razy oraz 169 razy według bazy Web of Science.

Publikacje:

- a) **Pyszel Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Pyszel Krystian, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema, Lymphology, 2006, vol. 39, nr 4, s. 185-192
- b) **Chachaj Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Pyszel Krystian, Lukas Joanna, Tarkowski Radosław, Pudełko Marek, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Niesprawność kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej po leczeniu raka piersi, Phlebological Review, 2007, vol. 15, nr 5, s. 145-150
- c) **Chachaj Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Lukas Joanna, Pyszel Krystian, Pudełko Marek, Tarkowski Radosław, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Jakość życia kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej po leczeniu raka piersi, Współczesna Onkologia, 2007, vol. 11, nr 9, s. 444-448
- d) **Chachaj Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Pyszel Krystian, Lukas Joanna, Tarkowski Radosław, Pudełko Marek, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Physical and psychological impairments of women with upper limb lymphedema following breast cancer treatment, Psycho-Oncology, 2010, vol. 19, nr 3, s. 299-305

#### 4.4.2.5. Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) w nowotworach hematologicznych

ADMA i SDMA to odpowiednio asymetryczna i symetryczna dimetyloarginina. Są to metylowe pochodne L-argininy, powstające w wyniku degradacji metylowanych białek podczas ich hydrolitycznego rozkładu. ADMA hamuje syntezę tlenku azotu (NO) poprzez konkurencyjne hamowanie syntazy tlenku azotu (NOS). Podwyższone stężenie ADMA w osoczu wiąże się z dysfunkcją śródbłonna, zwężeniem naczyń, podwyższeniem ciśnienia krwi i nasileniem miażdżycy. Podwyższone stężenia osoczkowego ADMA występują w wielu stanach klinicznych związanych z dysfunkcją śródbłonna zależną od NO, m.in. w hipercholesterolemii, nadciśnieniu tętniczym, zawale mięśnia sercowego, przewlekłej niewydolności nerek, przewlekłej niewydolności serca, cukrzycy, homocysteinemii i chorobie tętnic obwodowych. Podwyższone SDMA występuje w przewlekłej niewydolności nerek.

Badania ADMA i SDMA w nowotworach hematologicznych były prowadzone we współpracy z Kliniką Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, w której zbierano materiał badawczy od pacjentów z nowotworami hematologicznymi, oraz z Zakładem Biochemii Lekarskiej Akademii Medycznej we Wrocławiu, w którym oznaczono dimetyloargininy. Grupę kontrolną w badaniu utworzyli

pacjenci z praktyki lekarza rodzinnego oraz z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, dopasowani względem wieku, płci, chorób współistniejących (nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, niedokrwienia mięśnia sercowego, hipercholesterolemii) oraz nałogu palenia papierosów.

W pierwszym badaniu, poświęconym ocenie dimetyloarginin w nowotworach hematologicznych, po raz pierwszy wykazaliśmy, że stężenia ADMA i SDMA w osoczu były znacząco podwyższone u pacjentów z różnymi nowotworami hematologicznymi, tzn. z ostrą białaczką szpikową (AML), chłoniakami nieziarniczymi (nHL) i z przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL) w porównaniu do grupy kontrolnej.

W drugim, prospektywnym badaniu, na które otrzymałam grant uczelniany dla młodych naukowców na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (nr 18/Pbmn), również po raz pierwszy wykazaliśmy, że podwyższone stężenia ADMA i SDMA wiązały się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie z CLL. W badaniu oceniono również stężenie sVCAM-1, uznanego wskaźnika dysfunkcji śródbłonna w wielu schorzeniach. Badanie wykazało, że stężenie sVCAM-1 było istotnie podwyższone w grupach pacjentów z nowotworami hematologicznymi i korelowało ze stężeniami ADMA. Dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami ADMA i sVCAM-1 zdawały się potwierdzać ścisły związek pomiędzy ADMA, sVCAM-1 i dysfunkcją śródbłonna. Przyczyna podwyższenia ADMA i SDMA w nowotworach hematologicznych może mieć złożoną przyczynę. Prawdopodobnie może mieć znaczenie zwiększone tempo produkcji tych związków, spowodowane intensywnym katabolizmem białek oraz obniżony rozkład tych związków w wyniku upośledzonej aktywności dimetyloaminohydrolazy (DDAH).

#### Publikacje:

- a) Szuba Andrzej, **Chachaj Angelika**, Wróbel Tomasz, Dietczenia Justyna, Mazur Grzegorz, Antonowicz-Juchniewicz Jolanta, Kulickowski Kazimierz, Andrzejak Ryszard: Asymmetric dimethylarginine in hematological malignancies: a preliminary study, *Leukemia & Lymphoma*, 2008, vol. 49, nr 12, s. 2316-2320
- b) **Chachaj Angelika**, Wiśniewski Jerzy, Rybka Justyna, Butrym Aleksandra, Biedroń Monika, Krzystek-Korpacka Małgorzata, Fleszar Mariusz Grzegorz, Karczewski Maciej, Wróbel Tomasz, Mazur Grzegorz, Gamian Andrzej, Szuba Andrzej: Asymmetric and symmetric dimethylarginines and mortality in patients with hematological malignancies - a prospective study, *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, nr 5, art.e0197148 [14 s.], DOI:10.1371/journal.pone.0197148

#### 4.4.2.6. Związek pomiędzy obrazem limfoscyntygrafii a ryzykiem wystąpienia i ciężkością obrzęku limfatycznego kończyny górnej po leczeniu raka piersi

Obrzęk limfatyczny kończyny górnej może być powikłaniem leczenia onkologicznego raka piersi i występuje u około 30% kobiet po usunięciu pachowych węzłów chłonnych (ALND, ang. axillary lymph node dissection) oraz u ok. 6% kobiet po usunięciu węzła chłonnego wartowniczego (SLND, selective lymph node dissection). Brałam udział w badaniach, których celem była ocena ilościowa

i jakościowa limfoscyntygrafii kończyn górnych u kobiet po leczeniu raka piersi z ALND, celem określenia ryzyka wystąpienia i ciężkości obrzęku limfatycznego kończyny górnej.

W badaniu pilotażowym zbadano dziewiętnaście kobiet: 6 kobiet bez obrzęku limfatycznego kończyny górnej (grupa 1), 6 kobiet z łagodnym obrzękiem limfatycznym kończyny górnej (grupa 2) i 7 kobiet z ciężkim obrzękiem limfatycznym kończyny górnej (grupa 3). Badanie wykazało obecność czynnościowych węzłów chłonnych pachowych w obrębie operowanej pachy u kobiet bez obrzęku limfatycznego lub z łagodnym obrzękiem limfatycznym, natomiast u kobiet z ciężkim obrzękiem limfatycznym nie uwidoczniono węzłów chłonnych pachowych. Badanie wskazywało, że u pacjentek, które nie rozwinęły obrzęku limfatycznego lub rozwinęły obrzęk limfatyczny w stopniu łagodnym występuje funkcjonalny transport limfatyczny, rozwinęło się krążenie oboczne i są obecne węzły chłonne w okolicy pachowej po stronie operowanej.

W drugim badaniu porównano limfoscyntyografię kończyn górnych w dwóch punktach pomiarowych, tzn. przed zabiegiem operacyjnym ALND oraz po 1-6 tygodniach po zabiegu, u 30 kobiet, u których stwierdzono inwazyjnego raka piersi. Analiza limfoscyntygrafii wykazała, że węzły chłonne pachowe po operacji były obecne u 26 z 30 badanych kobiet. W porównaniu ze stanem przedoperacyjnym, uwidoczniono je w tym samym miejscu (u 12 kobiet), w tym samym i dodatkowo w innych lokalizacjach (u 9 kobiet) lub tylko w innych lokalizacjach (u 4 kobiet). U jednej kobiety nie uwidoczniono żadnych węzłów chłonnych pachowych, a u 4 kobiet stwierdzono limfocele. Badanie wykazało, że po ALND pozostaje zmienna liczba węzłów chłonnych pachowych, widocznych w limfoscyntygrafii. Klasyczny zabieg ALND nie pozwala zatem na całkowite wycięcie węzłów pachowych. Częściowe ich usunięcie i przerwanie różnej ilości pachowych dróg limfatycznych u poszczególnych pacjentek może wyjaśniać zmienną częstość występowania i różne nasilenie obrzęku limfatycznego po zabiegu ALND.

W trzecim, prospektywnym badaniu celem była ocena zmian w transporcie limfatycznym kończyn górnych po zabiegu ALND w porównaniu ze stanem przedoperacyjnym za pomocą limfoscyntygrafii u kobiet z obrzękiem limfatycznym i bez tego powikłania po roku i po dwóch latach od leczenia onkologicznego. Do badania włączono 44 kobiety z rozpoznaniem jednostronnego inwazyjnego raka piersi, u których zaplanowano leczenie operacyjne z procedurą ALND. Badanie stanowiło część większego projektu fizjoterapeutycznego, w którym kobiety po ALND zostały losowo przydzielone do czterech grup, które poddano: 1) ćwiczeniom rehabilitacyjnym; 2) ręcznemu drenażowi limfatycznemu; 3) kompresji pneumatycznej oraz 4) wyłącznie edukacji. Ocenę kliniczną, obejmującą pomiary obwodów kończyn górnych i limfoscyntyografię, przeprowadzono u każdej pacjentki przed operacją i 3 razy po operacji, tzn. po 1-6 tygodniach, po jednym roku i po dwóch latach od ALND. Kontrolę zakończono u 44 kobiet po jednym roku i u 32 kobiet po dwóch latach. Rozpoznanie obrzęku limfatycznego na podstawie pomiarów obwodów kończyn postawiono u 4 kobiet rok po ALND

(9%) i u 8 kobiet dwa lata po ALND (25%). Wśród kobiet z rozpoznanym klinicznie obrzękiem limfatycznym kończyny górnej jedynie 50% po pierwszym roku i 62% po dwóch latach od ALND zauważyło i zgłosiło obrzęk limfatyczny. Analiza fotopletyzmografii nie wykazała upośledzenia funkcji żylnych kończyn górnych po zabiegu ALND. Jakościowa analiza limfoscyntygramów wykazała, że u pacjentek, u których rozwinął się obrzęk limfatyczny najczęściej występował zanik wcześniej funkcjonalnych węzłów chłonnych i pojawiał się wsteczny przepływ skórny. I odwrotnie, pojawienie się funkcjonalnych węzłów chłonnych w różnych lokalizacjach po ALND zdawało się działać ochronnie przed rozwinieniem obrzęku limfatycznego kończyny górnej po leczeniu onkologicznym raka piersi.

#### Publikacje:

- a) Szuba Andrzej, **Pyszel Angelika**, Jędrzejuk Diana, Janczak Dariusz, Andrzejak Ryszard: Presence of functional axillary lymph nodes and lymph drainage within arms in women with and without breast cancer-related lymphedema, *Lymphology*, 2007, vol. 40, nr 2, s. 81-86
- b) Szuba Andrzej, **Chachaj Angelika**, Koba-Wszędybył Magdalena, Hawro R., Jasiński R., Tarkowski Radosław, Szewczyk Krzysztof, Bębenek M., Forgacz J., Jodkowska Anna, Jędrzejuk Diana, Janczak Dariusz, Mrozińska M., Pilch U., Woźniewski M.: Axillary lymph nodes and arm lymphatic drainage pathways are spared during routine complete axillary clearance in majority of women undergoing breast cancer surgery, *Lymphology*, 2011, vol. 44, nr 3, s. 103-112
- c) Szuba Andrzej, **Chachaj Angelika**, Koba-Wszędybył Magdalena, Hawro R., Jasiński R., Tarkowski Radosław, Bębenek M., Szewczyk Krzysztof, Forgacz J., Jodkowska Anna, Jędrzejuk Diana, Landwójtowicz Marcin, Janczak Dariusz, Malicka I., Pawłowska K., Piwowarczyk M., Pilch U., Woźniewski M.: Upper extremity lymphedema after axillary lymph node dissection: prospective lymphoscintigraphic evaluation, *Lymphology*, 2016, vol. 49, nr 2, s. 44-56

#### 4.4.2.7. Badania metabolomiczne w nowotworach hematologicznych i reumatoidalnym zapaleniu stawów

Metabolomika wydaje się być narzędziem przyszłości w medycynie. Drobne związki (metabolity), będące wynikiem choroby lub reakcji organizmu na chorobę i leczenie, potencjalnie mogą się stać wczesnymi biomarkerami chorób oraz biomarkerami odpowiedzi na leczenie.

Pierwsze badanie metabolomiczne, w którym brałam udział było realizowane w ramach współpracy z prof. Piotrem Młynarzem z Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej. Celem badania było określenie profilu metabolomicznego trzech nowotworów hematologicznych (AML, nHL i CLL), oraz określenie możliwych biomarkerów tych chorób. Materiał badawczy do tego badania pochodził z przeprowadzonego przez mnie wcześniej badania na temat ADMA i SDMA w nowotworach hematologicznych. Badanie wykazało, że analiza metabolomiczna pozwala na odróżnienie badanych nowotworów hematologicznych na podstawie kilku wyróżnionych związków. Z jednej strony daje to nadzieję na możliwość znalezienia biomarkerów tych chorób, jak również może być kluczem do zrozumienia szlaków biochemicznych metabolitów występujących

w nowotworach hematologicznych. Wyniki naszej pracy zostały przyjęte do druku w czasopiśmie „Oncotarget”, z wysokim wówczas IF (IF około 6). Niestety, wkrótce po przyjęciu naszej pracy do druku w 2018 r. czasopismo „Oncotarget” zostało usunięte bez podania jasnej przyczyny przez firmę Clarivate z indeksowania w Journal Citation Report, w tym z PubMed i z listy Web of Science.

W czasie zatrudnienia w 4. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką (4WSKzP) we Wrocławiu uczestniczyłam w badaniu we współpracy z dr. hab. Wojciechem Tańskim, komendantem 4WSKzP, w którym materiał badawczy pobieraliśmy od pacjentów leczonych biologicznie z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w Poradni Leczenia Biologicznego 4WSKzP. Osocze od pacjentów z RZS było pobierane w dwóch punktach pomiarowych - przed i po trzech miesiącach od rozpoczęcia leczenia biologicznego. Po nawiązaniu współpracy naukowej z dr. Iloną Dudką z Uniwersytetu Umea w Szwecji osocze od pacjentów z RZS zostało poddane analizie metabolomicznej. Analiza metabolomiczna wykazała, że w grupie osób, które odpowiedziały na leczenie biologiczne, po trzech miesiącach leczenia obserwowano znaczące różnice w metabolomach w porównaniu z profilami przed leczeniem. Zidentyfikowaliśmy 24 metabolity, które znacząco różniły się między dwoma punktami pomiarowymi (przed i po 3 miesiącach leczenia). Jedenaście metabolitów różnicowało osoby, które odpowiedziały na leczenie w porównaniu z osobami, które nie odpowiedziały na leczenie. Dodatkowo, N-acetyloglukozamina i N-acetylogalaktozamina (GlycA) oraz kwas N-acetyloneuraminowy (GlycB) pozwalały na przewidywanie odpowiedzi na leczenie przed jego rozpoczęciem. Zatem, GlycA i GlycB zdają się być obiecującymi biomarkerami do identyfikacji pacjentów z RZS, którzy odpowiedzą na leczenie biologiczne.

#### Publikacje:

- a) Wojtowicz Wojciech, **Chachaj Angelika**, Olczak Andrzej, Ząbek Andrzej, Piątkowska Elżbieta, Rybka Justyna, Butrym Aleksandra, Biedroń Monika, Mazur Grzegorz, Wróbel Tomasz, Szuba Andrzej, Młynarz Piotr: Serum NMR metabolomics to differentiate haematologic malignancies, Oncotarget, 2018, vol. 9, nr 36, s. 24414-24427, DOI:10.18632/oncotarget.25311
- b) Dudka Ilona, **Chachaj Angelika**, Sebastian Agata, Tański Wojciech, Stenlund Hans, Gröbner Gerhard, Szuba Andrzej: Metabolomic profiling reveals plasma GlycA and GlycB as a potential biomarkers for treatment efficiency in rheumatoid arthritis, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2021, vol. 197, art.113971 [10 s.], DOI:10.1016/j.jpba.2021.113971

#### 4.4.2.8. Prace poglądowe i rozdziały z podręczników o tematyce związanej z układem limfatycznym

Zainteresowanie układem limfatycznym chętnie przekładałam na pisanie prac poglądowych i rozdziałów do podręczników na temat różnych aspektów związanych z naczyniami chłonnymi, w tym na temat obrzęku limfatycznego, procesu transportu zwrotnego cholesterolu i jego roli w miażdżycy, procesu fizjologicznej i patologicznej limfangiogenezy, śródbłonna naczyń limfatycznych, fizjologii mikrokrążenia, chirurgii naczyń chłonnych oraz układu limfatycznego ośrodkowego układu nerwowego.

#### Publikacje:

- a) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Obrzęk limfatyczny kończyny górnej po leczeniu raka piersi, *Phlebological Review*, 2007, vol. 15, nr 4, s. 129-136, [Przedr. w: *Flebologia kliniczna. T.2: Klinika chorób żył w ciąży, zakrzepica żylna, malformacje naczyniowe, choroby układu chłonnego*; red. Zbigniew Rybak; Warszawa: Blackhorse, 2008; ISBN 978-83-61341-04-8]
- b) **Chachaj Angelika**, Drożdż Katarzyna, Szuba Andrzej: Procesy transportu zwrotnego cholesterolu i ich rola w regresji miażdżycy, *Postępy Biochemii*, 2008, vol. 54, nr 3, s. 301-307
- c) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Developmental and pathological lymphangiogenesis, W: *Angiogenesis and vascularisation: cellular and molecular mechanisms in health and diseases*, (red.) Józef Dulak, Alicja Józkowicz, Agnieszka Łoboda, Wien 2013, Springer-Verlag, s. 27-65, ISBN 978-3-7091-1427-8
- d) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Śródbłonek naczyń limfatycznych, *Postępy Biochemii*, 2013, vol. 59, nr 4, s. 379-385
- e) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Microcirculation, W: *VAS European Book on Angiology/Vascular Medicine: reference book for European training, courses and CESMA-UEMS European exam*, (red.) Mariella Catalano [i in.], Canterano 2018, Aracne, s. 115-125, ISBN 978-88-255-1052-2, DOI:10.4399/978882551052212
- f) **Chachaj Angelika**, Piller Neil, Boccardo Francesco, Szuba Andrzej: Lymphedema: general pathophysiology, prevention, and management in invasive cancer, W: *Cancer metastasis through the lymphovascular system*, (red.) Stanley P. Leong, S. David Nathanson, Jonathan S. Zager, Cham 2022, Springer, s. 261-271, ISBN 978-3-030-93083-7, DOI:10.1007/978-3-030-93084-4\_25
- g) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej, Paul Marek: Chirurgia naczyń chłonnych, W: *Chirurgia. T. 3 : chirurgia jamy brzusznej. Cz. 2. Chirurgia - układy narządowe. Cz. 1*, (red.) Grzegorz Wallner, Tomasz Banasiewicz, Warszawa 2022, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 381-397, ISBN 978-83-200-6614-2
- h) **Chachaj Angelika**, Gąsiorowski Kazimierz, Szuba Andrzej, Sieradzki Adrian, Leszek Jerzy: The lymphatic system in the brain clearance mechanisms - new therapeutic perspectives for Alzheimer's disease, *Current Neuropharmacology*, 2023, vol. 21, nr 2, s. 380-391, DOI:10.2174/1570159x20666220411091332

#### 4.4.2.9. Opisy przypadków klinicznych

W czasie pracy klinicznej często diagnozowałam i leczyłam pacjentów z rzadkimi chorobami lub ciekawym przebiegiem choroby. Niektóre interesujące przypadki kliniczne zostały opisane z moim współautorstwem jak poniżej.

#### Publikacje:

- a) Wróbel Tomasz, Mazur Grzegorz, **Pyszel Angelika**, Jeleń Michał, Kuliczkowski Kazimierz: Pozaszpikowa hematopoeza w węzłach chłonnych pachwinowych w przebiegu osteomielfibrozy - opis przypadku, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2004, vol. 111, nr 2, s. 223-226
- b) **Pyszel Angelika**, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Large-vessel giant cell arteritis = Olbrzymiokomórkowe zapalenie dużych tętnic, *Acta Angiologica*, 2006, vol. 12, nr 1, s. 34-41
- c) Wróbel Tomasz, Mazur Grzegorz, **Pyszel Angelika**, Biedroń Monika, Kuliczkowski Kazimierz: Rodzinne występowanie zespołów mielodysplastycznych, *Wiadomości Lekarskie*, 2006, vol. 59, nr 3/4, s. 285-288

- d) **Pyszel Angelika**, Skoczyńska Anna, Derkacz Arkadiusz, Poręba Rafał, Magott-Derkacz Agnieszka, Andrzejak Ryszard, Zembala Marian: Znacznych rozmiarów tętniak naczynia wiłńcowego skutecznie leczony kardiochirurgicznie. Opis przypadku wraz z omówieniem etiologii, diagnostyki i leczenia, *Kardiologia Polska*, 2007, vol. 65, nr 1, s. 54-57
- e) **Chachaj Angelika**, Drożdż Katarzyna, Chabowski Mariusz, Dzięgieł Piotr, Grzegorek Irmina, Wojnar Andrzej, Jaźwiec P., Szuba Andrzej: Chyloperitoneum, chylothorax and lower extremity lymphedema in woman with sporadic lymphangioliomyomatosis successfully treated with sirolimus: a case report, *Lymphology*, 2012, vol. 45, nr 2, s. 53-57
- f) Drożdż Katarzyna, Chabowski Mariusz, **Chachaj Angelika**, Gać Paweł, Szołkowska Małgorzata, Janczak Dariusz, Szuba Andrzej: Two cases of the bronchial carcinoid tumors successfully treated with the parenchymal-sparing bronchoplastic resections, *Journal of Thoracic Disease*, 2017, vol. 9, nr 8, E669-E673, DOI:10.21037/jtd.2017.06.141
- g) Drożdż Katarzyna, **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: The decongestive lymphatic therapy in the massive primary lower limb lymphedema treatment, *Acta Angiologica*, 2017, vol. 23, nr 3, s. 130-134, DOI:10.5603/AA.2017.0011
- h) Święcicka-Klama Agnieszka, Drożdż Katarzyna, Sapien-Raczkowska Bożena, Szuba Andrzej, **Chachaj Angelika**: Klippel-Trenaunay syndrome: case report and literature review, *Acta Angiologica*, 2019, vol. 25, nr 2, s. 120-125, DOI:10.5603/AA.2019.0009
- i) Drożdż Katarzyna, **Chachaj Angelika**, Gać Paweł, Fiszer Roland, Białkowski Jacek, Szuba Andrzej: Refractory hypertension and the lower limbs ischaemia as an aortic coarctation symptom, *Arterial Hypertension*, 2019, vol. 23, nr 1, s. 35-39, DOI:10.5603/AH.a2019.0005
- j) Klimas Kamil, Drożdż Katarzyna, **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Primary intestinal lymphangiectasia with lymphedema of lower extremities, *Acta Angiologica*, 2020, vol. 26, nr 4, s. 140-143, DOI:10.5603/AA.2020.0021
- k) Truszyński Aleksander, Brodowski Jakub, Jeleń Michał, Olik Mateusz, Putek Justyna, Sowicz Monika, Wróbel Tomasz, Szuba Andrzej, **Chachaj Angelika**: Unilateral lower extremity lymphedema as a first symptom of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (PCDLBCL-LT), *Acta Angiologica*, 2023, vol. 29, nr 1, s. 30-36, DOI:10.5603/aa.a2023.0003

#### 4.3.3. Udział w projektach badawczych

##### 4.3.3.1. Jako kierownik projektów

##### 4.3.3.1.1. Projekty zakończone (chronologicznie)

- 1) 2011-2013 – **grant uczelniany** Akademii Medycznej we Wrocławiu dla młodych naukowców, konkursowy grant badawczy nr 18/Pbmn, pt.: „Znaczenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) w przebiegu chłoniaków nieziarniczych i ostrych białaczek”

##### Publikacje:

- a) Wiśniewski Jerzy, Fleszar Mariusz G., Piechowicz Joanna, Krzystek-Korpacz Małgorzata, **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej, Lorenc-Kukuła Katarzyna, Masłowski Leszek, Witkiewicz Wojciech, Gamian Andrzej: A novel mass spectrometry-based method for simultaneous determination of asymmetric and symmetric dimethylarginine, L-arginine and L-citrulline optimized for LC-MS-TOF and LC-MS/MS, *Biomedical Chromatography*, 2017, vol. 31, art.e3994 [11 s.], DOI:10.1002/bmc.3994
- b) **Chachaj Angelika**, Wiśniewski Jerzy, Rybka Justyna, Butrym Aleksandra, Biedroń Monika, Krzystek-Korpacz Małgorzata, Fleszar Mariusz Grzegorz, Karczewski Maciej, Wróbel Tomasz,



Mazur Grzegorz, Gamian Andrzej, Szuba Andrzej: Asymmetric and symmetric dimethylarginines and mortality in patients with hematological malignancies - a prospective study, PLoS ONE, 2018, vol. 13, nr 5, art.e0197148 [14 s.], DOI:10.1371/journal.pone.0197148

- 2) 2012-2017 - **grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (NCN)**, wyłoniony na drodze konkursu OPUS 2 (grant nr 2011/03/B/NZ4/05509, kwota projektu – 681 840 zł), pt.: „Znaczenie skóry w patogenezie nadciśnienia tętniczego u człowieka”

Publikacje:

- a) **Chachaj Angelika**, Puła Bartosz, Chabowski Mariusz, Grzegorz Jędrzej, Szahidewicz-Krupska Ewa, Karczewski Maciej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Podhorska-Okołów Marzenna, Mazur Grzegorz, Gamian Andrzej, Szuba Andrzej: Role of the lymphatic system in the pathogenesis of hypertension in humans, Lymphatic Research and Biology, 2018, vol. 16, nr 2, s. 140-146, DOI:10.1089/lrb.2017.0051
- b) **Chachaj Angelika**, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorz Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Szuba Andrzej: Sodium accumulation in the skin is associated with higher density of skin lymphatic vessels in patients with arterial hypertension, Advances in Medical Sciences, 2023, vol. 68, nr 2, s. 276-289, DOI:10.1016/j.advms.2023.08.001
- c) **Chachaj Angelika**, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorz Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Szuba Andrzej: Multivariate bootstrap methodology to demonstrate the presence of the regulatory pathway provided by the skin interstitium and lymphatic vessels in patients with arterial hypertension, Advances in Clinical and Experimental Medicine, DOI: 10.17219/acem/184060

- 3) 2021 – **subwencja Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** o numerze SUB.C100.21.091, pt.: „Związek pomiędzy obrazem klinicznym obrzęku tłuszczowego a upośledzeniem funkcji układu limfatycznego”

Publikacja:

- a) **Chachaj Angelika**, Dudka Ilona, Jeziorek Małgorzata, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Szuba Andrzej: Lymphoscintigraphic alterations in lower limbs in women with lipedema in comparison to women with overweight/obesity, Frontiers in Physiology, 2023, vol. 14, art.1099555 [10 s.], DOI:10.3389/fphys.2023.1099555

#### **4.3.3.1.2. Projekt obecnie realizowany**

2024-2025 - **subwencja Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** o numerze SUBK.A480.24.015, pt.: „Porównanie czynników angiogennych, limfangiogennych oraz zapalnych przed i po 7-miesięcznej diecie ketogennej u kobiet z obrzękiem tłuszczowym”



#### 4.3.3.2. Jako wykonawca w projektach

##### 4.3.3.2.1. Projekty zakończone

- 1) 2003-2005 – **grant uczelniany** Akademii Medycznej we Wrocławiu nr 09/03, pt.: „Wpływ stanu psychicznego na nasilenie objawów niepożądanych, dostosowanie się do procedury leczniczej oraz jakość życia osób leczonych z rozpoznaniem chłoniaków”

Kierownik grantu: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

##### Publikacje:

- a) Małyszczak Krzysztof, Wróbel Tomasz, Mazur Grzegorz, Lindner Karolina, **Pyszel Angelika**, Kiejna Andrzej, Kulickowski Kazimierz, Andrzejak Ryszard: Objawy lękowe i depresyjne u pacjentów leczonych na nowotwory hematologiczne, *Psychiatria Polska*, 2005, vol. 39, nr 1, s. 33-40
- b) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Lindner Karolina, Wróbel Tomasz, Mazur Grzegorz, Kiejna Andrzej, Kulickowski Kazimierz, Andrzejak Ryszard: General psychological distress and personality traits in physically ill patients, *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 2007, vol. 9, nr 1-2, s. 57-60
- c) Małyszczak Krzysztof, Wróbel Tomasz, **Chachaj Angelika**, Inglot Małgorzata, Kiejna Andrzej: Impact of interaction between somatic illness and trait neuroticism on depressive symptoms, *Eur J. Psychiatr*, 2010, vol. 24, nr 4, s. 210-219

- 2) 2007-2010 – **grant uczelniany** Akademii Medycznej we Wrocławiu nr 1624, pt.: „Cechy osobowości u osób z nadciśnieniem tętniczym”

Kierownik grantu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szuba

##### Publikacje:

- a) **Chachaj Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Poręba Rafał, Woźniak Dorota, Jabłońska Dominika, Cedzyński Łukasz, Gać Paweł, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Wybrane cechy osobowości osób z nadciśnieniem tętniczym, *Nadciśnienie Tętnicze*, 2006, vol. 10, nr 6, s. 532-537
- b) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Szuba Andrzej: Podskala Kwestionariusza Aleksytymii Bermonda-Vorsta związana z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2007, vol. 16, nr 1, s. 43-47
- c) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Szuba Andrzej: Neurotyzm u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2007, vol. 16, nr 1, s. 49-52
- d) **Chachaj Angelika**, Małyszczak Krzysztof, Kucharski Wojciech, Lukas Joanna, Pyszel Krystian, Andrzejak Ryszard, Szuba Andrzej: Personality characteristics of patients with essential hypertension, *Clinical and Experimental Medical Letters*, 2009, vol. 50, nr 2, s. 93-97
- e) Małyszczak Krzysztof, **Pyszel Angelika**, Szuba Andrzej: Cechy osobowości związane z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2009, vol. 18, nr 2, s. 127-132

- 3) 2017-2019 – działalność statutowa **Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** o numerze ST.E220.17.047, pt.: "Analiza składu chłonki przedwężłowej u pacjentek po operacyjnym usunięciu węzłów chłonnych pachowych w przebiegu leczenia chorób nowotworowych"

Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szuba

##### Publikacje:

- a) **Chachaj Angelika**, Matkowski Rafał, Gröbner Gerhard, Szuba Andrzej, Dudka Ilona: Metabolomics of interstitial fluid, plasma and urine in patients with arterial hypertension: new insights into the underlying mechanisms, *Diagnostics*, 2020, vol. 10, nr 11, art.936 [18 s.], DOI:10.3390/diagnostics10110936

4) 2022-2023 – **subwencja Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** o numerze SUBK.D280.22.001, pt.: „Porównanie skuteczności diety ketogennej w zmniejszaniu masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej wśród pacjentek z obrzękiem tłuszczowym i pacjentek z otyłością bez współistniejącego obrzęku”

Kierownik projektu: Dr Małgorzata Jeziorek

Publikacje:

- a) Jeziorek Małgorzata, Szuba Andrzej, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Kujawa Krzysztof, **Chachaj Angelika**: The Effect of a Low-Carbohydrate High-Fat Diet on Laboratory Parameters in Women with Lipedema in Comparison to Overweight/Obese Women. *Nutrients*. 2023, 2;15(11):2619. DOI: 10.3390/nu15112619
- b) Jeziorek Małgorzata, **Chachaj Angelika**, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Truszyński Aleksander, Putek Justyna, Kujawa Krzysztof, Szuba Andrzej. The Benefits of Low-Carbohydrate, High-Fat (LCHF) Diet on Body Composition, Leg Volume, and Pain in Women with Lipedema, *Journal of Obesity* 2023. 1-11. DOI: 10.1155/2023/5826630.

#### 4.3.3.2.2. Projekty obecnie realizowane

- 1) 2019-2024 – **subwencja Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** o numerze SUB.E220.19.038, pt.: „Lipidomika tkanki tłuszczowej w obrzęku tłuszczowym i w otyłości pokarmowej”.

Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szuba

- 2) 2024-2026 - **międzynarodowy projekt Erasmus + KA220-VET** („Supportive approaches for the management of pediatric lymphedema education: healthcare professionals”)

Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szuba

### 5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

#### 5.1. PROJEKTY REALIZOWANE W INNEJ JEDNOSTCE NIŻ MACIERZYSTY UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

##### 5.1.1. Badanie realizowane w ramach projektu „WROVASC – Zintegrowane Centrum Sercowo-Naczyniowe” w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. J. Gromkowskiego i Centrum Badawczo-Rozwojowym we Wrocławiu

Rezultatem mojego udziału w zadaniu nr 1, pt.: „Rola układu limfatycznego i makrofagów w prewencji i regresji miażdżycy tętnic”, w projekcie WROVASC – Zintegrowane Centrum Sercowo-Naczyniowe”, finansowanego ze środków Regionalnego Europejskiego Funduszu Rozwoju w ramach

Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007-2013 i realizowanego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. J. Gromkowskiego i Centrum Badawczo-Rozwojowym we Wrocławiu jest publikacja, która stanowi artykuł nr 1 mojego cyklu habilitacyjnego.

Publikacja:

**Chachaj Angelika**, Verny Marie-Anne, Drożdż Katarzyna, Paślawski Robert, Paślawska Urszula, Janiszewski Adrian, Wojańska Anna, Karczewski Maciej, Gomułkiewicz Agnieszka, Fortunato Irmina, Piotrowska Aleksandra, Jabłońska Karolina, Chmielewska Magdalena, Podhorska-Okołów Marzenna, Dzięgiel Piotr, Janczak Dariusz, Mazur Andrzej, Szuba Andrzej: Effects of long-term high-fat diet and its reversal on lipids and lipoproteins composition in thoracic duct lymph in pigs, Medical Science Monitor, 2020, vol. 26, art.e917221 [8 s.], DOI:10.12659/MSM.917221

**5.1.2. Projekty realizowane w 4. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką (4WSKzP) we Wrocławiu**

**5.1.2.1. Zebranie materiału badawczego w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki (NCN)**

Dane medyczne i materiał badawczy (próbki skóry i krwi) od pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego, zbierane w ramach grantu NCN pt.: „Znaczenie skóry w patofizjologii nadciśnienia tętniczego u człowieka”, którego byłam kierownikiem, zostały w całości zebrane w Klinice Chirurgicznej w 4. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką (4WSKzP) we Wrocławiu. Artykuły, które zostały napisane na bazie tego materiału stanowią ważną część mojego osiągnięcia habilitacyjnego (artykuł 3, 4 i 5 cyklu habilitacyjnego).

Publikacje:

- a) **Chachaj Angelika**, Puła Bartosz, Chabowski Mariusz, Grzegorz Jędrzej, Szahidewicz-Krupska Ewa, Karczewski Maciej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Podhorska-Okołów Marzenna, Mazur Grzegorz, Gamian Andrzej, Szuba Andrzej: Role of the lymphatic system in the pathogenesis of hypertension in humans, Lymphatic Research and Biology, 2018, vol. 16, nr 2, s. 140-146, DOI:10.1089/lrb.2017.0051
- b) **Chachaj Angelika**, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorz Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Szuba Andrzej: Sodium accumulation in the skin is associated with higher density of skin lymphatic vessels in patients with arterial hypertension, Advances in Medical Sciences, 2023, vol. 68, nr 2, s. 276-289, DOI:10.1016/j.advms.2023.08.001
- c) **Chachaj Angelika**, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorz Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Szuba Andrzej: Association of the skin lymphangiogenesis parameters with arterial hypertension status in patients: an observational study, Advances in Clinical and Experimental Medicine, DOI:10.17219/acem/184060. Epub ahead of print.

5.1.2.2. Badania w ramach projektów realizowanych w czasie zatrudnienia w 4WSKzP, we współpracy z dr hab. Wojciechem Tańskim, komendantem 4WSKzP

**5.1.2.2.1. Ocena częstości stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) na Dolnym Śląsku.**

Publikacja powstała na bazie danych uzyskanych z Dolnośląskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Publikacja:

Tański Wojciech, **Chachaj Angelika**, Drożdż Katarzyna, Szuba Andrzej: Frequency of the use of biological treatment of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in Lower Silesia, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2016, vol. 70, s. 896-900, DOI:10.5604/17322693.1216375

**5.1.2.2.2. Porównanie profilu metabolomicznego osocza u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) przed i po 3-miesięcznym leczeniu biologicznym.**

Pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) kwalifikowaliśmy do badania z Poradni Leczenia Biologicznego w 4WSKzP.

Publikacja:

Dudka Ilona, **Chachaj Angelika**, Sebastian Agata, Tański Wojciech, Stenlund Hans, Gröbner Gerhard, Szuba Andrzej: Metabolomic profiling reveals plasma GlycA and GlycB as a potential biomarkers for treatment efficiency in rheumatoid arthritis, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2021, vol. 197, art.113971 [10 s.], DOI:10.1016/j.jpba.2021.113971

**5.1.2.2.3. Ocena zmian sercowych w rezonansie magnetycznym (MR) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK)**

Celem badania była ocena zmian morfologicznych i czynnościowych serca za pomocą rezonansu magnetycznego serca (CMR) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) bez klinicznie jawnej choroby serca.

Publikacje:

- a) Tański Wojciech, Gać Paweł, **Chachaj Angelika**, Sobieszczańska Małgorzata, Poręba Rafał, Szuba Andrzej: Selected clinical parameters and changes in cardiac morphology and function assessed by magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without clinically apparent heart disease, Clinical Rheumatology, 2021, vol. 40, nr 11, s. 4701-4711, DOI:10.1007/s10067-021-05777-6
- b) Tański Wojciech, Gać Paweł, **Chachaj Angelika**, Mazur Grzegorz, Poręba Rafał, Szuba Andrzej: Left ventricular myocardial strain assessed by cardiac magnetic resonance feature tracking in patients with rheumatoid arthritis, Insights into Imaging, 2021, vol. 12, art.5 [11 s.], DOI:10.1186/s13244-020-00948-6

### 5.1.2.3. Udział w badaniu kontrybutorskim „COMPASS”

W czasie zatrudnienia w 4 WSKzP brałam udział w badaniu o akronimie „COMPASS” (Cardiovascular. Outcomes in People Using Anticoagulation Strategies), w którym miałam pod opieką czterech pacjentów w okresie dwóch lat obserwacji. Wyniki badania zostały opublikowane z moim współautorstwem w artykule:

[John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Jackie Bosch [et al.] ; the COMPASS Investigators :]: Szuba Andrzej, **Chachaj Angelika**: Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease, New England Journal of Medicine, 2017, vol. 377, nr 14, s. 1319-1330, DOI:10.1056/NEJMoa1709118

## 5.2. PROJEKTY REALIZOWANE W RAMACH WSPÓŁPRACY MIĘDZYNARODOWEJ

### 5.2.1. Współpraca z dr Iloną Dudką z Uniwersytetu Umea w Szwecji

Dr Ilona Dudka jest specjalistą analityki metabolomicznej i pracuje na Wydziale Chemii na Uniwersytecie Umea w Szwecji. Dzięki tej współpracy możliwe było opracowanie metabolomiczne chłonki, krwi i moczu u pacjentów po zabiegu ALND (artykuł nr 2 cyklu habilitacyjnego) oraz we krwi u pacjentów leczonych biologicznie z powodu RZS. Ponadto, dr Ilona Dudka posiada także wiedzę i umiejętności z zakresu statystyki medycznej, co daje możliwość sprawnego opracowywania statystycznego wyników naszych badań. Współpracuję z dr Iloną Dudką już od kilku lat i nasze wspólne projekty są nadal kontynuowane. Obecnie tkanka tłuszczowa i krew od pacjentek z obrzękiem tłuszczowym i otyłością są poddawane analizie metabolomicznej.

Rezultatem dotychczasowej współpracy są następujące artykuły:

- a) **Chachaj Angelika**, Matkowski Rafał, Gröbner Gerhard, Szuba Andrzej, Dudka Ilona: Metabolomics of interstitial fluid, plasma and urine in patients with arterial hypertension: new insights into the underlying mechanisms, Diagnostics, 2020, vol. 10, nr 11, art.936 [18 s.], DOI:10.3390/diagnostics10110936
- b) Dudka Ilona, **Chachaj Angelika**, Sebastian Agata, Tański Wojciech, Stenlund Hans, Gröbner Gerhard, Szuba Andrzej: Metabolomic profiling reveals plasma GlycA and GlycB as a potential biomarkers for treatment efficiency in rheumatoid arthritis, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2021, vol. 197, art.113971 [10 s.], DOI:10.1016/j.jpba.2021.113971
- c) **Chachaj Angelika**, Dudka Ilona, Jeziorek Małgorzata, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Szuba Andrzej: Lymphoscintigraphic alterations in lower limbs in women with lipedema in comparison to women with overweight/obesity, Frontiers in Physiology, 2023, vol. 14, art.1099555 [10 s.], DOI:10.3389/fphys.2023.1099555
- d) **Chachaj Angelika**, Jeziorek Małgorzata, Dudka Ilona, Sowicz Monika, Adaszyńska Agnieszka, Truszyński Aleksander, Putek Justyna, Kuźnik Edwin, Małyszczak Krzysztof, Kujawa Krzysztof, Szuba Andrzej: Disability and emotional symptoms in women with lipedema: A comparison with overweight/obese women, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2024 Feb 13. DOI:10.17219/acem/181146

### 5.2.2. Współpraca z prof. Andrzejem Mazurem z Uniwersytetu Clermont-Ferrant we Francji

Dzięki współpracy z prof. Andrzejem Mazurem z Uniwersytetu Clermont-Ferrant we Francji możliwa była analiza lipoprotein chłonki świń, opisana w artykule nr 1 cyklu habilitacyjnego:

- a) **Chachaj Angelika\***, Verny Marie-Anne, Drożdż Katarzyna, Paślawski Robert, Paślawska Urszula, Janiszewski Adrian, Wojakowska Anna, Karczewski Maciej, Gomułkiewicz Agnieszka, Fortunato Irmina, Piotrowska Aleksandra, Jabłońska Karolina, Chmielewska Magdalena, Podhorska-Okołów Marzenna, Dzięgiel Piotr, Janczak Dariusz, Mazur Andrzej, Szuba Andrzej: Effects of long-term high-fat diet and its reversal on lipids and lipoproteins composition in thoracic duct lymph in pigs, Medical Science Monitor, 2020, vol. 26, art.e917221 [8 s.], DOI:10.12659/MSM.917221

### 5.2.3. Projekt międzynarodowy ERASMUS+

Obecnie współuczestniczę w międzynarodowym projekcie Erasmus + KA220-VET („Supportive approaches for the management of pediatric lymphedema education: healthcare professionals”), którego realizacja została zaplanowana na lata 2024-2026. Celem projektu jest edukacja pracowników medycznych sprawujących opiekę nad dziećmi (w tym pediatrów i rehabilitantów) w zakresie obrzęku limfatycznego u dzieci. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu jest liderem tego projektu, pod kierownictwem Prof. Andrzeja Szuby. Wymiana doświadczeń pomiędzy siedmioma krajami biorącymi udział w projekcie (Polska-lider, Turcja – Istambuł i Ankara, Dania, Włochy, Francja, Wielka Brytania, Czechy) będzie podstawą do opracowania wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia dzieci z obrzękiem limfatycznym kończyn.

## 5.3. PROJEKTY REALIZOWANE W RAMACH WSPÓŁPRACY Z INNYMI OŚRODKAMI W POLSCE

### 5.3.1. Współpraca z prof. Ivaną Stanimirovą z Wydziału Chemii na Uniwersytecie w Katowicach

Współpracę z prof. Ivaną Stanimirovą rozpoczęłam od opracowania wyników badania w ramach grantu NCN pt.: „Znaczenie skóry w patogenezie nadciśnienia tętniczego u człowieka”. Dzięki współpracy z prof. Ivaną Stanimirovą możliwe było opracowanie trudnego statystycznie materiału z tego badania, a rezultatem są dwa artykuły z mojego cyklu habilitacyjnego (artykuł nr 4 i 5). Współpraca z prof. Ivaną Stanimirovą jest kontynuowana. Prof. Ivana Stanimirova wykonała już opracowanie statystyczne kolejnego artykułu, przygotowywanego do druku.

#### Dotychczasowe publikacje:

- a) **Chachaj Angelika\***, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorzówka Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgiel Piotr, Szuba Andrzej: Sodium accumulation in the skin is associated with higher density of skin lymphatic vessels in patients with arterial hypertension, Advances in Medical Sciences, 2023, vol. 68, nr 2, s. 276-289, DOI:10.1016/j.advms.2023.08.001

- b) **Chachaj Angelika\***, Stanimirova Ivana, Chabowski Mariusz, Gomułkiewicz Agnieszka, Hodurek Paweł, Glatzel-Plucińska Natalia, Olbromski Mateusz, Piotrowska Aleksandra, Kuzan Aleksandra, Grzegorzówka Jędrzej, Ratajczak-Wielgomas Katarzyna, Nowak Aleksandra, Szahidewicz-Krupska Ewa, Wiśniewski Jerzy, Bromke Mariusz A., Podhorska-Okołów Marzenna, Gamian Andrzej, Janczak Dariusz, Dzięgieł Piotr, Szuba Andrzej: Association of the skin lymphangiogenesis parameters with arterial hypertension status in patients: an observational study, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, DOI:10.17219/acem/181146

### 5.3.2. Współpraca z prof. Rafałem Matkowskim z Dolnośląskiego Centrum Onkologii (DCO) we Wrocławiu

Dzięki współpracy z prof. Rafałem Matkowskim, kierownikiem Pododdziału Chirurgii Raka Piersi - Breast Unit w DCO, a także Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, możliwe było zebranie materiału badawczego od pacjentów po zabiegu usunięcia węzłów chłonnych pachowych (zabieg ALND), w ramach realizacji badania metabolomicznego chłonki, krwi i moczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia, którego wyniki zostały zebrane w publikacji, będącej częścią mojego cyklu habilitacyjnego (artykuł nr 2). Chłonka zebrana w ramach badania jest w dalszym opracowaniu, celem oceny kwasu hialuronowego.

#### Publikacja:

- a) **Chachaj Angelika\***, Matkowski Rafał, Gröbner Gerhard, Szuba Andrzej, Dudka Ilona: Metabolomics of interstitial fluid, plasma and urine in patients with arterial hypertension: new insights into the underlying mechanisms, *Diagnostics*, 2020, vol. 10, nr 11, art.936 [18 s.], DOI:10.3390/diagnostics10110936

### 5.3.3. Współpraca z prof. Piotrem Młynarzem z Wydziału Chemicznego na Politechnice Wrocławskiej

Pierwsze badanie metabolomiczne w którym brałam udział (oceniające profil metabolomiczny u pacjentów z nowotworami hematologicznymi) było realizowane we współpracy z prof. Piotrem Młynarzem z Wydziału Chemii na Politechnice Wrocławskiej.

#### Publikacja:

- a) Wojtowicz Wojciech, **Chachaj Angelika**, Olczak Andrzej, Ząbek Andrzej, Piątkowska Elżbieta, Rybka Justyna, Butrym Aleksandra, Biedroń Monika, Mazur Grzegorz, Wróbel Tomasz, Szuba Andrzej, Młynarz Piotr: Serum NMR metabolomics to differentiate haematologic malignancies, *Oncotarget*, 2018, vol. 9, nr 36, s. 24414-24427, DOI:10.18632/oncotarget.25311

### 5.3.4. Współpraca z Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu

W czasie realizacji zadań wynikających z grantu NCN, którym kierowałam, pt.: „Znaczenie skóry w patogenezie nadciśnienia tętniczego u człowieka”, oznaczenia stężenia sodu i zawartości wody w skórze zostały wykonane w Centrum Analiz Jakości Środowiska na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu.



## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

### **6.1. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA**

#### **6.1.1. Zajęcia dydaktyczne ze studentami**

Prowadzenie zajęć ze studentami rozpoczęłam w czasie studiów doktoranckich, które realizowałam w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego na Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 2004-2007. Prowadziłam wówczas ćwiczenia kliniczne w ramach pensum doktoranta z przedmiotu „choroby wewnętrzne” dla studentów medycyny na Wydziale Lekarskim oraz dla studentów stomatologii na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym.

Po zatrudnieniu w Zakładzie Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu na stanowisku asystenta w 2010 r. prowadziłam zajęcia dydaktyczne z przedmiotu „Farmakologia kliniczna” w semestrze letnim dla studentów medycyny Wydziału Lekarskiego.

W czasie pracy na stanowisku asystenta w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego w latach 2010-2013 prowadziłam ćwiczenia kliniczne z przedmiotu „choroby wewnętrzne” dla studentów medycyny na Wydziale Lekarskim i dla studentów stomatologii na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym.

W czasie zatrudnienia w Katedrze Pielęgniarstwa Klinicznego, a następnie w Zakładzie Angiologii na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (lata 2013-2019) prowadziłam zajęcia praktyczne przy pacjencie z przedmiotów: „Żywienie w chorobach endokrynologicznych” i „Żywienie w geriatrici” dla studentów Dietetyki II stopnia, oraz ćwiczenia kliniczne z przedmiotu „Angiologia i pielęgniarstwo angiologiczne - diagnoza, terapia, profilaktyka” dla studentów Pielęgniarstwa II stopnia.

Po zatrudnieniu w 10.2019 r. w Klinice Angiologii, Diabetologii i Nadciśnienia Tętniczego (od 10.2023 Klinika Angiologii i Chorób Wewnętrznych) Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prowadzę seminaria i ćwiczenia kliniczne z przedmiotu „choroby wewnętrzne” dla studentów medycyny Wydziału Lekarskiego i Wydziału English Division oraz zajęcia praktyczne przy pacjencie z przedmiotu „Żywienie w chorobach endokrynologicznych” dla studentów Dietetyki II stopnia na Wydziale Farmaceutycznym. Przez pierwsze dwa lata zatrudnienia w Klinice Angiologii, Diabetologii i Nadciśnienia Tętniczego prowadziłam również ćwiczenia kliniczne z przedmiotu „choroby wewnętrzne” dla studentów stomatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego.

#### **6.1.2. Rozdziały w podręcznikach**

Jestem współautorem czterech rozdziałów w podręcznikach o układzie limfatycznym, w tym trzech opublikowanych w języku angielskim. Rozdział o mikrokrażeniu jest częścią europejskiego podręcznika VAS, referencyjnego dla lekarzy szkolących się w angiologii przed egzaminem CESMA-



UEMS (the Council for European Specialist Medical Assessments). W 2025 roku przewidziane jest opublikowanie zaktualizowanego, drugiego, poprawionego wydania podręcznika VAS, również z moim współautorstwem.

#### Rozdziały:

- a) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Developmental and pathological lymphangiogenesis, W: Angiogenesis and vascularisation: cellular and molecular mechanisms in health and diseases, (red.) Józef Dulak, Alicja Józkowicz, Agnieszka Łoboda, Wien 2013, Springer-Verlag, s. 27-65, ISBN 978-3-7091-1427-8
- b) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej: Microcirculation, W: VAS European Book on Angiology/Vascular Medicine: reference book for European training, courses and CESMA-UEMS European exam, (red.) Mariella Catalano [i in.], Canterano 2018, Aracne, s. 115-125, ISBN 978-88-255-1052-2, DOI:10.4399/978882551052212
- c) **Chachaj Angelika**, Piller Neil, Boccardo Francesco, Szuba Andrzej: Lymphedema: general pathophysiology, prevention, and management in invasive cancer, W: Cancer metastasis through the lymphovascular system, (red.) Stanley P. Leong, S. David Nathanson, Jonathan S. Zager, Cham 2022, Springer, s. 261-271, ISBN 978-3-030-93083-7, DOI:10.1007/978-3-030-93084-4\_25
- d) **Chachaj Angelika**, Szuba Andrzej, Paul Marek: Chirurgia naczyń chłonnych, W: Chirurgia. T. 3 : chirurgia jamy brzusznej. Cz. 2. Chirurgia - układy narządowe. Cz. 1, (red.) Grzegorz Wallner, Tomasz Banasiewicz, Warszawa 2022, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 381-397, ISBN 978-83-200-6614-2

#### **6.1.3. Promotor pomocniczy prac doktorskich**

**Byłam promotorem pomocniczym pracy doktorskiej dr n. med. Agnieszki Świącickiej – Kłamy.** Temat pracy doktorskiej: „Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w polskiej grupie uczestników prospektywnego badania epidemiologicznego ludności miejskiej i wiejskiej (PURE)”; data obrony pracy doktorskiej: 19.10.2022; data nadania stopnia: 24.11.2022; Promotor: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Zatońska; Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Roman Junik i Prof. dr hab. n. med. Maria Klatka

**Jestem promotorem pomocniczym pracy doktorskiej mgr. Pawła Hodurka** (obecnie na etapie opracowywania monografii doktorskiej); temat wszczętego przewodu doktorskiego: „Opracowanie metod oznaczania kwasu hialuronowego i produktów jego rozkładu w chłonce wraz z opracowaniem technologii wytwarzania niektórych wzorców”.

#### **6.1.4. Promotor prac magisterskich**

W czasie zatrudnienia na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu byłam **promotorem dwóch prac magisterskich:**

- 1) pracy dyplomowej magisterskiej mgr Katarzyny Krawczyk na kierunku Pielęgniarstwo, zakończonej obroną w 2018 r., tytuł pracy: „Jakość życia chorych operowanych z powodu raka jelita grubego”

- 2) pracy dyplomowej magisterskiej mgr Gabrieli Kani na kierunku Dietetyka II stopnia, zakończonej obroną w 2019 r., tytuł pracy: „Ocena sposobu odżywiania osób z obrzękiem limfatycznym”

#### **6.1.5. Kierownik specjalizacji lekarskich**

Byłam kierownikiem specjalizacji dr n. med. Agnieszki Świącickiej - Klamy, która w 04.2023 ukończyła **szkolenie specjalizacyjne z chorób wewnętrznych**.

Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji dra n. med. Tomasza Matysa, będącego w trakcie **szkolenia specjalizacyjnego z angiologii**.

#### **6.1.6. Recenzje prac magisterskich i licencjackich**

W 2015 r. recenzowałam **pracę magisterską** pani Katarzyny Pabisiak na kierunku Dietetyka II stopnia; temat pracy: „Ocena częstości występowania niedożywienia na podstawie stanu odżywienia wśród pacjentów 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu”.

W 2016 r. recenzowałam **pracę licencjacką** pani Natalii Długosz na kierunku Dietetyka I stopnia; temat pracy: "Uzasadnienie postępowania żywieniowego w chorobie Hashimoto".

W 2017 r. recenzowałam **pracę licencjacką** pani Eweliny Zawady na kierunku Dietetyka I stopnia, temat pracy: "Zasadność i bezpieczeństwo mikroflory jelitowej w wybranych chorobach na podstawie przeglądu piśmiennictwa".

W 2017 r. recenzowałam **pracę licencjacką** pani Anny Urbańskiej na kierunku Dietetyka I stopnia, temat pracy: "Związek mikroflory jelitowej z funkcjonowaniem mózgu, na podstawie przeglądu piśmiennictwa".

#### **6.1.7. Opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Angiologii i Chorób Wewnętrznych**

Od 10.2023 r. pełnię funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Angiologii i Chorób Wewnętrznych. Obecnie, pod moją opieką, studenci przygotowują opisy ciekawych przypadków klinicznych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Angiologii i Chorób Wewnętrznych. Dwa przypadki zostały zaprezentowane w dniu 20.04.2024 przez studentkę Klaudię Kasperską z 5. roku Wydziału Lekarskiego na IX Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej pt.: „Trudni Pacjenci Internistyczni”. Za prezentację pt.: „Leczenie obrzęku żylnolimfatycznego kończyny górnej z czynną przetoką dializacyjną na ramieniu” studentka otrzymała II. miejsce.

#### **6.1.8. Opieka nad stażystami i praktykami studenckimi**

W czasie pracy klinicznej regularnie sprawowałam i sprawuję opiekę i nadzór nad szkoleniem studentów medycyny w trakcie praktyk wakacyjnych oraz lekarzy stażystów w trakcie stażu podyplomowego lub specjalizującego.

#### 6.1.9. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

a) Wygłosiłam następujące **wykłady na zaproszenie w sesjach plenarnych na konferencjach krajowych i międzynarodowych**:

- 1) Xth Central European Vascular Forum Congress, Warszawa, 20-22.10.2016, wykład pt.: „Lymphedema – differential diagnosis”
- 2) XXXIV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Flebologicznego „Flebologia wczoraj i dziś”, Krynica Zdrój, 17-19.03.2017, wykład pt.: „Układ limfatyczny a nadciśnienie tętnicze”
- 3) IV Konferencja „Flebologia estetyczna”, Warszawa, 23.09.2017, wykład pt.: „Powikłania skórne obrzęku limfatycznego – postępowanie”
- 4) VII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Zakopane, 30.05 - 01.06.2019, wykład pt.: „Układ limfatyczny w patogenezie nadciśnienia”
- 5) VIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Wrocław – online, 03-04.12.2021, wykład pt.: „Lipedema – patofizjologia i leczenie”
- 6) XV Kongres Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Wrocław, 25-27.08.2022, wykład pt.: „Układ limfatyczny w chorobach neurologicznych”
- 7) IV Konferencja sekcji Limfologicznej Polskiego Towarzystwa Flebologicznego „Limfologia i obrzęki limfatyczne”, Wrocław, 24-25.03.2023, wykład pt.: „Lipedema – patofizjologia i diagnostyka”
- 8) Lipedema World Congress, Poczdam, 05-07.10.2023, wykład pt.: „Lymphoscintigraphic alterations in lower limbs in women with lipedema in comparison to women with overweight/obesity”
- 9) XVI Kongres Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Warszawa, 22-23.03.2024, wykład pt.: „Lipedema – diagnostyka i leczenie”
- 10) 47<sup>th</sup> Congress of European Society of Lymphology (ESL), Istambul, Turcja, 30.05-01.06.2024, zaplanowany wykład pt.: „Lymphatic system in pathogenesis of hypertension in humans”

b) Jestem również autorem / współautorem **52. streszczeń na konferencjach krajowych i zagranicznych** (zostały wyszczególnione w dokumencie pt.: „Wykaz osiągnięć naukowych”).

#### 6.1.10. Wykładowca na kursach organizowanych przez CMKP

Podczas kursów z listy Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego (CMKP), obowiązkowych dla specjalizujących się lekarzy, wygłosiłam 39 wykładów (poświadczenie z CMKP w załączeniu), z czego:

- 16 wykładów w ramach kursów realizowanych ze środków UE w zakresie specjalizacji z medycyny pracy pt.: „Postępy w chorobach wewnętrznych”;

- 23 wykłady w ramach kursów w zakresie specjalizacji z angiologii (kursy: „Wprowadzenie do specjalizacji w dziedzinie angiologii” i „Podstawy limfologii”).

#### **6.1.11. Wykładowca na posiedzeniach naukowo-szkoleniowych towarzystw naukowych**

W dniu 20.01.2010 r. na posiedzeniu **Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Medycyny Pracy** wygłosiłam wykład na temat: „Cechy osobowości a nadciśnienie tętnicze”.

W dniu 02.02.2006 r. na posiedzeniu **Oddziału Wrocławskiego Towarzystwa Internistów Polskich**, w ramach spotkań pt.: „Postępy w chorobach wewnętrznych” wygłosiłam wykład na temat: „Tętniak prawej tętnicy wieńcowej – trudności diagnostyczne”.

### **6.2. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA**

#### **6.2.1. Funkcja adiunkta dydaktycznego**

Od 01.10.2015 r. nieprzerwanie pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego, początkowo w Zakładzie Angiologii na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, a od 01.10.2019 r. w Klinice Angiologii, Diabetologii i Nadciśnienia Tętniczego na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (od 10.2023 zmiana struktury i nazwy Kliniki na Klinikę Angiologii i Chorób Wewnętrznych).

Oprócz zadań wynikających bezpośrednio z funkcji adiunkta (układanie planów zajęć, bezpośredni kontakt i korespondencja z Działem Organizacji Dydaktyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz ze studentami w kwestiach związanych z prowadzeniem zajęć), przez wszystkie lata byłam również odpowiedzialna za tworzenie i aktualizację sylabusów z przedmiotów, które były prowadzone w danej jednostce, tzn.:

- „Choroby wewnętrzne – angiologia” dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz English Division Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu;

- „Żywnienie w chorobach endokrynologicznych” dla studentów Dietetyki II stopnia, początkowo na Wydziale Nauk o Zdrowiu, a obecnie na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu;

- „Żywnienie w geriatric” dla studentów Dietetyki 1. roku II stopnia na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu;

#### **6.2.2. Funkcje w Polskim Towarzystwie Angiologicznym (PTA)**

W kadencji 2020-2022 pełniłam funkcję **sekretarza PTA**.

W kadencji 2022-2024 byłam **członkiem Zarządu PTA**.

### 6.2.3. Członkostwo w Redakcji Czasopism

W czasopiśmie „Advances in Clinical and Experimental Medicine” (MEiN – 140; IF – 2,1) od 01.2021 r. pełnię funkcję **redaktora działu** tematycznego „angiologia”.

W czasopiśmie „International Journal of Molecular Sciences (MDPI) (MEiN – 140; IF – 5,6) – pełnię funkcję **redaktora gościnnego wydania specjalnego**, pt.: "Lymphatic System in Vascular Disease", 2023-2024.

### 6.2.4. Komitety naukowe i organizacyjne konferencji naukowych

Wielokrotnie byłam członkiem komitetu organizacyjnego i naukowego konferencji Sekcji Limfologicznej Polskiego Towarzystwa Flebologicznego, jak również Kongresu i Konferencji Naukowo - Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Angiologicznego:

- 1) I Międzynarodowa Konferencja Sekcji Limfologicznej Polskiego Towarzystwa Flebologicznego „Obrzęk Limfatyczny”, Wrocław, 22-23.04.2016  
– **członek komitetu organizacyjnego**
- 2) II Konferencja Limfologiczna, Wrocław, 16-17.03.2018  
– **członek komitetu organizacyjnego**
- 3) III Międzynarodowa Konferencja Sekcji Limfologicznej Polskiego Towarzystwa Flebologicznego, „Obrzęki limfatyczne 2020”, Wrocław, 17-18.04.2020  
– **członek komitetu organizacyjnego**
- 4) VII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Angiologicznego  
– **członek komitetu naukowego**
- 5) VIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Wrocław – online, 3-4.12.2021  
– **członek komitetu naukowego i organizacyjnego**
- 6) XV Kongres Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Wrocław, 25-27.08.2022  
– **członek komitetu naukowego i organizacyjnego**
- 7) IV Konferencja Limfologiczna: „Limfologia i obrzęki Limfatyczne 2023”, Wrocław, 24-25.03.2023  
– **członek komitetu naukowego i organizacyjnego**
- 8) IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Warszawa, 31.03 - 01.04.2023  
– **członek komitetu naukowego**
- 9) XVI Kongres Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Warszawa, 22-23.03.2024  
– **członek komitetu naukowego**

### 6.2.5. Organizowanie kursu limfologicznego

W latach 2017-2018, w czasie zatrudnienia w 4.Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką (4WSKzP) we Wrocławiu, byłam kierownikiem administracyjnym dwóch edycji kursu „Podstawy limfologii” dla lekarzy specjalizujących się w angiologii.

## 7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

### 7.1. UKOŃCZONE KURSY I SZKOLENIA

Ukończyłam liczne kursy i szkolenia przewidziane w ramach realizacji specjalizacji z chorób wewnętrznych i angiologii. Ponadto, uczestniczyłam również w poniższych kursach:

- 1) „**Ultrasonografia dopplerowska tętnic szyjnych i kręgowych**” – USG TRENER, 01.09.2016 r.
- 2) „**Ultrasonografia dopplerowska żył i tętnic kończyn dolnych**” – USG TRENER, 19-20.11.2016 r.
- 3) „**Ultrasonografia dopplerowska naczyń obwodowych**” - prof. dr hab. n. med. Marcin Gabriel - 6-9.12.2018 r., Wielkopolska Szkoła Diagnostyki Obrazowej
- 4) „**Tętnice szyjne i kręgowe; aorta, tętnice obwodowe. Kurs doskonalący**” - prof. dr hab. med. Marcin Gabriel – 11-12.01.2019 r., Wielkopolska Szkoła Diagnostyki Obrazowej
- 5) „**Leczenie ran techniką podciśnieniową – NPWT**” – PODOS, Warszawa, 20.09.2018 r.
- 6) „**EPE – warsztaty elektrokardiologii dla lekarzy pierwszego kontaktu – stopień podstawowy**”, Poznań 19-20.03.2005 r.

### 7.2. WYJAZDY ZAGRANICZNE

W dniach 8-10.05.2017 r. odbyłam wizytę w Klinice Limfologii „Lympho-Opt Clinic”, kierowanej przez dra Franza Josefa Schingale oraz w siedzibie i fabryce wyrobów kompresyjnych firmy Medi w Niemczech.

### 7.3. ZŁOŻONE WNIOSKI GRANTOWE

- 1) 2020r. - wniosek złożony do **Agencji Badań Medycznych (ABM)** w konkursie na niekomercyjne badania kliniczne (edycja III ABM/2020/1), nr 2020/ABM/01/001205, pt.: „Kompresjoterapia w profilaktyce obrzęków limfatycznych kończyn dolnych u chorych operowanych z powodu nowotworów układu moczowo-płciowego” – projekt nie otrzymał finansowania.
- 2) 2023r. - wniosek złożony do **Agencji Badań Medycznych (ABM)** w konkursie na badania head-to-head w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych lub eksperymentów badawczych

(edycja II ABM/2023/II), nr 2023/ABM/01/00079, pt.: „Porównanie skuteczności programów profilaktycznych z zastosowaniem pończoch uciskowych 2. klasy ucisku, w celu zmniejszenia częstości wystąpienia obrzęku limfatycznego kończyn dolnych po leczeniu onkologicznym nowotworów układu moczowo-płciowego” – projekt nie otrzymał finansowania.

#### 7.4. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

- 1) **Nagroda JM Rektora Zespołowa II stopnia** za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w roku 2020, za artykuł naukowy
- 2) 12.2010 - 09.2011 **Stypendium naukowe dla post-doc** – projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego i programu rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu (nr wewnętrzny projektu 1/POKL/4.1.1./2008). Cel badawczy: złożenie wniosku grantowego do Narodowego Centrum Nauki; wybrany temat badania: „Znaczenie układu limfatycznego w nadciśnieniu tętniczym”
- 3) **Zajęcie I miejsca na VII Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych we Wrocławiu (2002 r.)** w sesji hematologiczno-onkologicznej za pracę pt.: „Ekspresja białka P53 i neo-epitopu CK18 w nowotworach jajnika”
- 4) **Zajęcie I miejsca na IX-tej Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych we Wrocławiu (2004 r.)** w sesji hematologiczno-onkologicznej za pracę pt.: „Nasilenie objawów depresyjnych i lękowych oraz poziom neurotyzmu u pacjentów leczonych z powodu nowotworów hematologicznych”.

#### 7.5. RECENZJE W CZASOPISMACH

Recenzowałam artykuły w następujących czasopismach:

- Advances in Hygiene and Experimental Medicine/Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej
- Nutrients
- Healthcare
- Life
- Frontiers in Nutrition

#### 7.6. CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Angiologicznego i Polskiego Towarzystwa Flebologicznego.

### 7.7. PRAKTYKA LEKARSKA

Oprócz pracy naukowej jestem praktykującym zawodowo lekarzem specjalistą chorób wewnętrznych i angiologii, pracującym zarówno w szpitalu, jak i w opiece ambulatoryjnej publicznej i prywatnej. Wykonuję badania USG naczyń.

.....

(podpis wnioskodawcy)