



**Załącznik 3.**

# **AUTOREFERAT**

---

**AGNIESZKA MATUSZEWSKA**

**KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII**

**WYDZIAŁ LEKARSKI**

**UNIwersytet Medyczny we Wrocławiu**

---

**WROCLAW 2021**

**1. Imię i nazwisko:** Agnieszka Matuszewska

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

Dyplomy:

2004r. - dyplom lekarza, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2009r. - dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny - reumatologii. Tytuł rozprawy doktorskiej: „*Badanie stężenia wybranych markerów obrotu kostnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów*”. Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jacek Szechiński

Specjalizacje lekarskie:

2011r. - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych

2015r. - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie reumatologii

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

2004-2005r. - staż podyplomowy w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką we Wrocławiu

2005-2009r. - studia doktoranckie w Zakładzie Reumatologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu

2005-2007r. - szkolenie specjalizacyjne z zakresu chorób wewnętrznych w Oddziale Reumatologiczno-Internistycznym Okręgowego Szpitala Kolejowego we Wrocławiu

2007-2010r. - szkolenie specjalizacyjne z zakresu chorób wewnętrznych w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

2011-2014r. - szkolenie specjalizacyjne z zakresu reumatologii w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego/Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Od 2010r. do dzisiaj - pracownik naukowo-dydaktyczny w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu:

01.10.2010-30.09.2013r. asystent

od 01.10.2013r. adiunkt

**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.).**

Rozprawę habilitacyjną stanowi cykl powiązanych tematycznie 6 oryginalnych publikacji naukowych, w których jestem pierwszym autorem, przedstawiany jako osiągnięcie naukowe pt.: „*Badania wpływu leków na tkankę kostną i układ rozrodczy w kontekście ich potencjalnych działań niepożądanych*”

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Agnieszka Matuszewska**, Beata Nowak, Marta Rzeszutko, Krzysztof Zduniak, Marta Szandruk, Diana Jędrzejuk, Marcin Landwójtowicz, Marek Bolanowski, Małgorzata Pieśniewska, Joanna Kwiatkowska, Adam Szeląg. *Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats*. Pharmacol.Rep. 2016 Vol.68 no.5 s.1060-1064, tab. bibliogr. 30 poz. summ. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.06.012  
IF: 2,587  
Pkt. MNiSW/KBN: 25,00
2. **Agnieszka Matuszewska**, Beata Nowak, Diana Jędrzejuk, Marcin Landwójtowicz, Marek Bolanowski, Wojciech Dziewiszek, Anna Merwid-Ląd, Ewa Szeląg, Krzysztof Zduniak, Joanna Kwiatkowska, Adam Szeląg. *Long-term administration of fenspiride has no negative impact on bone mineral density and bone turnover in young growing rats*. Adv.Clin.Exp.Med. 2019; Vol.28, no.6, s.771-776, tab. bibliogr. 34 poz. summ. DOI: 10.17219/acem/93729  
IF: 1,727  
Pkt. MNiSW/KBN: 40,00
3. **Agnieszka Matuszewska**, Beata Nowak, Anna Nikodem, Diana Jędrzejuk, Danuta Szkudlarek, Krzysztof Zduniak, Jarosław Filipiak, Marta Szandruk-Bender, Tomasz Tomkalski, Ireneusz Ceremuga, Marek Bolanowski, Adam Szeląg. *Effects of efavirenz and tenofovir on bone tissue in Wistar rats*. Adv.Clin.Exp.Med. 2020 Vol.29 no.11 s.1265-1275, ryc. tab. bibliogr. 50 poz. summ, DOI: 10.17219/acem/127684  
IF: 1,727  
Pkt. MNiSW/KBN: 40,00
4. **Agnieszka Matuszewska**, Beata Nowak, Adam Szeląg, Anna Merwid-Ląd, Agnieszka Partyka, Tomasz Tomkalski, Marzenna Podhorska-Okolów, Aleksandra Piotrowska, Joanna Kwiatkowska, Wojciech Niżański. *Long-term stiripentol administration, an anticonvulsant drug, only mildly impair sperm parameters in rats*. Andrologia 2021 Vol.53 no.6 art.e14058, ryc. tab. bibliogr. summ. DOI: 10.1111/and.14058

IF: 2,775

Pkt. MNiSW/KBN: 70,00

5. **Agnieszka Matuszewska**, Beata Nowak, Anna Nikodem, Anna Merwid-Ląd, Benita Wiatrak, Tomasz Tomkalski, Diana Jędrzejuk, Ewa Szelaąg, Tomasz Sozański, Maciej Danielewski, Paulina Jawień, Ireneusz Ceremuga, Marta Szandruk-Bender, Marek Bolanowski, Jarosław Filipiak, Adam Szelaąg. *Antiepileptic stiripentol may influence bones*. Int.J.Mol.Sci. 2021 Vol.22 no.13 art.7162 [15 s.], ryc. tab. bibliogr. 72 poz. summ. DOI: 10.3390/ijms22137162

IF: 5,923

Pkt. MNiSW/KBN: 140,00

6. **Agnieszka Matuszewska**, Beata Nowak, Wojciech Niżański, Maria Eberhardt, Kinga Domrazek, Anna Nikodem, Benita Wiatrak, Krzysztof Zduniak, Kamil Olejnik, Anna Merwid-Ląd, Tomasz Tomkalski, Diana Jędrzejuk, Ewa Szelaąg, Marzenna Podhorska-Okołów, Aleksandra Piotrowska, Izabela Jęskowiak, Agata Heinrich, Maria Rutkowska, Wojciech Dziewiszek, Tomasz Sozański, Joanna Kwiatkowska, Paulina Jawień, Marek Bolanowski, Adam Szelaąg. *Long-term administration of abacavir and etravirine impairs semen quality and alters redox system and bone metabolism in growing male Wistar rats*. Oxidative Med.Cell.Longev. 2021 Vol.2021 art.5596090 [32 s.], ryc. tab. bibliogr. 107 poz. summ. DOI: 10.1155/2021/5596090

IF: 6,543

Pkt. MNiSW/KBN: 100,00

Summaryczny Impact Factor czasopism, w których ukazały się powyższe publikacje należące do przedstawianego cyklu wynosi: **21,069** a łączna ich punktacja MNiSW/KBN **415 pkt.** (z czego: **25 pkt. do 2018r. i 390 pkt. od 2019r.**).

Oświadczenia współautorów, określające indywidualny wkład w powstanie publikacji przedstawiono w załącznikach 6.1., 6.2., 6.3., 6.4., 6.5., 6.6.

#### **Omówienie celu naukowego ww prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:**

Farmakoterapia jest ważną, a niekiedy podstawową metodą leczenia wielu schorzeń. Jeżeli leki łagodzą lub znoszą objawy choroby lub zapobiegają ich wystąpieniu to te ich działania uznajemy za pożądane i korzystne. Każda farmakoterapia obciążona jest jednak ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych leków, które jeżeli są znane i opisane mogą zostać w odpowiednim czasie rozpoznane i wówczas pozwalają prawidłowo modyfikować przebieg leczenia.

Działanie niepożądane leku - według definicji Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z 2020 roku - to każde szkodliwe i niezamierzone działanie leku występujące podczas stosowania leku. Dotyczy to zarówno sytuacji, gdy lek jest prawidłowo dawkowany i stosowany w określonym wskazaniu, ale również w przypadkach wynikających z nieprawidłowego dawkowania (np. nadużywania, przedawkowania) lub stosowania leku poza warunkami i wskazaniami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu [1].

Polekowe działania niepożądane stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Są przyczyną schorzeń jatrogennych, większej chorobowości i śmiertelności wśród pacjentów. W przeszłości, dzieci uważane były za grupę o mniejszym ryzyku działań niepożądanych niż dorośli chociaż nowsze badania wskazują, że ryzyko tych działań niepożądanych jest porównywalne, o ile nawet nie wyższe w porównaniu z dorosłymi z wyłączeniem osób w wieku podeszłym. U dzieci polekowe działania niepożądane mogą odpowiadać za 0,4% do nawet 10,3% przyjęć do szpitala [2].

Przed wprowadzeniem leku do obrotu, jest on oceniany pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Jednakże, bardzo często niektóre działania niepożądane zostają poznane dopiero po wielu latach stosowania leku w praktyce. W badaniach klinicznych nowa substancja jest podawana kilku tysiącom osób, co powoduje, że dane dotyczące bezpieczeństwa terapii są ograniczone [3]. Szacuje się, że aby wykryć jedno działanie niepożądane leku, które występuje z częstością raz na 3 000 przypadków, lek należałoby podać 10 000 pacjentów [4]. Często leki tej samej grupy o podobnym mechanizmie działania, mają podobne działania niepożądane. Przykładem mogą być hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia przy stosowaniu diuretyków pętlowych. W praktyce działania niepożądane uważane za rzadkie przy jednym leku, mogą być zdecydowanie częstsze lub mieć cięższy przebieg, przy innym leku należącym do tej samej grupy. W grupie statyn ceriwestatyna została wycofana z leczenia z uwagi na wysokie ryzyko rhabdomyolizy [5], chociaż to działanie niepożądane może wystąpić przy stosowaniu wszystkich leków tej grupy. Trudne do stwierdzenia w badaniach klinicznych są także działania niepożądane ujawniające się dopiero po długim okresie przyjmowania leku. Czas stosowania leku przez uczestnika badania klinicznego zależy od projektu badania, ale jest często zbyt krótki, aby w ograniczonym czasie obserwacji można było rozpoznać wszystkie jego działania, szczególnie te rzadko występujące. Problemem jest także rozpoznanie działań niepożądanych występujących po okresie utajenia. Przykładem może być kardiomiopatia występująca po roku lub nawet dłuższym okresie bez objawów od zakończenia leczenia antybiotykami antracyklinowymi [4]. Kolejną trudnością w poznawaniu działań niepożądanych są działania leku na układy i narządy poza miejscem pożądanego działania farmakologicznego oraz jego metabolizmu i wydalania. Występowanie wad zastawkowych w sercu było powodem wycofania z obrotu deksfenfluraminy [6]. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko incydentów zatorowo-zakrzepowych [7]. Inhibitory pompy protonowej uważane przez ponad 30 lat za bezpieczne, bo bardzo wybiórczo

działające na enzym w komórce okładzinowej, okazały się lekami działającymi na wiele różnych komórek [8,9], a to zmusza do dalszych badań i być może weryfikacji naszych poglądów na ich bezpieczeństwo u niektórych pacjentów. Między innymi z tych powodów, po wprowadzeniu leku do obrotu, wskazane jest prowadzenie dalszych badań nad ich wpływem na poszczególne narządy i tkanki, a także monitorowanie występowania działań niepożądanych (np.: systemy raportowania polekowych działań niepożądanych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce, Europejska Agencja Leków, *Food and Drug Administration* w USA).

Poznanie wszystkich możliwych działań niepożądanych konkretnego leku jest kluczowe dla jakości i bezpieczeństwa terapii. Dzięki tej wiedzy, w wielu przypadkach można wcześniej rozpoznać polekowe działania niepożądane i czasem im zapobiegać.

Celem przedstawianego cyklu powiązanych tematycznie publikacji było poszerzenie wiedzy na temat właściwości stosowanych u dzieci leków pod kątem możliwych działań niepożądanych.

Dzieciństwo i okres dojrzewania to ważny okres szczególnie dla tkanki kostnej. W wyniku bardzo intensywnych procesów przebudowy, kości osiągają odpowiednią wielkość, kształt i masę. Leki wpływające w tym czasie niekorzystnie na kości mogą przyczynić się do zmniejszenia wzrostu, zaburzeń procesów metabolizmu kostnego, mineralizacji i mikroarchitektury kości. Po zakończeniu okresu wzrastania i zarośnięciu chrząstek wzrostowych, kości nie rosną na długość, co powoduje, że niski wzrost pozostanie na całe życie. Masa kostna nabyta w dzieciństwie i wieku młodzieńczym jest głównym czynnikiem determinującym wielkość szczytowej masy kostnej. Niska szczytowa masa kostna sprzyja wystąpieniu osteoporozy w późniejszym wieku. Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu charakteryzującą się małą masą kostną oraz zaburzeniem mikroarchitektury kości, a w konsekwencji osłabieniem wytrzymałości kości i zwiększoną ich podatnością na złamania [10]. Osteoporoza polekowa ma duży wpływ na rokowanie u pacjentów przy różnych przewlekłych schorzeniach [11].

W badaniach u dzieci, często trudno jest wykazać związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem leku, a wystąpieniem zaburzeń mineralizacji i mikroarchitektury kości. Metabolizm kostny jest regulowany przez wiele różnych czynników m.in. dietę, aktywność ruchową, stężenie hormonów płciowych (okres przed pokwitaniem/ okres dojrzalszości płciowej), schorzenia współistniejące (zaburzenia wchłaniania, uszkodzenie wątroby, choroba nerek), spożycie alkoholu, palenie papierosów, których współwystępowanie utrudnia zebranie do badań jednorodnych grup pacjentów a tym samym interpretację uzyskanych wyników. Szczególne trudności sprawia prawidłowa ocena wpływu pojedynczego leku na dany układ lub narząd u dzieci, gdy lek ten jest w praktyce zawsze stosowany w leczeniu skojarzonym z innymi lekami.

Terapię skojarzoną stosuje się m.in. w leczeniu HIV, gdzie pacjent przyjmuje co najmniej trzy leki antyretrowirusowe jednocześnie. Pojedyncze leki antyretrowirusowe są stosowane zgodnie z różnymi, stale modyfikowanymi schematami HAART. W celu wyboru optymalnej kombinacji leków, brane są pod uwagę skuteczność leków, aktualna wiedza na temat mutacji wirusowych i lekooporności. Schemat leczenia jest również personalizowany ze względu na choroby współistniejące i możliwość wywołania przez pojedynczy lek wybiórczej toksyczności tkankowej. Innym przykładem schorzenia, w którym stosuje się leczenie skojarzone jest padaczka wielolekooporna, np. zespół Dravet.

Osteoporoza często rozwija się powoli, długo nie dając objawów, co jest powodem późnego jej rozpoznawania. U dzieci, badania stężenia markerów metabolizmu kostnego w surowicy lub moczu wykazują ograniczoną przydatność w diagnostyce. Powszechnie wykonywane jest badanie densytometryczne kości (DXA). Jednakże, aby wykazać podczas terapii ubytek gęstości mineralnej kości w DXA zwykle potrzeba co najmniej kilku miesięcznej obserwacji. Ponadto, ze względu na ograniczenia metody, związane z rzutowaniem struktur trójwymiarowych na płaszczyznę dwuwymiarową, densytometria nie ocenia mikroarchitektury tkanki kostnej [12]. U dzieci niezwykle rzadko wykonuje się badania pozwalające ocenić mikroarchitekturę kości, tzn. badanie histologiczne lub tomografię komputerową kości [12]. Stąd dane na temat wpływu leków na mikroarchitekturę kości w okresie wzrostu pochodzą głównie z badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych.

Najważniejszym osiągnięciem naukowym badań, których wyniki przedstawiane są w niniejszym cyklu prac jest poszerzenie wiedzy na temat właściwości leków w kontekście ich potencjalnych działań niepożądanych.

W poszukiwaniu ewentualnych działań niepożądanych leków, początkowo skupiałam się na ich wpływie na tkankę kostną w okresie wzrostu. Do badania wybierano leki, które, u dzieci mogły być stosowane długotrwale. Badania prowadziłam na samcach szczurów, które ze względu na późne zarastanie nasad kości długich, są często stosowanym modelem eksperymentalnym, przy ocenie wpływu różnych substancji na rosnące kości [4,5]. Ten model eksperymentu pozwolił uzyskać jednorodność grupy badawczej (takie same warunki środowiskowe, dieta, brak schorzeń współistniejących), ocenić mikroarchitekturę kości oraz zbadać własności biomechaniczne kości. W celu poszukiwania nieznanych dotąd działań leków, stopniowo poszerzałam zakres badanych układów i narządów. Przewlekłe stosowanie leków może prowadzić do jatrogennych przyczyn zaburzeń płodności. Z uwagi na udział hormonów płciowych w regulacji metabolizmu kostnego oraz wrażliwość męskiego układu rozrodczego na różne ksenobiotyki [2], oceniałam wpływ leków na układ hormonalny, jądra oraz parametry nasienia u szczurów. Ze względu na znaczenie wątroby i nerek w metabolizowaniu i wydalaniu leków, badałam również ich wpływ na te narządy.



Pantoprazol jest lekiem należącym do inhibitorów pompy protonowej. Może być stosowany w leczeniu m.in. refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD), zapaleń przełyku, choroby wrzodowej, objawów dyspeptycznych, w trakcie eradykacji *Helicobacter pylori*, a także w profilaktyce uszkodzeń przewodu pokarmowego podczas terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W ostatnich latach obserwuje się zwiększone podawanie inhibitorów pompy protonowej nawet u małych dzieci i noworodków [13]. Pierwsza publikacja naukowa z cyklu pt. „*Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats*” stanowi wkład w dyskusję na temat wpływu długotrwałego podawania pantoprazolu na tkankę kostną. W badaniu eksperymentalnym, w grupie szczurów samców otrzymujących przez 84 dni pantoprazol stwierdziliśmy mniejszą gęstość mineralną kości (BMD) w badaniu densytometrycznym oraz mniejszą grubość chrząstki wzrostowej w badaniu histopatologicznym kości udowej, niż u szczurów grupy kontrolnej. Dodatkowo, w surowicy krwi zwierząt otrzymujących pantoprazol stężenie wapnia całkowitego i osteokalcyny (markera kościotworzenia) były mniejsze niż w grupie kontrolnej. Badanie to, nie wykazało zmian w stężeniu C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) (markera resorpcji tkanki kostnej), różnych białek o znaczeniu regulatorowym (osteoprotegeryny, liganda receptora aktywującego jądrocytyczny czynnik NF- $\kappa$ B - RANKL) ani fosforanów w surowicy. Stąd wniosek, że długotrwałe przyjmowanie pantoprazolu może zaburzać metabolizm kostny w okresie wzrostu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania inhibitorów pompy protonowej oraz uzyskane wyniki, prawdopodobną przyczyną tych obserwacji mogą być zmniejszenie wchłaniania wapnia wskutek zwiększenia pH żołądka oraz zmniejszenie grubości płytki wzrostowej.

Fenspiryd, lek o działaniu przeciwzapalnym i rozkurczającym oskrzela, przez wiele lat był stosowany w leczeniu ostrych i przewlekłych infekcji dróg oddechowych oraz zapaleń ucha środkowego u dzieci i młodzieży. Lek ten był stosowany w praktyce klinicznej w czasie planowania badania, uzyskiwania zgody Komisji Bioetycznej, a także prowadzenia badania i wysyłania manuskryptu do redakcji czasopisma. Fenspiryd został wycofany z obrotu w 2019r, po 46 latach stosowania w farmakoterapii z powodu uznania, że ryzyko wywoływania przez ten lek zaburzeń rytmu serca jest zbyt duże [14]. Druga publikacja naukowa z cyklu pt. „*Long-term administration of fenspiride has no negative impact on bone mineral density and bone turnover in young growing rats*” oceniała wpływ 90-dniowego podawania fenspirydu na kości w okresie wzrostu u szczurów. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można uznać, że ta publikacja jako pierwsza w świecie przedstawia badania wpływu fenspirydu na kości. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu podawaniu fenspirydu i/lub soli fizjologicznej szczurom, pobierano krew do badań laboratoryjnych (dzień 1 i dzień 93) oraz wykonywano badanie densytometryczne (dzień 2 i dzień 93). Po zakończeniu badania kości piszczelowe i udowe były ważone i mierzone. W prezentowanej pracy nie wykazano wpływu fenspirydu na badane markery metabolizmu kostnego (osteokalcyna, CTX), białka o znaczeniu regulatorowym (osteoprotegeryna, ligand receptora



aktywującego jądrowy czynnik NF-KB (RANKL)), stężenie wapnia całkowitego, fosforu nieorganicznego i parathormonu w surowicy. Nie wykazano także różnic w gęstości mineralnej ani parametrach makrometrycznych ich kości między badanymi grupami zwierząt. Wykazaliśmy, że 3-miesięczne podawanie fenspirydu samcom szczurów nie miało negatywnego wpływu na badane parametry metabolizmu kostnego, co sugeruje, że stosowanie fenspirydu w leczeniu ostrych i przewlekłych infekcji dróg oddechowych oraz zapaleń ucha środkowego u dzieci i młodzieży nie wpływało niekorzystnie na tkankę kostną.

Efawirenz i tenofowir to leki antyretrowirusowe stosowane długotrwale w leczeniu HIV w różnych schematach terapeutycznych u dzieci. Oba są inhibitorami odwrotnej transkryptazy, przy czym efawirenz jest nienukleozydowym, a tenofowir nukleotydydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy. W trzeciej publikacji naukowej z cyklu pt. „*Effect of efavirenz and tenofovir on bone tissue in Wistar rats*” analizowaliśmy wpływ efawirenz i dizoproksylu tenofowiru podawanych przez 24-tygodnie na tkankę kostną u samców szczurów. Efawirenz (grupa EF) zmniejszał masę kości udowej, średnicę kości udowej, indeks kości udowej, a także zaburzał mikroarchitekturę kości ocenianą w badaniu histologicznym. Jednocześnie wykazaliśmy obniżenie o 20% wartości modułu Younga w próbie zginania czteropunktowego kości udowej. U zwierząt w grupie EF stwierdzono również zmniejszenie masy, indeksu i długości kości piszczelowej. Dodatkowo w ocenie histopatologicznej drugiego kręgu lędźwiowego, wskaźnik bone surface/volume (BS/BV) był mniejszy, a grubość beleczek kostnych była większa. W badaniu immunohistochemicznym kręgów wykazano większą intensywność i rozległość ekspresji fosfatazy kwasnej odpornej na hamowanie winianem. U szczurów otrzymujących efawirenz przez 24-tygodnie stwierdzono w surowicy większe stężenie winianoopornej kwasnej fosfatazy alkalicznej 5b (markera aktywności osteoklastów), mniejsze stężenie osteokalcyny (markera tworzenia tkanki kostnej), a także większe stężenie wapnia całkowitego i fosforanów nieorganicznych w porównaniu z grupą kontrolną. U zwierząt otrzymujących tenofowir podawany przez 24-tygodnie stwierdzono mniejszą masę kości udowej, mniejszy indeks kości udowej oraz mniejszą średnicę w połowie długości kości udowej oraz piszczelowej niż w grupie kontrolnej. W badaniu densytometrycznym gęstość mineralna kości całego ciała (total body BMD) była mniejsza u szczurów z tenofowirem. W badaniu histologicznym kości udowej wykazano mniejszą liczbę beleczek kostnych oraz większą odległość między nimi, a dodatkowo w badaniu zgięcia czteropunktowego kości udowych moduł Younga był mniejszy. Wykazaliśmy, że długotrwała monoterapie zarówno efawirenzem jak i dizoproksylem tenofowiru mają niekorzystny wpływ na kości rosnących szczurów. Efawirenz wpływa na mikroarchitekturę kości, upośledzając ich właściwości biomechaniczne, co może być związane ze zwiększoną aktywnością osteoklastów i zmniejszonym tworzeniem tkanki kostnej. Dizoproksyl tenofowiru również zaburza mikroarchitekturę kości i własności biomechaniczne kości, a także upośledza mineralizację tkanki kostnej.

Stiripentol jest lekiem przeciwpadaczkowym, stosowanym w leczeniu skojarzonym, m.in. ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Czwarta publikacja naukowa z przedstawianego cyklu pt. „*Long-term stiripentol administration, an anticonvulsant drug, only mildly impair sperm parameters in rats*” analizuje wpływ przewlekłego podawania stiripentolu na układ rozrodczy u szczurów samców. W surowicy krwi szczurów otrzymujących przez 4-tygodnie stiripentol wykazano przejściowe zwiększenie stężenia testosteronu, hormonu folikulotropowego oraz większą wartość wskaźnika testosteron/SHBG. Po 24-tygodniach podawania stiripentolu te stwierdzone zmiany nie występowały. Objętość i masa jąder oraz masa najądrzy były takie same u zwierząt w grupach ze stiripentolem i kontrolnej. W badaniu immunohistochemicznym stwierdzono większą ekspresję białka MCM-7 (minichromosome maintenance 7 protein - białko uczestniczące w proliferacji komórek i regulacji cyklu komórkowego) w jądrach szczurów otrzymujących stiripentol. W badaniu nasienia pobranego z najądrzy nie wykazano różnic w liczbie, koncentracji i ruchliwości plemników. W bardzo małym odsetku stwierdzono specyficzne wady morfologiczne główki i wstawki plemników bez zmian w liczbie plemników o prawidłowej morfologii. Co interesujące, analiza nasienia z użyciem cytometru przepływowego CASA wykazała mniej plemników martwych (tj. z przerwaną błoną plazmatyczną) u szczurów otrzymujących stiripentol niż w grupie kontrolnej. Wśród plemników żywych u szczurów otrzymujących stiripentol wykazano większy odsetek komórek bez cech peroksydacji lipidów (LPO). Wyniki uzyskane w tym badaniu eksperymentalnym, nie wskazują na większe ryzyko występowania problemów z płodnością podczas stosowania stiripentolu, a większy odsetek plemników bez apoptozy i bez reorganizacji błony komórkowej stwierdzony w badaniach nasienia (podobnie jak w przypadku LPO) sugeruje nawet możliwe ochronne działanie stiripentolu i poprawę niektórych ocenianych parametrów nasienia u szczurów. Stwierdzone przez nas zmiany w morfologii nasienia i strukturze chromatyny wymagają dalszych badań pod kątem ich znaczenia w płodności. Są jednakże wkładem w dyskusję na temat oceny bezpieczeństwa stiripentolu i ukierunkowują ewentualne dalsze badania jego wpływu na układ rozrodczy.

Piąta publikacja naukowa z przedstawianego cyklu, pt. „*Antiepileptic stiripentol may influence bones*” dotyczy badań wpływu stiripentolu na tkankę kostną w okresie wzrostu. Według wiedzy autorki jest to pierwsza publikacja w piśmiennictwie analizująca wpływ tego leku podawanego pojedynczo na kości. W grupie szczurów otrzymujących stiripentol stwierdzono w badaniu mikrotomografii komputerowej ( $\mu$ CT) kości piszczelowych mniejszą grubość beleczek kostnych, mniejszą wartość tzw. bone volume fraction, większą wartość parametrów określanych jako trabecular pattern factor i structural model index (SMI), w porównaniu do odpowiednich wartości u zwierząt w grupie kontrolnej. Badanie zgięcia trójpunktowego wykazało mniejszy moduł Younga i mniejszą sztywność kości piszczelowych u zwierząt w grupie otrzymującej stiripentol w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach  $\mu$ CT kości

udowych oraz własności biomechanicznych kości udowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu do odpowiednich wartości u zwierząt grup kontrolnych. W surowicy krwi szczurów otrzymujących stiripentol przez 16-tygodni stwierdzono mniejsze stężenie N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (markera kościotworzenia), natomiast po 24-tygodniach mniejsze stężenie 1,25-dihydroksy-witaminy D<sub>3</sub>, większe stężenie lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) oraz większe stężenie fosforanów nieorganicznych, niż w grupie kontrolnej. Biorąc pod uwagę fakt, że u szczurów przebudowa kostna jest szybsza w kościach piszczelowych niż w kościach udowych, obecność zaburzeń mikroarchitektury kości piszczelowych w prezentowanym badaniu sugeruje możliwość niekorzystnego wpływu stiripentolu na tkankę kostną w okresie wzrostu. Uzyskane wyniki sugerują potrzebę monitorowania w surowicy stężeń witaminy D, wapnia, fosforanów, a także funkcji nerek u pacjentów leczonych długotrwale stiripentolem, a także wskazują na celowość dalszych ukierunkowanych badań, najlepiej prospektywnych.

Abakawir i etrawiryna to leki antyretrowirusowe stosowane w leczeniu skojarzonym HIV w różnych schematach terapeutycznych u dzieci. W szóstej publikacji naukowej z przedstawianego do oceny cyklu publikacji, pt. „*Long-term administration of abacavir and etravirine impairs semen quality and alters redox system and bone metabolism in growing male Wistar rats*” zbadano wpływ tych leków antyretrowirusowych na układ kostny, układ rozrodczy, funkcję wątroby i nerek u szczurów samców. Po 16-tygodniach podawania obu leków nie wykazano ich wpływu na gęstość mineralną kości piszczelowej i udowej. Jednakże u zwierząt otrzymujących abakawir (grupa AB) w badaniu mikrotomografii komputerowej wykazano większą frakcję objętościową kości (BV/TV), większą liczbę beleczek kostnych, większą gęstość połączeń między beleczkami kostnymi oraz mniejszą porowatość kości piszczelowej, w porównaniu do odpowiednich w grupie kontrolnej. Nie wykazano natomiast różnic w mikroarchitekturze kości piszczelowej pomiędzy zwierzętami grupy otrzymującej etrawirynę (grupa ET) i grupy kontrolnej. Badanie histologiczne kości piszczelowych wykazało większą wartość wskaźnika BV/TV w grupie z abakawirem. Badanie  $\mu$ CT kości udowych nie pokazało różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Moduł Younga w teście zginania czteropuntowego był większy w grupie otrzymującej abakawir (grupa AB) niż w grupie kontrolnej. Własności biomechaniczne kości udowych w grupie ET były porównywalne do grupy kontrolnej. Po 4 tygodniach podawania etrawiryny wykazano mniejsze stężenie 1,25-dihydroksyvitaminy D<sub>3</sub> w surowicy.

Stężenie FSH, testosteronu, estradiolu i SHBG w surowicy nie różniło się w 8-tygodniu badania pomiędzy grupą AB, ET i grupą kontrolną. Jednakże w tym samym czasie wykazano mniejsze stężenie hormonu luteinizującego w surowicy u zwierząt otrzymujących etrawirynę. Stężenia LH, FSH, testosteronu, estradiolu, inhibiny B, SHBG, prolaktyny i TSH po 16 tygodniach badania nie różniły istotnie statystycznie w porównaniu do kontroli. podobnie jak stężenia testosteronu, estradiolu i inhibiny B w homogenatach z jąder. Nie stwierdzono różnic w wielkości masy jąder.

W badaniu immunohistochemicznym (IHC) jąder stwierdzono większą ekspresję białka MCM-7 w grupie otrzymującej etrawirynę. Ekspresja glutationu w IHC jąder, a także całkowita liczba plemników, koncentracja plemników, ruchliwość i morfologia plemników pobranych z najądrzy nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy odpowiednimi wartościami grup zwierząt AB, ET i kontrolnej. W cytometrii przepływowej nasienia stwierdzono zwiększony odsetek komórek ze zdenaturowanym DNA w przypadku obu badanych leków. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie zmian stanu oksydo-redukcyjnego w jądrach, poza zwiększoną aktywnością dysmutazy ponadtlenkowej SOD w grupie otrzymującej abakawir. W badaniu histologicznym wątroby i nerek nie stwierdzano patologii. Po 16-tygodniach badania w surowicy zaobserwowano większą aktywność aminotransferazy asparaginianowej w grupie AB, natomiast mniejsze stężenie kreatyniny w grupie ET. W grupie otrzymującej etrawirynę masa wątroby była większa. Dodatkowo ET istotnie zmieniała aktywność katalazy i peroksydazy glutationowej GPx w wątrobie oraz aktywność SOD w nerkach. Abakawir obniżał stężenie katalazy w wątrobie i GSH w nerkach.

Wyniki przedstawionego badania wskazują, że abakawir ma wpływ na proces tworzenia kości u rosnących szczurów. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można uznać, że jest to pierwsze w świecie doniesienie dotyczące wpływu abakawiru lub etrawiryny, podawanych pojedynczo (bez innych leków) na mikroarchitekturę kości *in vivo*. Stosowanie etrawiryny może zaburzać metabolizm witaminy D. Abakawir i etrawiryna mogą zaburzać stres oksydacyjny. Zwiększenie odsetka plemników z uszkodzoną chromatyną sugeruje obniżenie płodności u szczurów otrzymujących badane leki.

#### Bibliografia:

- [1] Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych. 2010.
- [2] Parry C, Bracken L, Moss J, Gill A, Hawcutt DB. Adverse drug reactions in children and young people. *Pharm J* 2021; 306:7949.
- [3] Jaehde U, Radziwill R, Charlotte K. Bezpieczeństwo leków. *Farmacja kliniczna*. 2014;153–172.
- [4] Orzechowska-Juzwenko K. Niepożądane działania leków. In: Orzechowska-Juzwenko K (ed.), *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2012:209–246.
- [5] Bolego C, Baetta R, Bellosta S, Corsini A, Paoletti R. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:637–644.
- [6] Andrejak M, Tribouilloy C. Drug-induced valvular heart disease: An update. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106:333–339.
- [7] Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, Mersereau J, Odem R, Penzias A, Pisarska M, Rebar R, Reindollar R, et al. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril* 2017; 107:43–51.
- [8] Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaupt G, Lleó A, Coma M, Soler-López M, Aloy P. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLoS One* 2013; 8:e58837.
- [9] Yibirin M, Oliveira D De, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus* 2021; 13.

- [10] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30:3–44.
- [11] Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: Mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010; 123:877–884.
- [12] Lalayiannis AD, Crabtree NJ, Fewtrell M, Biassoni L, Milford D V., Ferro CJ, Shroff R. Assessing bone mineralisation in children with chronic kidney disease: what clinical and research tools are available? *Pediatr Nephrol* 2020; 35:937–957.
- [13] Bruyne P De, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child* 2018; 103:78–82.
- [14] European Medicines Agency Science Medicines Health. Withdrawal of marketing authorisations for fenspiride medicines. EMA/285298/2019 2019:1–2.

### **Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych:**

Studia na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu ukończyłam w 2004 roku. W czasie studiów należałam do Studenckiego Koła Medycyny Rodzinnej i brałam aktywny udział w konferencjach naukowych (XI Ogólnopolski Zjazd Studenckich Kół Nefrologicznych oraz Medycyny Rodzinnej z udziałem Lekarzy, II Studencka Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Oblicza Medycyny Ratunkowej”). Byłam współautorką 4 prac przedstawianych w formie plakatu na tematy: ostrych zespołów wieńcowych, terapii bólu przewlekłego w opiece paliatywnej, nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz postępowania w ciężkich urazach czaszkowo-mózgowych.

W latach 2004-2005 odbyłam staż podyplomowy w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. W październiku 2005 roku rozpoczęłam studia doktoranckie w Zakładzie Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. W czasie tych studiów prowadziłam zajęcia ze studentami z przedmiotu „choroby wewnętrzne-reumatologia”, prowadziłam wykłady na kursach specjalizacyjnych z reumatologii, ukończyłam szkolenie pedagogiczne dla nauczycieli akademickich, a także uczyłam się planowania i prowadzenia badań naukowych niezbędnych przy rozprawie doktorskiej. W 2009 roku ukończyłam studia doktoranckie i uzyskałam stopień doktora nauk medycznych.

W 2005 roku rozpoczęłam szkolenie specjalizacyjne z chorób wewnętrznych w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Reumatologii w Okręgowym Szpitalu Kolejowym we Wrocławiu. W tym czasie Zakład Reumatologii AM znajdował się na bazie Okręgowego Szpitala Kolejowego. W 2007 roku, po przeniesieniu Zakładu Reumatologii do Akademickiego Szpitala Klinicznego (ASK) we Wrocławiu, szkolenie specjalizacyjne kontynuowałam w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych ASK. W 2011 roku, ukończyłam szkolenie specjalizacyjne z chorób wewnętrznych i uzyskałam tytuł specjalisty chorób wewnętrznych. Następnie rozpoczęłam kształcenie specjalizacyjne z reumatologii, które ukończyłam w 2015 roku uzyskując tytuł lekarza specjalisty reumatologii.



Od 2010 roku jestem zatrudniona na etacie naukowo-dydaktycznym w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Moje zainteresowania naukowe od wielu lat koncentrują się wokół farmakoterapii oraz wpływu różnych czynników w tym leków na tkankę kostną w kontekście osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamań kości. W rozprawie doktorskiej, pt. „*Badanie stężenia wybranych markerów obrotu kostnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów*”, analizowałam częstość występowania osteoporozy, a także m.in. wpływ niektórych leków na metabolizm tkanki kostnej. Kontynuacją tej tematyki są badania ujęte w cyklu publikacji naukowych oryginalnych w niniejszej rozprawie habilitacyjnej.

Poza cyklem prac ujętych w rozprawie habilitacyjnej, moja aktywność badawcza koncentrowała się wokół zagadnień z zakresu farmakologii głównie eksperymentalnej. Uczestniczyłam w badaniach, których celem było poszukiwanie nowych substancji o działaniu hamującym osteoporozę. Brałam udział w badaniach wpływu kaempferolu, mangiferyny, ekstraktu z *Cornelian cherry* na tkankę kostną, co zaowocowało oryginalnymi publikacjami z tych badań. Publikacja, w której jestem drugim autorem „*Effect of long-term administration of mangiferin from Belamcanda chinensis on bone metabolism in ovariectomized rats*” (Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Marta Szandruk, Adam Matkowski, Dorota Woźniak, Krzysztof Zduniak, Marta Rzeszutko, Marcin Landwójtowicz, Diana Jędrzejuk, Tomasz Piasecki, Joanna Kwiatkowska, Marek Bolanowski, Adam Szeląg. J.Funct.Food. 2018; Vol.46, s.12-18) zajęła pierwsze miejsce na konkursie Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę naukową w latach 2015-2018. Brałam także udział w badaniach nad wpływem retinoidów (beksarotenu, tazarotenu), metotreksatu, a także ranitydyny na tkankę kostną. Uczestniczyłam w badaniach farmakokinetyki ksantohumolu i ekstraktu z szyszek chmielu, które stały się podstawą do dalszej oceny ich wpływu na kości w badaniu eksperymentalnym. Współpracowałam z dr hab. Tomaszem Sozańskim, prof. UMW w badaniach nad wpływem kwasu loganowego i antocyjanów z owoców derenia właściwego (*Cornus mas L.*) na powstawanie zmian miażdżycowych, parametry układu oksydo-redukcyjnego wątroby królików, a także na stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) oraz na wartość wskaźnika L-arginina/ADMA w surowicy. Zaobserwowany podczas tych badań korzystny wpływ *Cornus mas L.* na zaburzenia metabolizmu kostnego spowodowane hipercholesterolemią stał się powodem zgłoszenia projektu wynalazczego do Urzędu Patentowego (P.421363). Jestem również współautorką pracy na temat wpływu ekstraktu irydoidowo-polifenolowego z *Corrnelian cherry* na indukowane zapalenie jelita grubego u szczurów.

W trakcie pracy naukowej brałam udział w 8 projektach badawczych finansowanych z różnych źródeł:

1. Wykonawca grantu promotorskiego KBN pt. „Badanie stężenia wybranych markerów obrotu kostnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów”.

Projekt N402 048 32/1494, kierownik projektu: Prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

Termin realizacji: 2007-2008r.

2. Wykonawca projektu badawczego dla młodych naukowców pt. „Wpływ selektywnych agonistów receptora retinoidowego X (RXR) oraz receptora kwasu retinowego (RAR) na metabolizm kostny u szczurów” realizowanego w ramach działalności statutowej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Pbmn 9, kierownik projektu: dr n. med. Beata Nowak

Termin realizacji: 2011-2013r.

3. Kierownik projektu badawczego dla młodych naukowców pt. „Ocena wpływu inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> na tkankę kostną u szczurów” realizowanego w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Pbmn 138, kierownik projektu: dr n. med. Agnieszka Matuszewska

Termin realizacji: 2014-2016r.

4. Wykonawca projektu badawczego pt. „Wpływ aktywacji receptorów jądrowych na metabolizm kostny i właściwości biomechaniczne tkanki kostnej” realizowanego w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

ST-808, kierownik projektu: dr n. med. Beata Nowak

Termin realizacji: 2014-2016r.

5. Wykonawca projektu badawczego pt. „Badania farmakologiczne wybranych substancji pochodzenia naturalnego oraz leków na modelach z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych oraz u wybranych pacjentów, ocena ich wpływu na gospodarkę lipidową, układ kostny i reakcje zapalne” realizowanego w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

ST.A080.17.035, kierownik projektu: dr n. med. Tomasz Sozański

Termin realizacji: 2017-2018r.

6. Kierownik projektu badawczego pt. „Ocena wpływu leków i substancji pochodzenia naturalnego na metabolizm kostny, czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego ze szczególnym uwzględnieniem gonad, na zaburzenia lipidowe oraz funkcję wątroby i nerek u zwierząt laboratoryjnych i pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi” realizowanego w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

SUB.A080.19.024, kierownik projektu: dr n. med. Agnieszka Matuszewska

Termin realizacji: 2019-2020r.

7. Wykonawca projektu badawczego pt. „Wpływ prenylowanych flawonoidów chmielu (*Humulus lupulus* L) na indukowane hipogonadyzmem zaburzenia termoregulacji oraz



metabolizmu, struktury i własności biomechanicznych tkanki kostnej”realizowanego w ramach grantu NCN

OPUS.A080.17.005, kierownik projektu: Prof. dr hab. med. Adam Szeląg

Termin realizacji: 2017-2020r.

8. Wykonawca projektu badawczego pt. Wpływ wybranych substancji pochodzenia roślinnego, zwłaszcza ekstraktu *Chelidonium majus* oraz *Cornus mas* oraz nowych pochodnych 1,1-piperazyny na przebieg reakcji zapalnej i jakość nasienia szczurów oraz przebieg procesów zapalnych i biodostępność tlenu azotu u osób trenujących fizycznie amatorsko, sportowców oraz pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi” realizowanego w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

SUB.A080.21.021, kierownik projektu: dr hab. med. Beata Nowak

Termin realizacji: 01-12.2021r.

Moja praca naukowa koncentrowała się również wokół zagadnień z zakresu reumatologii i farmakologii z punktu widzenia lekarza-praktyka. Oprócz prac oryginalnych, brałam udział w powstaniu publikacji naukowych poglądowych, rozdziałów w monografiach naukowych oraz prac popularno-naukowych, których celem było przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej patogenezy, diagnostyki oraz leczenia osteoporozy pierwotnej i wtórnej. Brałam udział w opisanu mechanizmów powstawania osteoporozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, markerów immunologicznych reumatoidalnego zapalenia stawów, a także opisów przypadków np. olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic jako przyczyny bólów głowy oraz trudności związanych z rozpoznawaniem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Jestem również współautorką publikacji na temat bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych z perspektywy reumatologa, „hepatoprotekcji” w alkoholowej chorobie wątroby i niealkoholowej tłuszczeniowej chorobie wątroby, a także publikacji opisujących objawy, które mogą wystąpić wskutek nagłego odstawienia niektórych leków.

Byłam również recenzentem 6 prac naukowych dla czasopism medycznych o zasięgu międzynarodowym tj. *Diagnostics*, *Metabolites*, *Biomolecules*, *Materials*, *International Journal of Molecular Sciences*.

Mój całkowity dorobek naukowy obejmuje:

Dorobek naukowy <b>przed uzyskaniem stopnia doktora:</b>			
Rodzaj publikacji	Liczba prac	Impact Factor (IF)	Liczba punktów MNiSW/KBN
Prace popularno-naukowe	3 prace (w tym w 3 jako jedyny autor)	-	-

Prezentacje w formie plakatu na konferencjach	6 (w tym w 4 jako pierwszy autor, a w 2 jako drugi autor)	-	-
<b>Dorobek naukowy <u>po uzyskaniu stopnia doktora:</u></b>			
<b>Rodzaj publikacji</b>	<b>Liczba prac</b>	<b>Impact Factor (IF)</b>	<b>Liczba punktów MNiSW/KBN</b>
Prace oryginalne w czasopismach	19 prac (w tym w 8 pracach jako pierwszy autor, a w 5 pracach jako drugi autor)	56,509	Razem: 1015 pkt. (205 pkt. do 2018 roku i 810 pkt. od 2019 roku)
Prace poglądowe w czasopismach	9 prac (w tym w 2 pracach jako pierwszy autor, w 5 pracach jako drugi autor)	13,729	Razem: 295 pkt. (45 pkt. do 2018 roku i 250 pkt. od 2019 roku)
Opisy przypadków w czasopismach	4 prace (w tym w 2 pracach jako pierwszy autor, a w 2 pracach jako drugi autor)	-	22 pkt. (do 2018 roku)
Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism	1 praca (jestem pierwszym autorem w tej publikacji)	-	6 pkt. (do 2018 roku)
Rozdziały w monografiach naukowych	5 rozdziałów (w tym w 5 rozdziałach jako pierwszy autor)	-	19 pkt. (do 2018 roku)
Prace popularno-naukowe	3 prace (w tym 3 prace jako pierwszy autor)	-	-
Prezentacje w formie plakatu na konferencjach	28 (w tym w 7 jako pierwszy autor, a w 12 jako drugi autor)	-	-
<b><u>Całkowity dorobek naukowy (zawierający prace ujęte w cyklu):</u></b>			
<b>Sumaryczny Impact Factor (IF): 70,238</b>			
<b>Sumaryczna liczba punktów MNiSW/KBN: 1357 pkt.</b> (297 punktów do 2018 roku i 1060 punktów od 2019 roku)			
<b><u>Całkowity dorobek naukowy (bez prac ujętych w cyklu):</u></b>			
<b>Sumaryczny Impact Factor (IF): 49,169</b>			
<b>Sumaryczna liczba punktów MNiSW/KBN: 942 pkt.</b> (272 punktów do 2018 roku i 670 punktów od 2019 roku)			
<b>Liczba cytowań (z dn. 17.08.2021) wg bazy Web of Science: 108, bez autocytowań: 97</b>			
<b>h-index: 7</b>			

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

W okresie od 2017r. do 2020r. byłam wykonawcą projektu realizowanego na podstawie umowy o stworzeniu konsorcjum naukowego pomiędzy Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu (lider konsorcjum), Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu oraz Politechniką Wrocławską w ramach grantu NCN pt. „Wpływ prenylowanych flawonoidów chmielu (*Humulus lupulus* L.) na indukowane

hipogonadyzmem zaburzenia termoregulacji oraz metabolizmu, struktury i własności biomechanicznych tkanki kostnej” (kierownik projektu: Prof. dr hab. med. Adam Szela). W związku z tym projektem powstała publikacja pt. *“Pharmacokinetics of xanthohumol in rats of both sexes after oral and intravenous administration of pure xanthohumol and prenylflavonoid extract”* (Beata Nowak, Błażej Poźniak, Jarosław Popłoński, Łukasz Bobak, Agnieszka Matuszewska, Joanna Kwiatkowska, Wojciech Dziewiszek, Ewa Huszcza, Adam Szela) Adv.Clin.Exp.Med. 2020; Vol.29, no.9, s.1101-1109.

Dzięki nawiązaniu przeze mnie współpracy z Prof. dr hab. Wojciechem Nizańskim z Katedry Rozrodu z Kliniką Zwierząt Gospodarskich Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu możliwa była dokładna analiza nasienia szczurów podczas badań dotyczących wpływu stiripentolu, abakawiru i etrawiryny na układ rozrodczy.

W ramach badań nad wpływem leków i substancji pochodzenia roślinnego na własności biomechaniczne kości i/lub mikro-tomografię kości, współpracowałam z dr hab. inż. Jarosławem Filipiakiem, Prof. PWr, oraz z dr inż. Anną Nikodem z Katedry Mechaniki, Inżynierii Materiałowej i Biomedycznej Wydziału Mechanicznego na Politechnice Wrocławskiej.

We współpracy z dr n. wet. Tomaszem Piaseckim z Katedry Epizootologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu powstały publikacje dotyczące oceny wpływu substancji pochodzenia roślinnego na zaburzenia metabolizmu kostnego indukowane owarietomią u samic szczurów.

Publikacje naukowe dotyczące preparatów z derenia jadalnego oraz zgłoszenie patentowe (P.421363), których jestem współautorką, powstały we współpracy z dr hab. inż. Alicją Kucharską, prof. Uczelni z Katedry Technologii Owoców, Warzyw i Nutraceutyków Roślinnych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz z dr hab. Narcyzem Pióreckim z Uniwersytetu Rzeszowskiego i Arboretum w Bolestraszcach.

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

### Praca dydaktyczna:

Od 2006 roku zajmuję się działalnością dydaktyczną w szkole wyższej. W latach 2006-2009 w ramach studiów doktoranckich prowadziłam ćwiczenia kliniczne dla studentów V roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu z przedmiotu „choroby wewnętrzne - reumatologia”. Od 2010r. jestem nauczycielem akademickim, zatrudnionym na stanowisku adiunkta w grupie pracowników badawczo-dydaktycznych w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu

Medycznego we Wrocławiu. Prowadzę zajęcia z przedmiotu „Farmakologia i toksykologia” - początkowo dla studentów IV roku Wydziału Lekarskiego, a po reorganizacji dla studentów III roku Wydziału Lekarskiego oraz III roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego. W 2020 roku byłam opiekunem pracy magisterskiej, pt. „Wpływ abakawiru na metabolizm kostny” studentki Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (Promotor: dr hab. n. farm. Maria Rutkowska). Obecnie, jestem promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego wszczętego 28.03.2019r. w dyscyplinie „medycyna - farmakologia” pt. „Wpływ naturalnych irydoidów i antocyjanów na wybrane parametry funkcji wątroby i układu sercowo-naczyniowego” (Promotor: dr hab. med. Tomasz Sozański, prof. UMW).

Aby podwyższać swoje kwalifikacje dydaktyczne ukończyłam 64-godzinny kurs certyfikujący Szkoły Tutorów Akademickich Collegium Wratislaviense w ramach eksperckiego szkolenia z tutoringu w dniach 26.10-15.12.2019r. (Projekt: „Dolnośląscy liderzy Medycyny wdrożenie zintegrowanego programu podnoszenia kompetencji studentów, doktorantów, kadry dydaktycznej i administracyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu”, Zadanie 7 - Wprowadzenie Tutoringu jako nowego sposobu nauczania dzięki szkoleniom kadry dydaktycznej pracującej indywidualnie ze studentem (Certyfikat Nr STA /360/II/2019/7).

W pracy dydaktycznej, prowadzę szkolenia przeddyplomowe dla studentów, oraz podyplomowe dla lekarzy. Byłam opiekunem kilkunastu lekarzy odbywających staż z chorób wewnętrznych i reumatologii w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w ramach kształcenia specjalizacyjnego. Prowadziłam wykłady na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy z zakresu reumatologii:

1. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Zmiany w układzie krążenia w chorobach reumatycznych*” na kursie „Postępy w diagnozowaniu i leczeniu chorób reumatycznych z elementami genetyki klinicznej” - 09.12.2008r.
2. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Leczenie biologiczne - postępy w leczeniu osteoporozy*” na kursie „Spondyloartropatie seronegatywne i związek zakażenia z zapaleniem stawów” - 11.12.2008r.
3. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Nowe poglądy na temat etiopatogenezy miażdżycy - miażdżycy jako choroby zapalnej*” na kursie „Postępy w diagnozowaniu i leczeniu chorób reumatycznych z elementami genetyki” - 15.11.2011r.

4. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Wybrane choroby tkanek miękkich*” na kursie „Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogenez, diagnostyka i leczenie” - 25.09.2013r.
5. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Septyczne zapalenie stawów*” na kursie „Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogenez, diagnostyka i leczenie” - 30.09.2009r., 29.09.2010r., 28.09.2011r., 26.09.2012r., 27.09.2013r., 25.09.2014r.
6. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Rzeżączkowe zapalenia stawów*” na kursie „Spondyloartopatie seronegatywne i związek zakażenia z zapaleniem stawów” - 06.11.2009r., 19.11.2010r., 18.11.2011r., 13.11.2012r., 13.11.2013r., 04.11.2014r.
7. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Niesteroidowe leki przeciwzapalne*” na kursie „Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogenez, diagnostyka i leczenie” - 30.09.2009r., 29.09.2010r., 28.09.2011r., 26.09.2012r., 27.09.2013r., 25.09.2014r., 23.09.2015r., 10.03.2016r., 26.09.2016r.
8. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Aktualna terapia osteoporozy*” na kursie „Postępy w diagnozowaniu i leczeniu chorób reumatycznych z elementami genetyki - 26.11.2015r.
9. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu kostnego*” na kursie „Postępy w diagnozowaniu i leczeniu chorób reumatycznych z elementami genetyki” - 26.11.2015r., 09.11.2016r.
10. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Osteoporoza - wpływ środowiska czy genów?*” na kursie „Postępy w diagnozowaniu i leczeniu chorób reumatycznych z elementami genetyki” - 04.11.2009r., 17.11.2010r., 26.11.2015r., 09.11.2016r.
11. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Osteoporoza*” na kursie „Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogenez, diagnostyka i leczenie” - 23.09.2015r., 10.03.2016r.
12. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Postępy w leczeniu osteoporozy*” na kursie „Postępy w diagnozowaniu i leczeniu chorób reumatycznych z elementami genetyki” - 15.11.2011r., 27.09.2017r.

13. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Leczenie osteoporozy*” na kursie „Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogeneza, diagnostyka i leczenie” - 23.09.2019r.
14. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Osteoporoza pierwotna i wtórna*” na kursie „Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogeneza, diagnostyka i leczenie” - 26.09.2016r., 27.09.2017r., 10.10.2018r., 23.09.2019r.

Prowadziłam także wykłady na konferencjach naukowych dla lekarzy:

1. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Osteoporoza w chorobach zapalnych stawów*” - konferencja „Trendy w reumatologii na przełomie 2009/2010” - 26-27.03.2010r.
2. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Osteoporoza w chorobach zapalnych stawów*” – konferencja „Trendy w reumatologii na przełomie 2010/2011” - 08-09.04.2011r.
3. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Osteoporoza w chorobach zapalnych stawów*” - konferencja „Trendy w reumatologii na przełomie 2011/2012” - 30-31.03.2012r.
4. Maria Rell-Bakalarska, Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Farmakoterapia osteoporozy - stan na rok 2013*” - konferencja „Trendy w reumatologii na przełomie 2013/2014” - 27-28.03.2014r.
5. Maria Rell-Bakalarska, Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Pułapki diagnostyczne i terapeutyczne w osteoporozie*”- konferencja „Trendy w reumatologii na przełomie 2014/2015” - 16-17.04.2015r.
6. Maria Rell-Bakalarska, Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Postępowanie lecznicze w osteoporozie*” - konferencja „Trendy w reumatologii na przełomie 2015/2016” - 21-22.04.2016r.
7. Jacek Szechiński, Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Patologia śledziony w chorobach reumatycznych: splenomegalia, hipersplenizm i hiposplenizm*” - konferencja „Reumatologia w codziennej praktyce lekarza specjalisty” - 24-25.06.2016r.
8. Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Postępy w leczeniu osteoporozy*” - konferencja „Postępy i kontrowersje w farmakoterapii” - 07.12.2018r.

Byłam również członkiem komitetu naukowego konferencji „Reumatologia w codziennej praktyce lekarza specjalisty” Augustów 24-25.06.2016r.

Brałam udział w kilkudziesięciu posiedzeniach naukowych Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego. Prowadziłam wykład pt. „*Nowości w leczeniu osteoporozy*” (Agnieszka Matuszewska, Dorota Szumny) na wspólnym posiedzeniu naukowym Oddziałów Wrocławskich Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, Towarzystwa Terapii Monitorowanej oraz Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego w dn. 14.05.2014r.

#### Praca organizacyjna:

W pracy dydaktycznej zajmowałam się również organizacją zajęć z przedmiotu farmakologia i toksykologia. Od października 2015r. pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego z przedmiotu farmakologii dla studentów III roku kierunku lekarsko-dentystycznego. Współuczestniczę w planowaniu i rozliczaniu zajęć dydaktycznych, ustalaniu harmonogramów zajęć dydaktycznych oraz przekazywaniu danych dotyczących przebiegu procesu dydaktycznego, a także w przygotowaniu sylabusów z tego przedmiotu dla kierunku lekarskiego i lekarsko-dentystycznego.

Od 2013r. jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego. Od 2019r. pełnię funkcję skarbnika Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.

#### Popularyzacja nauki:

W czasie pracy naukowo-dydaktycznej zajmowałam się także popularyzacją nauki. Jestem autorem artykułów w czasopismach popularyzujących wiedzę z zakresu farmakologii i reumatologii dla lekarzy różnych specjalności:

1. Agnieszka Matuszewska. *Markery metabolizmu kostnego*. Służba Zdr. 2006 nr 80-83 s.47-50.
2. Agnieszka Matuszewska. *Markery obrotu kostnego*. Przegl. Reumatol. 2006 R.2 nr 3 s.5, 7, ryc.
3. Agnieszka Matuszewska. *Osteoporoza pierwotna i wtórna*. Służba Zdr. 2007 nr 51-54 s.42-44, bibliogr. 3 poz.
4. Agnieszka Matuszewska, Piotr Wiland. *Rozpoznawanie osteoporozy w XXI wieku*. Przegl.Reumatol. 2009 R.5 nr 6 s.4-5, ryc. bibliogr. 13 poz.
5. Agnieszka Matuszewska, Piotr Wiland. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów*. Przegl.Reumatol. 2010 R.6 nr 2 s.7, bibliogr. 4 poz.
6. Agnieszka Matuszewska, Jacek Szechiński. *Osteoporoza u mężczyzn*. Przegl. Reumatol. 2012 R.8 nr 1-2 s.6-7, bibliogr. 17 poz.



Jestem autorem pięciu rozdziałów w monografiach, których celem była popularyzacja aktualnych wyników badań naukowych wśród lekarzy praktyków:

1. Agnieszka Matuszewska, Piotr Wiland. *Osteoporoza w chorobach zapalnych stawów*. W: Reumatologia 2009/2010 - nowe trendy Poznań 2010, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s.117-125, bibliogr. 20 poz, 978-83-62138-17-3.
2. Agnieszka Matuszewska, Piotr Wiland. *Osteoporoza w chorobach zapalnych stawów*. W: Reumatologia 2010/2011 - nowe trendy Poznań 2011, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s.261-268, bibliogr. 14 poz, 978-83-62138-60-9.
3. Agnieszka Matuszewska, Piotr Wiland. *Osteoporoza w przebiegu chorób zapalnych stawów*. W: Reumatologia 2011/2012 - nowe trendy Poznań 2012, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s.249-256, bibliogr. 16 poz, 978-83-62138-83-8.
4. Agnieszka Matuszewska, Maria Rell-Bakalarska. *Farmakoterapia osteoporozy - stan na 2013 rok*. W: Reumatologia 2012-2013 - nowe trendy Poznań 2014, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s.203-211, bibliogr. 25 poz, 978-83-7988-085-0.
5. Agnieszka Matuszewska, Maria Rell-Bakalarska. *Leczenie osteoporozy - wybrane aspekty z piśmiennictwa z lat 2014-2015*. W: Reumatologia 2014-2015 - nowe trendy Poznań 2016, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s.211-217, bibliogr. 21 poz, 978-83-7988-141-3.

Popularyzuję wiedzę na temat zdrowego stylu życia oraz profilaktyki schorzeń przewlekłych (osteoporoza, zaburzenia widzenia). W tym celu brałam czynny udział w XX i XXII Dolnośląskim Festiwalu Nauki:

1. Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak wykład pt. „*Osteoporoza schorzeniem cywilizacyjnym XXI wieku - czy można jej zapobiegać?*” - 26.09.2017r.
2. Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Ireneusz Ceremuga, Joanna Kwiatkowska laboratorium warsztat pt. „*Cola i chipsy... czy wiemy co jemy?*” - 24.09.2019r.
3. Dorota Szumny, Agnieszka Matuszewska wykład pt. „*Najczęstsze zaburzenia widzenia po 50 roku życia i ich leczenie farmakologiczne*” - 25.09.2019r.

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

*Agnieszka Matuszewska*