Załącznik nr 2 do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego dr nauk biol. Magdaleny Chełchowskiej

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie,
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Wpływ palenia tytoniu na wybrane parametry biochemiczne we krwi kobiet ciężarnych i we krwi pępowinowej noworodków w odniesieniu do masy urodzeniowej

AUTOREFERAT

1. Imię Nazwisko: Magdalena Chełchowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

1995 – dyplom ukończenia wyższych studiów dziennych w zakresie medycyny weterynaryjnej, Wydział Weterynarii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, uzyskanie tytułu lekarza weterynarii

2003 – uprawnienia do wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego, przyznane przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych przy Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych

2004 – dyplom doktora nauk biologicznych, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii w Warszawie
Tytuł rozprawy doktorskiej *„Wpływ palenia tytoniu w przebiegu ciąży na obronę przeciwutleniającą w krwi matki i noworodka"*
Promotor w przewodzie doktorskim: prof. dr hab. Teresa Laskowska-Klita (Zakład Biochemii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie), recenzenci: prof. dr hab. Jerzy Leibschang (Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie) oraz prof. dr hab. Marek Kowalczyk (Zakład Farmakologii i Toksykologii, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii w Warszawie)

2012 – dyplom ukończenia studiów podyplomowych w zakresie „Zarządzanie projektem badawczym i komercjalizacja wyników badań. Studia podyplomowe dla pracowników jednostek naukowych i podmiotów działających na rzecz nauki". Certyfikat IPMA (International Project Management Association; certyfikat nr 412/2012), Akademia Leona Koźmińskiego w Warszawie

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1994 – 1995 Klinika Chorób Wewnętrznych Wydziału Weterynarii w Warszawie, staż asystencki

1995 – 2007 Zakład Biochemii Klinicznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, do 2004 asystent, od 12.2004 adiunkt

2007 – 2017 Zakład Badań Przesiewowych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, Pracownia Biochemii, adiunkt

2017 – obecnie Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, Pracownia Biochemii, adiunkt

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ.U. nr 65, poz. 595 ze zm).

*w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określając indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

A) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Jednotematyczny cykl publikacji:

Wpływ palenia tytoniu na wybrane parametry biochemiczne we krwi kobiet ciężarnych i we krwi pępowinowej noworodków w odniesieniu do masy urodzeniowej

B) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Chełchowska M,** Maciejewski T, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. The pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor system in response to cigarette smoking. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2012;25(11):2377-80. doi: 10.3109/14767058.2012.696166

   Praca oryginalna, **IF1.518** [MNiSW 25]

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, wykonaniu części oznaczeń biochemicznych, analizie i opracowaniu wyników, zebraniu i interpretacji piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, komunikacji z recenzentami i poprawie manuskryptu zgodnie z wymaganiami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

2. **Chełchowska M**, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Lewandowski L, Maciejewski TM, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Wpływ palenia tytoniu na stężenia wybranych czynników angiogennych oraz somatomedyny C w surowicy kobiet ciężarnych i krwi pępowinowej. Przegląd Lekarski 2013;70(10):800-04.

   Praca oryginalna, [MNiSW 6]

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, wykonaniu części oznaczeń biochemicznych, analizie i opracowaniu wyników, zebraniu i interpretacji piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, komunikacji z recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

3. **Chełchowska M**, Ambroszkiewicz J, Jabłonka-Salach K, Gajewska J, Maciejewski TM, Bulska E, Laskowska-Klita T, Leibschang J. Tobacco smoke exposure during pregnancy increases maternal blood lead levels affecting neonate birth weight. Biological Trace Element Research 2013;155(2):169-75. doi: 10.1007/s12011-013-9775-58

   Praca oryginalna, **IF1.608**, [MNiSW 15]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, analizie i opracowaniu wyników, zebraniu i interpretacji piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, komunikacji z recenzentami i poprawie manuskryptu zgodnie z wymaganiami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

4. **Chełchowska M**, Ambroszkiewicz J, Mazur J, Lewandowski L, Maciejewski TM, Ołtarzewski M, Gajewska J. Wpływ palenia tytoniu na matczyno-płodowe stężenia adipokin w odniesieniu do masy i długości urodzeniowej noworodka. Przegląd Lekarski 2014;71(11):567-71.

   Praca oryginalna, [MNiSW 6]

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, wykonaniu części oznaczeń biochemicznych, analizie i opracowaniu wyników, zebraniu i interpretacji piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, komunikacji z recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

5. **Chełchowska M**, Gajewska J, Mazur J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski TM, Leibschang J. Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking. Archives of Medical Science 2016;12(6):1256-62.

   Praca oryginalna, **IF 1.969**, [MNiSW 30]

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, analizie i opracowaniu wyników, zebraniu i interpretacji piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, komunikacji z recenzentami i poprawie manuskryptu zgodnie z wymaganiami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

6. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Jabłońska-Głąb E, Maciejewski TM, Ołtarzewski M. Hepcidin and iron metabolism in pregnancy: correlation with smoking and birth weight and length. Biological Trace Element Research 2016;173(1):14-20. doi: 10.1007/s12011-016-0621-7

   Praca oryginalna, **IF 2.399**, [MNiSW 15]

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, wykonaniu części oznaczeń biochemicznych, analizie i opracowaniu wyników, zebraniu i interpretacji piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, komunikacji z recenzentami i poprawie manuskryptu zgodnie z wymaganiami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

7. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rowicka G, Maciejewski TM, Mazur J. Cord blood adiponectin and visfatin concentrations in relation to oxidative stress markers in neonates exposed and nonexposed in utero to tobacco smoke. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2016;2016:4569108. doi: 10.1155/2016/4569108

   Praca oryginalna, **IF 4.593**, [MNiSW 30]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania, wykonaniu części oznaczeń biochemicznych, analizie i opracowaniu wyników, zebraniu i interpretacji piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, komunikacji z recenzentami i poprawie manuskryptu zgodnie z wymaganiami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Dane bibliometryczne prac wchodzących w skład doniesienia naukowego:
IF = 12,087
Punktacja MNiSW = 127
Indeks cytowań = 28

C) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Palenie tytoniu zajmuje ważne miejsce wśród nieprawidłowości dotyczących stylu życia i zachowań zdrowotnych. Szczególny niepokój budzi fakt rozpowszechnienia tego nałogu wśród kobiet ciężarnych, z których od 17 do 25% przyznaje się do aktywnego palenia tytoniu a około 50% do palenia biernego [1].

Nikotynizm wiąże się nie tylko z konsekwencjami zdrowotnymi dotyczącymi organizmu matki ale również z zagrożeniami związanymi z przebiegiem ciąży i dobrostanem płodu. U kobiet palących tytoń podczas ciąży stwierdza się większe ryzyko wystąpienia poronień samoistnych, ciąży ektopowej, łożyska przodującego i jego przedwczesnego oddzielania, przedwczesnego pękania błon płodowych i w konsekwencji porodów przedwczesnych oraz hipotrofii płodu. U noworodków prenatalnie eksponowanych na dym tytoniowy istnieje większe ryzyko małej urodzeniowej masy ciała, mniejszej długości ciała i mniejszego obwodu głowy, częstszego występowania wad wrodzonych w tym wad cewy nerwowej, rozszczepu wargi i podniebienia, wad zewnętrznych narządów płciowych, serca i dużych naczyń, częstszego występowania Zespołu Nagłego Zgonu Niemowląt oraz opóźnienia rozwoju fizycznego i intelektualnego dziecka [2,3].

Duży odsetek ciężarnych kobiet palących i trudności związane z ich motywowaniem do zaprzestania palenia tytoniu skłoniły mnie do kontynuowania badań nad zagadnieniami dotyczącymi wpływu palenia tytoniu na wybrane czynniki biochemiczne i powiązania z małą masą urodzeniową. Cykl publikacji składających się na osiągnięcie naukowe stanowi integralną część prowadzonych przez mnie od kilku lat badań naukowych nad mechanizmami odpowiedzialnymi za nieprawidłowości związane z

obniżeniem masy ciała noworodka w następstwie niedotlenienia i niewydolności łożyska zależnego od palenia tytoniu.

Prawidłowy rozwój ciąży i płodu uwarunkowany jest współdziałaniem wielu czynników takich jak czynniki genetyczne, hormonalne, pochodzenia matczynego, płodowego i środowiskowego. Pomimo szerokiej wiedzy na temat negatywnych skutków palenia tytoniu przez kobiety ciężarne, w tym zwiększonego ryzyka wystąpienia obniżonej masy urodzeniowej dzieci, mechanizmy tego zjawiska nie są w pełni rozpoznane. Pierwsze doniesienie o zwiększonym ryzyku hipotrofii płodu u kobiet palących zostało opublikowane w 1957 roku i do chwili obecnej prowadzone są badania, które mają na celu wyjaśnienie niekorzystnych zmian w organizmie zarówno matki jak i dziecka generowanych przez dym tytoniowy [4]. Według danych literaturowych noworodki matek palących mają średnio o 150-450 gramów mniejszą masę urodzeniową ciała niż noworodki matek niepalących, a niedobór masy ciała rośnie proporcjonalnie do liczby wypalanych dziennie papierosów [2]. Oszacowano, że obniżenie masy urodzeniowej noworodka wynosi średnio 11,1 gramów na każdy papieros wypalany przez matkę każdego dnia [5]. Składniki dymu tytoniowego wpływają wielokierunkowo na rozwój płodu. Na wczesnym etapie ciąży nikotyna zaburza prawidłowy proces placentacji łożyska a następnie przenikając przez nie, powoduje nadmierne uwalnianie katecholamin i zwiększenie ich stężenia we krwi matki. Substancje te obkurczając naczynia maciczne doprowadzające krew do łożyska zmniejszają całkowity przepływ krwi w przestrzeni międzykosmkowej o około 20%, co może skutkować niedostateczną wymianą gazową w jednostce płodowo-łożyskowej i w efekcie niedotlenieniem płodu [6]. Dodatkowo przewlekła ekspozycja ciężarnych na zawarty w dymie tytoniowym tlenek węgla wywołuje karboksyhemoglobinemię ograniczając tym samym dostępność hemoglobiny dla płodu. Tlenek węgla oprócz upośledzenia transportu tlenu wpływa również na przyswajanie tlenu w komórkowych procesach spalania (łańcuch oddechowy). Cytochrom c i oksydaza cytochromowa tworząc połączenia tlenkowęglowe tracą sprawność przenoszenia elektronów, co zaburza fosforylację oksydacyjną a więc syntezę ATP w mitochondriach, zaburzając metabolizm oksydacyjny płodu.

Stan hipoksji utrwala ołów występujący w ilości 8-10 ng/g tytoniu, który wiążąc się z grupami sulfhydrylowymi białek hamuje syntezę tlenu i opóźnia dojrzewanie erytrocytów [7]. Przewlekła ekspozycja na niskie dawki ołowiu, jaką niesie za sobą palenie tytoniu jest

coraz częściej analizowanym problemem w kontekście zdrowia prokreacyjnego. Dla potrzeb oceny indywidualnego narażenia kobiet ciężarnych i ich dzieci na ołów w Center for Disease Control (CDC) w Atlancie, USA, opracowano kryteria interpretacyjne wyników badań, które są obecnie powszechnie stosowane również w Polsce. Jako graniczne i bezpieczne dla kobiet w ciąży i dzieci uznano stężenie ołowiu we krwi 10 µg/dL [8,9]. Jednakże na skutek wielu obserwacji dotyczących negatywnych efektów działania niskich dawek ołowiu za stężenie bezpieczne dla kobiet ciężarnych uważa się obecnie stężenie poniżej 5 µg/dL. Kumulacja ołowiu w organizmie rozpoczyna się już w okresie płodowym, co potwierdziły zarówno badania przeprowadzone u ludzi jak i na modelu zwierzęcym. Brak obronnej bariery łożyskowej dla transportu tego pierwiastka oraz nasilenie uwalniania ołowiu z kośćca matki prowadzi do zwiększonego narażenia płodu na jego toksyczne działanie. Wiadomo, że prenatalna ekspozycja na niskie dawki ołowiu może skutkować małą masą urodzeniową, wystąpieniem drobnych wad rozwojowych, a w przyszłości prowadzić do niedorozwoju umysłowego i psychoruchowego [10].

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe obejmuje siedem prac oryginalnych

Celem pracy pt. ***„Tobacco smoke exposure during pregnancy increases maternal blood lead levels affecting neonate birth weight" (Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Jabłonka-Salach K, Gajewska J, Maciejewski TM, Bulska E, Laskowska-Klita T, Leibschang J. Biological Trace Element Research 2013;155(2):169-75)*** była ocena wpływu palenia na poziom tego pierwiastka w osoczu i pełnej krwi kobiet w poszczególnych trymestrach ciąży. U badanych kobiet ciężarnych określono korelacje pomiędzy stężeniem ołowiu we krwi a markerami oceniającymi intensywność palenia tytoniu. Zbadano również zależności pomiędzy statusem ołowiu u matki a masą urodzeniową dziecka.

Badanie przeprowadzono wśród pacjentek Poradni Ginekologiczno-Położniczej Instytutu Matki i Dziecka oraz Kliniki Położnictwa Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę badaną stanowiło 70 kobiet palących tytoń w przebiegu całej ciąży, a grupę kontrolną 80 abstynentek tytoniowych. Kryteria włączenia do grupy badanej: wizyta lekarska i pobranie materiału we wszystkich trzech trymestrach ciąży, brak chorób u matki (nadciśnienie indukowane ciążą, cukrzyca ciężarnych, infekcje, inne choroby układowe); ciąża pojedyncza zakończona po 37

tygodniu (wiek ciąży określany na podstawie reguły Naegelego i potwierdzony badaniem ultrasonograficznym); nieobecność wad rozwojowych płodu rozpoznanych w czasie ciąży i po urodzeniu; palenie papierosów w liczbie co najmniej 5 sztuk/dobę przez okres, co najmniej 2 lat przed zajściem w ciążę; kontynuowanie nałogu pomimo oddziaływania w kierunku zaprzestania palenia podczas ciąży, dieta tradycyjna mieszana; deklarowana abstynencja alkoholowa. Grupę kontrolną stanowiły kobiety wybrane według tych samych kryteriów, co grupa badana z wyjątkiem palenia papierosów i ekspozycji biernej na dym tytoniowy (palący członkowie rodziny i/lub współpracownicy). Kwalifikację do grup potwierdzono poprzez oznaczenie stężenia kotyniny w surowicy krwi, a poziom 15 µg/L uznano za wartość graniczną pomiędzy grupą kobiet niepalących i palących papierosy. Procedura badania została zaakceptowana przez Komisję Bioetyczną przy Instytucie Matki i Dziecka i uzyskano świadomą zgodę pacjentek na wzięcie udziału w badaniu.

Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, że palenie tytoniu w istotny sposób wpływa na powiększenie puli tego pierwiastka zarówno w osoczu jak i w pełnej krwi matek, poziom wyższy niż uważany przez CDC za bezpieczny (5 µg/dL) stwierdziłam u 3 pacjentek, a wyższy niż graniczny (10 µg/dL) u 1 pacjentki. Analiza regresji potwierdziła istnienie wzajemnych powiązań pomiędzy poziomem ołowiu a markerami oceniającymi intensywność palenia tytoniu. Wykazana pozytywna zależność pomiędzy stężeniem tego pierwiastka a czasem trwania nałogu przed koncepcją wydaje się potwierdzać fakt, że u kobiet, które zaprzestały palenia w czasie trwania ciąży dochodzi do uwalniania tego pierwiastka z kości, pomimo braku źródła ekspozycji. Okazało się, że dzieci palących matek były o około 300 - 400 g lżejsze od noworodków z grupy abstynentek tytoniowych a ich masa urodzeniowa była ściśle negatywnie skorelowana ze stężeniem ołowiu we krwi matek. Masę urodzeniową poniżej 2500 g miało 5,4% noworodków. U tych dzieci poziom ołowiu we krwi matek był wyższy niż 4 µg/dl.

Podsumowując, palenie tytoniu podczas ciąży wpływa istotnie na stężenia ołowiu zarówno w osoczu jak i w pełnej krwi matek we wszystkich trzech trymestrach ciąży. Istotny związek pomiędzy wyższym stężeniem tego pierwiastka we krwi a intensywnością palenia papierosów zdaje się potwierdzać, że wzrost ten jest bezpośrednim wynikiem inhalacji ołowiu z dymu tytoniowego. Wydaje się również, że u palaczek narażenie prenatalne płodu na niskie dawki ołowiu może być poważnym czynnikiem ryzyka wpływającym na niższą masę urodzeniową noworodków w porównaniu z noworodkami abstynentek tytoniowych.

W rozważaniach dotyczących niedotlenienia w przebiegu ciąży należy uwzględnić zaburzenia bilansu żelaza. W ostatniej dekadzie wiele uwagi poświęcono badaniom nad nowymi markerami zaangażowanymi w regulację homeostazy żelaza. Niedokrwistość stanowi niebezpieczeństwo nie tylko dla kobiety ciężarnej ale jest też czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń w rozwoju dziecka zarówno w okresie przed- jak i po-urodzeniowym. Wykazano związek pomiędzy niedokrwistością a porodem przedwczesnym, hipotrofią płodu i małą masą urodzeniową.

Kluczową rolę w metabolizmie żelaza odgrywa hepcydyna *(ang. HAMP – hepcidin antimicrobial peptide)* - białkowy hormon o aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej hamujący absorpcję jelitową żelaza i jego uwalnianie z makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego. W literaturze podkreśla się udział hepcydyny w regulacji matczyno-płodowego transportu żelaza poprzez komórki syncytiotrofoblastu łożyska. Hormon ten łącząc się z ferroportyną, jedynym znanym białkowym eksporterem żelaza występującym na powierzchni entrocytów, makrofagów, hepatocytów i komórek łożyska powoduje jej internalizację i degradację, co skutkuje zmniejszeniem uwalniania żelaza do krwi. Ekspresja mRNA hepcydyny zmniejsza się w stanach hipoksji, zniesiony jest więc jej hamujący wpływ na wchłanianie i recyrkulację żelaza, dzięki czemu wzrasta jego dostępność dla wzmożonej, w stanie niedotlenienia komórek, erytropoezy [11,12].

Hipoksja jest sygnałem indukującym produkcję erytropoetyny (EPO) glikoproteiny, której główną funkcją jest stymulacja procesów erytropoezy w szpiku kostnym. W przypadku chronicznego niedotlenienia tkanek włącza się mechanizm wyrównawczy, zwiększający stężenie EPO we krwi dzięki czemu zwiększa się produkcja erytrocytów, aktywnych nośników tlenu, co poprawia utlenowanie tkanek [13]. U palących kobiet ciężarnych obniżone przenoszenie tlenu wynikające z palenia tytoniu łącznie ze zwiększonym fizjologicznie w stanie ciąży zużyciem tlenu, może skutkować zaburzeniami homeostazy żelaza i doprowadzić do jego subklinicznych niedoborów. Wyczerpywanie się zasobów żelaza matki może u płodu wywołać również stan hipoksji, powodując wzmożoną produkcję erytropoetyny oraz obniżoną ekspresję hepcydyny.

Dlatego też w pracy pt. ***„Hepcidin and iron metabolism in pregnancy: correlation with smoking and birth weight and length" (Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Jabłońska-Głąb E, Maciejewski TM, Ołtarzewski M. Biological Trace Element Research 2016;173(1):14-20)*** podjęłam próbę oceny wpływu palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenia hepcydyny, wybrane parametry

metabolizmu żelaza we krwi matek oraz określenie ich wzajemnych powiązań. Ponadto analizowałam czy istnieje związek pomiędzy stężeniem hepcydyny we krwi matki a masą ciała i długością urodzeniową noworodka.

Badania wykonano u 81 pacjentek Kliniki Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie będących w trzecim trymestrze ciąży (32-36 tydzień ciąży). Grupę badaną stanowiło 41 kobiet palących tytoń w przebiegu całej ciąży, a grupę kontrolną 40 abstynentek tytoniowych dobranych według tych samych kryteriów (wymienionych wyżej) za wyjątkiem kryterium dotyczącym palenia tytoniu.

W grupie palących matek średnia liczba papierosów wynosiła 8,8/dzień, średni czas palenia przed poczęciem 8,6 roku, a średnie stężenie kotyniny w surowicy krwi 86,5µg/l. W grupie abstynentek tytoniowych kotynina występowała jedynie w ilościach śladowych. Ciężarne palące miały znacząco niższe stężenia hepcydyny, żelaza i hemoglobiny, ale wyższe poziomy erytropoetyny (EPO) w surowicy krwi w porównaniu z kobietami niepalącymi. Stężenia ferrytyny, rozpuszczalnego receptora transferryny *(ang. sTfR soluble transferrin receptor)* były podobne w obu grupach. Wykazano negatywną zależność pomiędzy stężeniem hepcydyny a poziomem kotyniny, i liczbą wypalanych dziennie papierosów przez matkę. Dodatkowo stwierdzona ujemna korelacja pomiędzy poziomem hepcydyny a stężeniami EPO oraz sTfR zdaje się potwierdzać negatywny wpływ niedotlenienia wynikającego z palenia tytoniu na wydzielanie tego hormonu. Średnia masa urodzeniowa, długość ciała i obwód głowy noworodków matek palących były znacząco mniejsze w porównaniu z grupą dzieci kobiet niepalących. Wieloczynnikowa analiza regresji potwierdziła pozytywny wpływ hepcydyny na masę urodzeniową i długość ciała noworodków.

Podsumowując, palenie tytoniu wpływa istotnie na poziom hepcydyny w surowicy krwi kobiet ciężarnych w sposób zależny od dawki narażenia. Niskie stężenia żelaza i hemoglobiny w surowicy matki współistniejące z wysokim poziomem erytropoetyny sugerują, że palenie może prowadzić do subklinicznych niedoborów żelaza i przewlekłego niedotlenienia nie tylko u matek, ale także u płodu. Niskie stężenie hepcydyny w surowicy kobiet palących w ciąży może być czynnikiem warunkującym mniejszą masę i długość urodzeniową noworodka.

Konsekwencją uszkodzenia struktury i zaburzenia funkcji łożyska przez toksyczne składniki dymu tytoniowego może być upośledzenie nie tylko wymiany gazowej, ale też aktywnego transportu niezbędnych dla płodu składników odżywczych. W ostatnich latach

podkreśla się, że w rozwoju wewnątrzmacicznym płodu duże znaczenie mają somatomedyny (insulino-zależne czynniki wzrostu), a jednym z czynników, który może mieć istotny wpływ na ich stężenia we krwi jest właśnie palenie tytoniu [14]. Obserwowany u osób palących zaburzony przepływ glukozy może skutkować zaburzeniem gospodarki węglowodanowej, obniżonym poziomem insuliny oraz insulino-zależnych czynników wzrostu, a w konsekwencji spowolnieniem rozwoju płodu. IGF-I (*ang. insulin-like growth factor I*) we wczesnej ciąży reguluje przepływ substancji odżywczych w łożysku, podczas gdy IGF-II (*ang. Insulin-like growth factor II*) stymuluje rozwój zarodka poprzez wpływ na prawidłowy rozwój i strukturę łożyska. W płynach ustrojowych IGF-I i IGF-II występują w formie nieaktywnego biologicznie kompleksu z IGFBP-IGF (*ang. insulin-like growth factor binding protein)* [15].

Za uwolnienie IGF, które łącząc się z receptorami na powierzchni komórek stymulują lokalnie procesy mitotyczne i różnicowanie się komórek odpowiedzialna jest prawidłowa aktywność proteolityczna osoczowego białka ciężarnych (*ang. PAPP-A - pregnancy-associated plasma protein A*). PAPP-A jest należącą do grupy metaloproteinaz wielkocząsteczkową glikoproteiną zawierającą cynk, opisaną po raz pierwszy przed 35 laty. Białko to jest produkowanie przez fibroblasty, osteoblasty oraz naczyniowe komórki mięśni gładkich i obecne w płynie wydzielanym przez komórki warstwy ziarnistej pęcherzyka Graffa w jajniku. Jednakże główna synteza PAPP-A odbywa się w komórkach syncytiotrofoblastu, a jego stężenie rośnie proporcjonalnie od 6 tygodnia ciąży aż do porodu. W badaniach klinicznych oznaczanie stężenia osoczowego białka ciążowego wykorzystywane jest w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej do oceny ryzyka występowania wybranych aneuploidii. W ciąży PAPP-A pełni rolę immunosupresyjną, a jej odpowiednie stężenie nie pozwala na rozpoznanie trofoblastu jako ciała obcego przez organizm matki [16,17].

Ponieważ stężenie PAPP-A we krwi matki odzwierciedla tkankowy poziom tego białka i biodostępność czynników wzrostu w pracy pt. ***„The pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor system in response to cigarette smoking" (Chełchowska M, Maciejewski TM, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(11):2377-80)*** poddałam ocenie wpływ palenia na stężenia tego białka oraz poziomy IGF-I, IGF-II i ich białek wiążących. Analizowane były również wzajemne powiązania badanych parametrów biochemicznych. W badaniach uczestniczyło 60 kobiet

będących w pierwszym trymestrze ciąży fizjologicznej, pacjentek Poradni Ginekologiczno-Położniczej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wybranych według wyżej opisanych kryteriów. Wykazaliśmy, że palenie tytoniu w czasie trwania ciąży w istotny sposób wpływało na poziom białka PAPP-A, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów. W grupie palących kobiet ciężarnych średnie stężenia PAPP-A, jak i wartości MoM były o około 25-30% niższe niż w grupie abstynentek tytoniowych. Nie stwierdziliśmy zależności pomiędzy PAPP-A a intensywnością palenia, natomiast zaobserwowaliśmy tendencję do niższych wartości tego białka przy dłuższym czasie ekspozycji na dym tytoniowy. W przedstawianej pracy najniższe poziomy występowały u kobiet palących 15 lat i dłużej.

Aktywność proteolityczna PAPP-A wobec IGFBP- białek wiążących insulino-zależne czynniki wzrostu jest w ostatnich latach szeroko badana. Aktywność potwierdzono szczególnie w przypadku IGFBP-4, choć istnieją również doniesienia, że białko to jest aktywne również wobec IGFBP-2 i IGFBP-5. Białka wiążące działając jako nośniki transportujące IGF-I i IGF-II z układu krążenia do tkanek docelowych są odpowiedzialne zarówno za hamowanie jak i inicjowanie biologicznej aktywności tych czynników [17]. W naszych badaniach palenie tytoniu podczas ciąży obniżało w sposób istotny IGF-I i IGF-II i tylko nieznacznie modyfikowało stężenia IGFBP-3 i IGFBP-4. Negatywna zależność pomiędzy poziomem IGF-II i IGFBP-4 potwierdziła nośnikową funkcję tego białka, natomiast pozytywna korelacja pomiędzy IGF-II a stężeniem białka ciążowego A może potwierdzać funkcję PAPP-A jako proteazy IGFBP-4 i regulatora biodostępności IGF-II w surowicy krwi kobiet ciężarnych. Uzyskane rezultaty potwierdziły negatywny wpływ palenia tytoniu na regulację działania insulino-zależnych czynników wzrostu. Niższe u palaczek poziomy PAPP-A współistniejące z niższymi stężeniami IGFI i IGFII mogą być zatem czynnikami warunkującymi mniejszą masę urodzeniową u potomstwa tych kobiet w porównaniu z noworodkami kobiet niepalących [16].

Zwykle oznaczanie stężeń PAPP-A wykonywane jest między 11 a 14 tygodniem ciąży w ramach nieinwazyjnych badań prenatalnych, nie mniej jednak w ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się możliwościom wykorzystania tego białka również w II i III trymestrze ciąży do predykcji takich powikłań jak EPH-gestoza, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, poród przedwczesny, czy mała masa urodzeniowa.

Mając na uwadze wyniki z poprzedniego badania celem pracy pt. ***„Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third***

trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking" (Chełchowska M, Gajewska J, Mazur J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski TM, Leibschang J.Archives of Medical Science; 2016;12(6):1256-62) była ocena powiązań pomiędzy poziomami tego białka we wszystkich trzech trymestrach ciąży a cechami antropometrycznymi noworodka ze szczególnym uwzględnieniem szkodliwego działania dymu tytoniowego.

Badania wykonano u 150 pacjentek wybranych według opisanych wyżej kryteriów włączenia do grup każdorazowo w I, II i III trymestrze ciąży. Poziom białka ciążowego A był ściśle związany z wiekiem ciążowym. W całej grupie badanych kobiet stężenia PAPP-A rosły w przebiegu ciąży, jednakże w grupie kobiet palących tytoń poziom PAPP-A był istotnie niższy w porównaniu z grupą ciężarnych niepalących we wszystkich trymestrach ciąży. Analiza regresji wykazała że masa urodzeniowa dziecka jest zależna od stężenia PAPP-A we wszystkich trzech trymestrach ciąży podczas gdy długość ciała i obwód głowy noworodka warunkuje aktywność tego białka w II i III trymestrze. Noworodki matek palących miały niższą urodzeniową masę i długość ciała oraz obwód głowy, a poziom PAPP-A we krwi ich matek był negatywnie skorelowany z poziomem markerów oceniających intensywność palenia. Szczególnie silne powiązania występowały z liczbą wypalanych przez matkę papierosów/dzień, od drugiego trymestru, kiedy wzrost płodu jest najbardziej intensywny. Obserwowana w poprzedniej pracy tendencja do niższych wartości PAPP-A przy dłuższym czasie ekspozycji na dym tytoniowy została potwierdzona przez negatywną korelację stężenia tego białka z długością trwania nałogu.

Reasumując wydaje się, że stężenie białka osoczowego A we krwi matki może być istotnym czynnikiem predykcyjnym w przebiegu całego okresu trwania ciąży dla masy urodzeniowej, długości ciała i obwodu głowy noworodka. Palenie tytoniu istotnie upośledza aktywność tego białka w sposób zależny od dawki narażenia na dym tytoniowy, co w konsekwencji może zaburzać prawidłowe działanie somatomedyn niezależnie od czasu trwania ciąży.

Powiązania pomiędzy białkiem PAPP-A a insulino-zależnymi czynnikami wzrostu oraz obserwowana przez innych autorów wysoka, proporcjonalna zależność pomiędzy cechami antropometrycznymi noworodka a poziomem IGF-I (somatomedyny C) we krwi pępowinowej oraz w surowicy krwi matki skłoniła mnie do kontynuowania badań w tym zakresie. Somatomedyna C silnie stymulując podziały komórek tłuszczowych oraz

pobudzając chondroblasty i chondrocyty do zwiększonej syntezy DNA, RNA i do syntezy kolagenu wpływa na rozwój i masę płodu [15].

W pracy pt. ***„Wpływ palenia tytoniu na stężenia wybranych czynników angiogennych oraz somatomedyny C w surowicy kobiet ciężarnych i krwi pępowinowej" (Chełchowska M, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Lewandowski L, Maciejewski TM, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Przegląd Lekarski 2013;70(10):800-04)*** wykazaliśmy, że w grupie kobiet palących poziom IGF-I był istotnie niższy niż w grupie abstynentek tytoniowych zarówno w I jak i w III trymetrze ciąży, a jego stężenia były odwrotnie zależne do stopnia natężenia nałogu. Stwierdzona przez nas dodatnia korelacja pomiędzy masą urodzeniową noworodków a stężeniem IGF-I we krwi matki i krwi pępowinowej w obu badanych grupach potwierdziła obserwacje dotyczące bezpośredniego wpływu IGF-I na masę ciała noworodka. Tak jak już wspominałam głównej przyczyny występowania mniejszej masy urodzeniowej u dzieci kobiet palących upatruje się w nieprawidłowym przepływie krwi w obrębie łożyska spowodowanym między innymi zaburzeniem przebudowy naczyń krwionośnych.

Głównym regulatorem naczyniowej funkcji łożyska jest czynnik wzrostowy komórek śródbłonka naczyń krwionośnych VEGF *(ang. vascular endhotelial growth factor)*. Obok VEGF w angiogenezie i proliferacji komórek trofoblastu współuczestniczy również łożyskowy czynnik wzrostowy PlGF *(ang. placental growth factor)*, a ich właściwa interakcja jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i funkcji łożyska [18].

Dlatego też obok badań dotyczących somatomedyny C przeprowadziliśmy analizę wpływu dymu tytoniowego na wyżej wymienione czynniki. Stwierdziliśmy prawie dwukrotnie wyższy poziom PlGF w grupie kobiet palących od obserwowanego w grupie abstynentek tytoniowych, nie potwierdziliśmy natomiast istotnego wpływu palenia tytoniu podczas ciąży na stężenia VEGF we krwi. Podczas gdy inni autorzy obserwowali obniżenie poziomu VEGF we krwi kobiet ciężarnych palących tytoń, w badanej przez nas grupie stężenia tego czynnika były wprawdzie nieznacznie niższe ale różnica ta nie była istotna statystycznie [19]. Wydaje się, że wyjaśnienie roli rozpuszczalnej formy receptora sFlt-1 *(ang. fms-like tyrosine kinase-1)*, mającego zdolność wiązania zarówno VEGF, jak i PlGF może być pomocne w interpretacji wyników. Silniejszym powinowactwem receptora sFlt-1 do VEGF, a tym samym łatwiejszym jego wiązaniem i eliminowaniem z krążenia można wytłumaczyć brak istotnych różnic w poziomie tego czynnika w obu badanych grupach. Zaburzona, jak w badanej grupie palących kobiet ciężarnych interakcja

pomiędzy VEGF oraz PlGF prowadząca do dominacji wydzielania łożyskowego czynnika wzrostu, a tym samym do nasilenia procesu proliferacji trofoblastu z jednoczesnym hamowaniem wzrostu komórek śródbłonka naczyń krwionośnych może w konsekwencji prowadzić do dysfunkcji w jednostce płodowo-łożyskowej.

W ostatnich latach podkreśla się udział adipokin w zabezpieczeniu płodu w składniki energetyczne niezbędne w procesie jego wzrastania [20]. Przypuszcza się, że na homeostazę gospodarki lipidowej i węglowodanowej zarówno u matki jak i u dziecka wpływają między innymi wydzielane przez tkankę tłuszczową adiponektyna i leptyna. Odkrycie białkowego hormonu leptyny, będącej 167-aminokwasowym produktem genu OB stanowiło istotny krok w badaniach nad prawidłową masą ciała, regulacją spożycia pokarmu i metabolizmem tkanki tłuszczowej. Pomimo coraz szerszej wiedzy dotyczącej budowy i roli leptyny w ustroju nadal mniej poznana jest jej rola w regulacji wzrastania płodu i noworodka. Obecność leptyny wykryto w łożysku, płynie owodniowym, tkance tłuszczowej oraz we krwi płodów, przy czym poziom tego białka we krwi pępowinowej korelował dodatnio z urodzeniową masą ciała. Sugeruje się również obwodowe działanie leptyny, w tym jej bezpośredni wpływ na wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki płodu i synergistyczne działanie obu tych hormonów w procesie wzrastania wewnątrzmacicznego. W komórkach syncytiotrofoblastu możliwość syntezy leptyny wraz z innymi hormonami ciążowymi sugeruje jej istotną rolę w implantacji zarodka, rozwoju trofoblastu i utrzymaniu ciąży [21,22].

Adiponektyna jest polipeptydowym hormonem składającym się z 244 aminokwasów, biorącym czynny udział w uwrażliwianiu tkanek obwodowych na działanie insuliny. Przeciwdziałając niekorzystnym efektom indukowanym aktywnością cytokin prozapalnych białko to chroni śródbłonek naczyniowy przed zmianami zapalnymi, uszkodzeniami oraz procesami aterogennymi. U noworodków stwierdza się znacząco wyższe poziomy adiponektyny w porównaniu z osobami dorosłymi, przy czym nie wykazują one korelacji ze stężeniami tego hormonu u ich matek. Stężenia adiponektyny w surowicy krwi u noworodków wykazują, podobnie jak leptyny dodatnią korelacje z urodzeniową masą ciała, BMI *(ang. body mass index)* i masą tłuszczową, czego nie obserwowano w późniejszych okresach życia. Dlatego sugeruje się, że adiponektyna może pełnić kluczową rolę w rozwoju płodu [20].

Uważa się, że zarówno adiponektyna jak i leptyna pobudzając metaboliczne szlaki działania insuliny są ważnymi czynnikami regulującymi dostępność dla płodu zarówno

tego hormonu, glukozy jak również insulino-zależnych czynników wzrostu. Jednym z czynników, który może mieć istotny wpływ na poziom adipokin we krwi jest palenie tytoniu. Obserwowany u palących kobiet ciężarnych zaburzony przepływ glukozy może skutkować zaburzeniem gospodarki węglowodanowej i co za tym idzie spowolnieniem rozwoju płodu. Niski poziom adiponektyny prowadzący do insulinooporności notowano u noworodków matek palących, a w przypadku porzucenia nałogu poziom adiponektyny wzrastał do obserwowanego u dzieci abstynentek tytoniowych [23,24].

Próba wyjaśnienia efektu działania dymu tytoniowego na procesy zachodzące w tkance tłuszczowej została przeze mnie podjęta w pracy pt. ***„Wpływ palenia tytoniu na matczyno-płodowe stężenia adipokin w odniesieniu do masy i długości urodzeniowej noworodka" (Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Mazur J, Lewandowski L, Maciejewski TM, Ołtarzewski M, Gajewska J Przegląd Lekarski 2014;71(11):567-71).*** W tym celu oznaczono stężenia leptyny, rozpuszczalnego receptora leptyny (sOB-R), adiponektyny oraz indeksu wolnej leptyny *(ang. FLI - free leptin index)* w surowicy matek i krwi pępowinowej noworodków. Przeprowadzono również analizę powiązań pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi a długością ciała i masą urodzeniową noworodka.

Badaniami objęto osiemdziesiąt pięć zdrowych kobiet ciężarnych, przyjętych do porodu w Klinice Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Analizy biochemiczne wykonano w surowicy krwi 42 kobiet ciężarnych palących i 43 kobiet niepalących oraz we krwi pępowinowej ich dzieci.

Stwierdzono podobne stężenia leptyny, sOB-R oraz poziomu FLI w surowicy matek jak i noworodków w obu badanych grupach, podczas gdy poziom adiponektyny był istotnie niższy w grupie kobiet palących i u ich potomstwa w porównaniu z grupą niepalących i ich dzieci. We krwi pępowinowej zarówno poziom leptyny jak i adiponektyny korelował ujemnie z liczbą papierosów dziennie wypalanych przez matkę. W grupie matek ścisła negatywna zależność od dawki narażenia występowała jedynie w przypadku adiponektyny. Masa urodzeniowa i długość ciała dzieci kobiet palących tytoń w przebiegu ciąży były znamiennie mniejsze w porównaniu z dziećmi abstynentek tytoniowych i korelowały negatywnie z liczbą wypalanych dziennie papierosów przez matkę. Masa urodzeniowa dziecka była istotnie powiązana ze stężeniem leptyny, FLI i adiponektyny we krwi pępowinowej. Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy poziomem adiponektyny w krwi pępowinowej a długością ciała noworodka.

Wydaje się zatem że palenie tytoniu podczas ciąży obniża poziom adiponektyny w surowicy krwi matki i krwi pępowinowej noworodka, pozostając bez wpływu na poziom leptyny. Bezpośrednie powiązania pomiędzy stężeniami tych adipokin we krwi pępowinowej i parametrami antropometrycznymi noworodka sugerują, że to właśnie płodowe a nie matczyne stężenia badanych białek mają wpływ na wzrastanie i rozwój płodu.

Czynnikiem wpływającym niekorzystnie na ekspresję adipokin w tkance tłuszczowej może być również stres oksydacyjny. Wzrost produkcji reaktywnych form tlenu *(ang. ROS - reactive oxygen species)* i reaktywnych form azotu *(ang. RNS - reactive nitrogen species)* lub spadek aktywności antyoksydacyjnej powoduje jej zachwianie w kierunku reakcji utleniania powodując stres oksydacyjny.

W wyniku zaburzeń równowagi oksydacyjnej ustroju największym modyfikacjom strukturalnym i funkcjonalnym ulegają lipidy. Poziom zmodyfikowanych oksydacyjnie lipoprotein o małej gęstości *(ang. ox-LDL - oxidized low density lipoprotein)* jest uważany za jeden z silniejszych markerów stresu oksydacyjnego. Wysokie stężenia ox-LDL u kobiet ciężarnych mogą być przyczyną dysfunkcji komórek śródbłonka naczyń krwionośnych w łożysku prowadząc do wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu i/lub małej masy urodzeniowej [25].

Opisane przeciwzapalne i przeciwutleniające właściwości adiponektyny sprawiają, że jest ona niezwykle interesującym czynnikiem wpływającym na utrzymanie równowagi między wytwarzaniem ROS a produkcją aktywnych przeciwutleniaczy. W badaniach eksperymentalnych wykazano korzystny wpływ tego białka na stężenia utlenionych lipoprotein o małej gęstości (oxLDL) oraz innych produktów peroksydacji lipidów w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych [26].

Wisfatyna znana wcześniej jako czynnik wzrostowy dla prekursorów limfocytów B *(ang. PBF pre-B-cell colony-enhancing factor)* jest polipeptydem o masie 52 kDa, składającym się z 491 aminokwasów o działaniu insulinomimetycznym. Adipokina ta indukuje akumulację triglicerydów w preadipocytach i przyspiesza syntezę triglicerydów z glukozy. Wisfatyna wykazuje również silne właściwości prozapalne, aktywując leukocyty oraz stymulując produkcję cytokin, takich jak: czynnik martwicy nowotworu α *(TNF-α ang. tumor necrosis factor α)*, interleukina 6 *(IL-6 ang.interleukin 6)*, interleukina 1β *(IL-1β ang. interleukin 1β)*. Obserwuje się wyraźny wzrost syntezy wisfatyny w przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów oraz preeklampsja i

wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. Wysoki poziom wisfatyny współistniejący ze wzrostem stężeń produktów peroksydacji lipidów obserwowany u pacjentów otyłych oraz pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych zdają się potwierdzać prooksydacyjny charakter tej adipokiny [27].

Palenie tytoniu podczas ciąży jest uznawane jako dodatkowe źrodło nasilenia stresu tlenowego zarówno u matki jak i rosnącego płodu [28]. Bogaty w wolne rodniki dym tytoniowy może upośledzać systemy obrony przeciwutleniającej inicjując przewlekłe procesy zapalne u matek, opóźniając inwazję trofoblastu i zaburzając w ten sposób funkcje i metabolizm łożyska [6]. Nikotyna poprzez zwiększoną sekrecję katecholamin prowadzi do nasilenia procesów lipolizy i powstawania wolnych kwasów tłuszczowych co skutkuje zwiększeniem stężenia produktów peroksydacji lipidów zarówno u matki jak i u płodu. Nasilenie stresu tlenowego i przewlekłe procesy zapalne u kobiet palących tytoń w przebiegu ciąży są główną przyczyną dysfunkcji śródbłonków naczyń krwionośnych i mogą prowadzić do rozwoju insulinooporności. Fizjologiczną odpowiedzią na zaburzenia procesów związanych z insulino-wrażliwością i wynikających z uszkodzenia śródbłonka naczyń mogą być zmiany w stężeniach adipokin.

Pomimo że wpływ palenia tytoniu na zaburzenia przemian tlenowych u kobiet ciężarnych i ich potomstwa był już przeze mnie szeroko opisywany w mojej pracy doktorskiej to związek pomiędzy markerami stresu tlenowego a adipokinami we krwi pępowinowej dzieci kobiet palących tytoń, stanowi nowy aspekt tego zagadnienia.

Dlatego też w pracy pt. ***„Cord blood adiponectin and visfatin concentrations in relation to oxidative stress markers in neonates exposed and nonexposed in utero to tobacco smoke" (Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rowicka G, Maciejewski TM, Mazur J. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016;2016:4569108. doi: 10.1155/2016/4569108)*** starałam się ocenić związek między wybranymi adipokinami (adiponektyną i wisfatyną) a markerami stresu oksydacyjnego (ox-LDL, całkowitą aktywnością oksydacyjną *ang.TOC – total oxidant capacity,* indeksem stresu tlenowego *ang. OSI - oxidative stress index)* we krwi pępowinowej noworodków narażonych *in utero* na działanie dymu tytoniowego. Badałam również zależności między całkowitą aktywnością antyoksydacyjną krwi *(ang. TAC - total antioxidant capacity)* i stężeniami tych adipokin.

Badaniem objęto 86 noworodków urodzonych o czasie w Klinice Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Grupę badaną stanowiło 41

noworodków urodzonych przez matki palące tytoń w przebiegu całej ciąży, a grupę kontrolną 45 noworodków abstynentek tytoniowych, spełniających opisywane w poprzednich pracach kryteria włączenia do badania. Materiałem do badań była surowica otrzymana poprzez odwirowanie krwi pępowinowej mieszanej (tętnicza i żylna) pobieranej bezpośrednio po urodzeniu dziecka i jego odpępnieniu, z zaklemowanego fragmentu pępowiny przed urodzeniem łożyska. Wykazano istotne powiązania pomiędzy stężeniem adiponektyny i wisfatyny w surowicy krwi pępowinowej a markerami stresu tlenowego i potwierdzono negatywny wpływ palenia tytoniu na badane parametry biochemiczne.

Masa urodzeniowa noworodków kobiet palących była mniejsza o około 300 g od noworodków abstynentek tytoniowych a długość ciała o około 1,2 cm. Wskaźniki antropometryczne były powiązane ze stężeniami badanych adipokin.

W grupie kobiet palących stężenia wisfatyny, ox-LDL, całkowitej aktywności oksydacyjnej oraz poziom indeksu stresu tlenowego były istotnie statystycznie wyższe podczas gdy poziomy adiponektyny i całkowitej aktywności antyoksydacyjnej krwi niższe niż w grupie abstynentek tytoniowych. Zaobserwowaliśmy negatywny wpływ TOC i OSI na poziom adiponektyny u naszych pacjentów. Wyniki te, w połączeniu z dodatnim związkiem z całkowitą aktywnością przeciwutleniającą krwi mogą potwierdzać antyoksydacyjną rolę tego białka. Ponadto wykazaliśmy pozytywną korelację pomiędzy stężeniem wisfatyny a poziomem ox-LDL, TOC oraz wartością indeksu stresu tlenowego co z kolei może wskazywać na pro-oksydacyjny charakter tej adipokiny. Wzajemna negatywna relacja pomiędzy badanymi adipokinami może świadczyć o ich antagonistycznym działaniu.

Wieloczynnikowa analiza regresji dla adiponektyny oraz wisfatyny i markerów stresu tlenowego, jako zmiennych niezależnych, potwierdziła pozytywną korelację pomiędzy jej stężeniem a poziomem ox-LDL zarówno w całej grupie dzieci, jak również w grupie noworodków kobiet palących i abstynentek tytoniowych. Obserwacja ta jest zgodna z badaniami innych autorów którzy wykazali że, pod wpływem nikotyny dochodzi w łożysku do aktywacji stanu zapalnego i nasilenia stresu oksydacyjnego w reticulum endoplazmatycznym (*ang. ER stress, endoplasmic reticulum stress*) w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych, co może powodować nagromadzenie ox-LDL [29]. Można zatem przypuszczać że palenie tytoniu podczas ciąży wpływa na stężenia adiponektyny i wisfatyny poprzez zwiększoną produkcję markerów stresu tlenowego, a szczególnie oksydowanych form lipoprotein o małej gęstości.

Reasumując, palenie tytoniu przez matkę w czasie ciąży wpływa niekorzystnie na równowagę przemian tlenowych we krwi pępowinowej jej potomstwa. Wzajemne relacje pomiędzy stężeniami adiponektyny i wisfatyny a markerami stresu tlenowego mogą sugerować anty-oksydacyjny charakter pierwszej z nich i pro-oksydacyjne właściwości tej drugiej. Niskie stężenia adiponektyny i wysokie wisfatyny we krwi pępowinowej noworodków narażonych *in utero* na działanie dymu tytoniowego mogą być czynnikami warunkującymi ich mniejszą masę ciała i długość urodzeniową.

Wnioski z powyżej przedstawionych prac

Wyniki moich prac wskazanych jako osiągnięcie habilitacyjne wykazujących istotne znaczenie badanych przeze mnie markerów biochemicznych w aspekcie mniejszej masy urodzeniowej noworodków matek palących tytoń w porównaniu z noworodkami abstynentek tytoniowych, są dlaszą próbą wyjaśnienia mechanizmów negatywnego wpływu palenia tytoniu na przebieg ciąży.

Kryteria włączenia do grupy badanej pozwoliły na objęcie badaniani kobiet ciężarnych które można uważać za aktywnych palaczy w przebiegu całej ciąży, a ich dzieci za narażone na przewlekłą ekspozycję na dym tytoniowy *in utero*. W grupie palących matek średnia liczba wyplanych dziennie papierosów wynosiła od 8 do 10 a średni czas palenia przed poczęciem od 8,0 do 9,2 lat, co stanowi unikalny materiał badawczy. Klasyfikację do grupy każdorazowo potwierdzano oznaczaniem kotyniny- stabilnego matabolitu nikotyny, którego stężenia były ściśle skorelowane z liczbą wypalanych przez matkę papierosów.

Wykazano, że palenie tytoniu w istotny sposób wpływa na powiększenie puli ołowiu zarówno w osoczu jak i w pełnej krwi matek, co w połączeniu z obserwowanymi zaburzeniami gospodarki żelazowej może prowadzić do przewlekłego niedotlenienia nie tylko organizmu matki, ale również rozwijającego się płodu. Zarówno stężenia ołowiu jak i hepcydyny – hormonu regulującego homeostazę żelaza były zależne od dawki narażenia na dym tytoniowy, a wykazana pozytywna zależność pomiędzy stężeniem ołowiu i czasem trwania nałogu przed koncepcją wydaje się potwierdzać fakt że u kobiet, które zaprzestały palenia w czasie trwania ciąży może dochodzić do uwalniania tego pierwiastka z kości, pomimo braku źródła ekspozycji.

Obserwowane u badanych ciężarnych palących tytoń zaburzenia związane z wydzielaniem adipokin (leptyna, adiponektyna, wisfatyna) oraz insulino-zależnych czynników wzrostu (IGF-I, IGF-II) biorących czynny udział w przemianach węglowodanów i lipidów mogą upośledzać aktywny transport niezbędnych dla płodu składników odżywczych głównie glukozy, aminokwasów, kwasów tłuszczowych i trójglicerydów.

Dodatkowo wykazano, że palenie tytoniu istotnie modyfikuje stężenia białka PAPP-A we krwi matek, niezależnie od czasu trwania ciąży. Jest to szczególnie ważne ze względu na powiązania PAPP-A z biodostępnością dla płodu insulino-zależnych czynników wzrostu wynikające z proteolitycznej aktywność tego biłaka w stosunku do białek wiążących IGF.

Analizując stężenia markerów stresu tlenowego we krwi pępowinowej stwierdzono, że prenatalne narażenie na dym tytoniowym przesuwa równowagę procesów oksydoredukcyjnych w kierunku utlenianiania. Obserwowane w grupie palących nasilenie stresu tlenowego i zaburzona interakcja pomiędzy czynnikami angiogennymi VEGF oraz PlGF, może w prowadzić do dysfunkcji w jednostce płodowo-łożyskowej a w konsekwencji do mniejszej masy urodzeniowej.

Przedstawiane badania potwierdziły, że dzieci palących matek są o około 300-400 g lżejsze i o około 1,0-1,5 cm mniejsze od noworodków z grupy abstynentek tytoniowych a ich masa urodzeniowa jest ściśle negatywnie skorelowana z markerami określającymi intensywność palenia papierosów.

Reasumując, czynnikami, które mogą wpływać na masę urodzeniową noworodków narażonych prenatalnie na działanie dymu tytoniowego są:

- przewlekłe narażenie na niskie dawki ołowiu
- stan hipoksji połączony z niższym wydzielaniem hepcydyny – białkowego hormonu o aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej regulującego homeostazę żelaza
- zaburzenia w prawidłowym wydzielaniu i funkcji insulino-zależnych czynników wzrostu IGF-I i IGF-II zarówno we krwi matki jak i we krwi pępowinowej
- niższe stężenie białka ciążowego A (PAPP-A) we krwi matki w przebiegu całego okresu trwania ciąży
- zaburzona równowaga przemian tlenowych, niskie stężenia antyoksydacyjnej adiponektyny i wysokie pro-oksydacyjnej wisfatyny we krwi pępowinowej

Zagadnienia zawarte w przedstawianym cyklu prac wydają się ważne i aktualne. Polska należy do krajów, w których odsetek osób palących tytoń przekracza 30% populacji, w tym palenie tytoniu deklaruje 20% kobiet w wieku reprodukcyjnym [30]. Badania ankietowe przeprowadzone w Instytucie Matki i Dziecka w latach 2009-2010 potwierdziły, że odsetek kobiet palących w czasie ciąży jest wysoki i wynosi około 20%, a 50% kobiet ciężarnych podlega biernej ekspozycji na dym tytoniowy w środowisku domowym i pracy [31]. Wyniki moich badań, oprócz wartości poznawczej mogą być wykorzystane do opracowania standardowego postępowania obejmującego działania profilaktyczne i edukacyjne mające na celu ograniczenie palenia tytoniu wśród kobiet ciężarnych. Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia, każdy kraj powinien dążyć do opracowania i wdrożenia efektywnych działań edukacyjnych i interwencyjnych w kierunku zaprzestania stosowania produktów tytoniowych, zwłaszcza przez kobiety ciężarne.

Piśmiennictwo

1. WHO. WHO recommendations on prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy - The short version. WHO, Geneva,2014. http://www.who.int/tobacco/publications/pregnancy/guidelinestobaccosmokeexposure/en/
2. Król M, Florek E, Kornacka MK, Bokiniec R, Piekoszewski W. Stan kliniczny noworodka a stopień narażenia na dym tytoniowy w życiu płodowym. Przegl Lek. 2009;66(10):548-53.
3. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Success of smoking cessation interventions during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(5):611.e1-611.e8.
4. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. Am J Obstet Gynecol. 1957;73:807–15.
5. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ. 1987;65(5):663-737.
6. Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. Early Hum Dev. 2007;83(11):699-706.
7. Florek E. Skład chemiczny i karcynogeny dymu tytoniowego. Alkoh i Nark. 1999;3(39):333-47.
8. Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention, Atlanta 2012. https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf. (Accessed January 14, 2016)
9. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women, Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta 2010
10. American Academy of Pediatrics, Prevention of Childhood lead toxicity, Pediatrics 2016;138(1)http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2016/06/16/peds.2016-1493.full.pdf
11. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. Nutrients. 2014;6:3062-83.
12. Słomka A, Żekanowska E, Piotrowska K, Kwapisz J: Metabolizm żelaza z zagadnieniami matczyno-płodowego krążenia żelaza. Postępy Hig Med Dośw. 2012;66:876-87.
13. Teramo KA, Widness JA: Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. Neonatology. 2009;95:105-16.

14. Pringle PJ, Geary PM, Rodeck ChH et al. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. J Clin Endoc Metab. 2005;90(5): 2556-62.
15. Randhava R, Cohen P. The role of the insulin-growth factor system in prenatal growth. Mol Gen Metab. 2005;86:84-90.
16. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Hainonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;157:48-52.
17. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. J Clin Endoc Metab. 2002;87(11):5235-40.
18. Belgore FM, Lip GY, Blann AD. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt1, in smokers and non-smokers. Br J Biom Sc. 2000;57:207-13.
19. Mehendale R, Hibbard J, Fazleabas A, Leach MD. Placental angiogenesis markers sFlt-1 and PlGF: response to cigarette smoke. Am J Obstet Gynecol. 2007;197;363.e1.
20. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. The role of adipocytokines in fetal growth. Ann NY Acad Sci. 2010;1205: 82-7.
21. Herrid M, Palanisamy SK, Ciller U, Fan R, Moens P. et al. An updated view of leptin on implantation and pregnancy: a review. Physiol Res. 2014;63(5):543-57.
22. Markowska A, Drews K, Malendowicz K. Role of leptin in pathophysiology of pregnancy. Adv Clin Exp Med. 2003;12 (6):811-14.
23. Inoue K, Takeshima F, Kadota K et al. Early effects of smoking cessation and weight gain on plasma adiponectin levels and insulin resistance. Inter Med. 2011;50:707-12.
24. De Leon-Luis J, Perez R, Pintado Recarte P et al. Second trimester amniotic fluid adiponectin level is affected by maternal tobacco exposure, insulin, and PAPP-A level. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;165(2):189-93.
25. Leduc L, Delvin E, Ouellet A et al. Oxidized low-density lipoproteins in cord blood from neonates with inta-uterine growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 156:46-9.
26. Makedou K, Kourtis A, Gkiomsi A et al. Oxidized low-density lipoprotein and adiponectin levels in pregnancy. Gynecol Endocrinol. 2012;27:1070-73.
27. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis. Circulation 2007;115:972-80.
28. Aydogan U, Durmaz E, Ercan CM et al: Effects of smoking during pregnancy on DNA damage and ROS level consequences in maternal and newborns. Arh Hig Rada Toksikol. 2013;64:35-46.
29. Chen Y, Chen M, Wu Z, Zhao S. Ox-LDL induces ER stress and promotes the adipokines secretion in 3T3-L1 adipocytes. PLOS ONE 2013;8:1-8.
30. Polakowska M, Kaleta D, Piotrowski W et al. Tobacco smoking in Poland in the years from 2003 to 2014. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ). Pol Arch Inter Med. 2017;127(2):91-99.
31. Laskowska-Klita T, Chełchowska M, Ołtarzewski M et al. The effect of tobacco smoking during pregnancy on birth mass on the basis of population study – preliminary results. Przegl Lek. 2010;67:830-34.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych):

A) Moja działalność naukowa, oprócz pogłębiania tematyki szkodliwego działania tytoniu na matkę i płód dotyczy także innych zagadnień z zakresu biochemii w położnictwie oraz pediatrii. Główna tematyka moich prac to:

I. Stres tlenowy i obrona przeciwutleniająca

W przypadku zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania, dochodzi do nasilenia stresu tlenowego wynikającego z nadmiaru toksycznych reaktywnych form tlenu i/lub niedoboru przeciwutleniaczy.

Wolne rodniki tlenowe to reaktywne cząsteczki posiadające na ostatnim orbitalu niesparowany pojedynczy elektron, mające silne zdolności utleniające. Toksyczność wolnych rodników tlenowych polega na ich reagowaniu z białkami, lipidami, węglowodanami i kwasami nukleinowymi, co prowadzi do zaburzeń struktury i funkcji komórek.

W celu obrony przed szkodliwym działaniem wolnych rodników tlenowych organizm wykształcił mechanizmy ochronne obejmujące przeciwutleniacze enzymatyczne i nieenzymatyczne substancje drobnocząsteczkowe. Do tych ostatnich należą między innymi glutation, kwas moczowy oraz witaminy A, E i C. W obrębie komórek czynności antyoksydacyjne spełnia głównie układ enzymatyczny, który składa się z dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy i transferazy glutationowej.

Określenie mechanizmów działania reaktywnych form tlenu stwarza możliwości poznania etiologii niektórych chorób, oraz możliwości zastosowania w ich przebiegu suplementacji antyoksydantami.

Mukowiscydoza *(CF ang. cystic fibrosis)* jest jedną z chorób, w której ważną rolę w patofizjologii odgrywa towarzyszący jej stres tlenowy. Jest on skutkiem nadprodukcji wolnych rodników w fagocytujących neutrofilach wynikającej z odpowiedzi immunologicznej na kolonizację bakterii i rozwój przewlekłego zakażenia w układzie oddechowym. Poważne zaburzenia trawienia i wchłaniania w wyniku niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki sprzyjają natomiast deficytom rozpuszczalnych w tłuszczach witamin o działaniu przeciwutleniającym, istotnie zmniejszając możliwości obrony przeciwwolnorodnikowej organizmu.

Ze względu na wiodącą rolę Instytutu Matki i Dziecka w leczeniu dzieci chorych na mukowiscydozę prowadzone są wielodyscyplinarne badania mające na celu poprawę jakości życia tych chorych. W Pracowni Biochemii podjęliśmy próbę oszacowania nasilenia stresu oksydacyjnego u dzieci z CF z niewydolną trzustką oceniając aktywność

oksydacyjną oraz antyoksydacyjną we krwi. Wykazaliśmy, że u tych dzieci stężenia grup karbonylowych (wskaźnika tlenowych modyfikacji białek) i aldehydu dimalonowego (końcowego produktu peroksydacji lipidów) we krwi są wyższe niż u dzieci zdrowych. Jednocześnie stwierdziliśmy niższe poziomy antyoksydantów nieenzymatycznych jak również niższą aktywność enzymów przeciwutleniających u chorych dzieci co może sugerować zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w tej grupie pacjentów. Wyniki naszych badań ukazały się jako rozdział w monografii poświęconej mukowiscydozie wydanej przez Nova Science Publishers, Inc (Nowy Jork, USA).

Obserwowany nasilony stres oksydacyjny występujący u dzieci chorych na mukowiscydozę wskazał na konieczność monitorowania statusu przeciwutleniaczy i stosowania kontrolowanej suplementacji. Wykazaliśmy że stosowanie zbilansowanej diety specjalistycznej w tej grupie dzieci przez pół roku prowadzi do wzrostu poziomu całkowitej aktywności przeciwutleniającej osocza oraz stężenia witamin A i E do wartości obserwowanych u dzieci zdrowych.

Laskowska-Klita T, ***Chełchowska M.*** *Progress in Cystic Fibrosis Research: Chapter IV: Markers of oxidative damage and antioxidant status in blood of children with cystic fibrosis, Margaret A. Harrison, Nova Science Publishers Inc., New York, USA, 2005, 79-98. ISBN 1-59454-232-5*

Chełchowska M, *Ambroszkiewicz J, Sands D, Gajewska J,* *Laskowska-Klita T*, *Milanowski A. Complete formula containing vitamin A and E affected total antioxidant status in cystic fibrosis infants. Polish J Environ Stud. 2008;17:58-61.* ***IF 0.963***

Oksydacyjne uszkodzenie istotnych struktur komórkowych, to również jeden z czynników odpowiedzialnych za rozwój powikłań związanych z otyłością, między innymi miażdżycy, nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy. Wśród szeregu mechanizmów rozpatrywanych w aspekcie patogenezy otyłości znajduje się stan zapalny, obserwowany w obrębie nadmiernie rozwiniętej tkanki tłuszczowej, a także wzmożony stres oksydacyjny, stwierdzany u osób z nadmierną masą ciała. Jest to szczególnie ważne gdyż w ostatnich dekadach obserwowany jest stały wzrost częstości występowania otyłości nie tylko u osób dorosłych, ale także u dzieci i młodzieży. Natomiast wiedza dotycząca odpowiedzi organizmu na stres oksydacyjny wywołany przez otyłość u dzieci, szczególnie tych młodszych, jest ograniczona.

Dlatego też podjęliśmy próbę oznaczenia stężeń markerów stresu oksydacyjnego (całkowitej aktywności utleniającej TOC, oksydowanych lipoprotein o małej gęstości ox-LDL, indeksu stresu tlenowego OSI) oraz całkowitej aktywności antyoksydacyjnej (TAC) u

otyłych dzieci w wieku 2-10 lat. Kryterium rozpoznania otyłości u dzieci do 5 roku życia było z-score BMI≥3SD, natomiast u dzieci powyżej 5 roku życia z-score BMI≥2SD.

Nasze badania pokazały, że stres oksydacyjny związany z otyłością występuje już we wczesnych okresach życia, o czym świadczyć mogą podwyższone u badanych dzieci w wieku przedpokwitaniowym stężenia ox-LDL, TOC i poziom OSI oraz obniżone stężenia TAC we krwi. Wczesne rozpoznanie otyłości i wdrożenie niezbędnych działań terapeutycznych jest konieczną strategią profilaktyki uszkodzeń wolnorodnikowych i wielonarządowych powikłań z nimi związanych.

Rowicka G, Dyląg H, Ambroszkiewicz J, Riahi A, Weker H, ***Chełchowska M.*** *Total oxidant and antioxidant status in prepubertal children with obesity. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:5621989. doi: 10.1155/2017/5621989.* ***IF 4.593***

Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Weker H, ***Chełchowska M.*** *Relations between oxidized low-density lipoproteins and fat-soluble vitamin concentrations in obese children - preliminary study. Med Wieku Rozwoj. 2017;21(3):266-71.*

Powszechnie uważa się, że dieta wegetariańska jest związana z niższym ryzykiem wystąpienia chorób serca i układu krwionośnego. Z drugiej jednak strony u ludzi stosujących przez długi czas dietę wykluczającą produkty pochodzenia zwierzęcego obserwuje się podwyższone poziomy homocysteiny (HCY), co sprzyja rozwojowi zmian miażdżycowych. Przyjmuje się obecnie, że udział homocysteiny w aterogenezie związany jest z autooksydacją tego aminokwasu prowadzącą do powstawania reaktywnych rodników tlenowych i nadtlenku wodoru, utleniających lipoproteiny LDL i uszkadzających śródbłonek naczyniowy. Zatem dla zachowania równowagi oksydo-redukcyjnej niezbędny jest wzrost aktywności przeciwutleniającej (TAS) we krwi. W literaturze brak jest systematycznych badań dotyczących statusu TAS i homocysteiny u dzieci na diecie wegetariańskiej.

Analizując wyżej wymienione parametry w grupie dzieci żywionych dietą lakto-owo-wegetariańską stwierdziliśmy, że poziom homocysteiny we krwi był prawidłowy, a podaż przeciwutleniaczy w całodziennej racji pokarmowej i ich stężenie we krwi wystarczające dla zachowania odpowiedniego poziomu całkowitej aktywności przeciwutleniającej. Dla pełniejszej charakterystyki całkowitej aktywności przeciwutleniającej równocześnie oznaczaliśmy stężenia witaminy E (α-tokoferolu) i witaminy A (retinolu). Pomimo iż w grupie wegetarian poziomy witamin o działaniu antyoksydacyjnym były niższe niż w grupie dzieci pozostających na diecie mieszanej to w obu badanych grupach mieściły się one w zakresie wartości referencyjnych.

Chełchowska M, *Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Wpływ stosowania diety wegetariańskiej na stężenie homocysteiny oraz całkowitą aktywność przeciwutleniającą w surowicy u dzieci. Pol Merkur Lek. 2010;29(171):177-80.*

Chełchowska M, *Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klemarczyk W, Laskowska-Klita T. Influence of vegetarian diet on fat-soluble vitamins (A,D,E) in prepubertal children. Polish J Environ Stud. 2006;15(5b):586-9.* ***IF 0.353***

Tak jak już wspominałam stres oksydacyjny jest również czynnikiem wpływającym na szereg zaburzeń związanych z ciążą takich jak: wzrost ryzyka poronienia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca ciężarnych, przedwczesny poród czy niska masa urodzeniowa. Nadmierna produkcja wolnych rodników tlenowych powstających podczas przyspieszenia procesów metabolicznych ciężarnej jest fizjologicznie neutralizowana przez sprawne układy antyoksydacyjne. U kobiet palących tytoń podczas ciąży narażenie na uszkodzenia tlenowe jest nasilone przez intoksykację rodnikami generowanymi w dymie tytoniowym.

Wpływ palenia tytoniu na równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną matki i rozwijającego się dziecka był przeze mnie zbadany w mojej pracy doktorskiej, a wyniki w niej zawarte posłużyły do napisania szeregu publikacji.

Chełchowska M, *Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. The effect of tobacco smoking during pregnancy on plasma oxidant and antioxidant status in mother and newborn. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;155(2):132-6.* ***IF 1.974***

Chełchowska M, *Laskowska-Klita T, Leibschang J. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy i reduktazy glutationowej w krwi pępowinowej noworodków matek palących tytoń podczas ciąży. Przegl Lek. 2006;63(10):970-3.*

Chełchowska M, *Laskowska-Klita T, Ambroszkiewicz J, Leibschang J. Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenia witaminy A i beta-karotenu w krwi matki i w krwi pępowinowej noworodka. Przegl Lek. 2006;63(10):966-9.*

Chełchowska M, *Laskowska-Klita T, Leibschang J. Wpływ palenia tytoniu w przebiegu ciąży na stężenie witaminy E we krwi matki i we krwi pępowinowej noworodka. Ginekol Pol. 2006;77(4):263-8.*

Chełchowska M, *Laskowska-Klita T, Leibschang J. Wpływ palenia tytoniu w przebiegu ciąży na stężenia dialdehydu malonowego we krwi matki i we krwi pępowinowej noworodka. Ginekol Pol. 2005;76(12):960-5.*

Chełchowska M, *Laskowska-Klita T, Niemiec KT. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy w erytrocytach kobiet palących tytoń w przebiegu ciąży. Przegl Lek. 2005;62(10):1039-42.*

Obecnie prowadzę badania nad wpływem stresu oksydacyjnego generowanego paleniem tytoniu na stężenia tlenku azotu i oraz jego syntaz (*ang. NOS-nitric oxide synthase*) we krwi kobiet ciężarnych i krwi pępowinowej.

Obie fazy dymu tytoniowego są źródłem wolnych rodników, które mogą wpływać na ciśnienie krwi, powodując zarówno rozszerzanie naczyń krwionośnych (efekt wazodylacyjny), jak i ich kurczenie (efekt wazokonstrykcyjny). Nadtlenek wodoru i rodnik hydroksylowy rozszerzają naczynia, działając bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń, jak też stymulując syntezę bądź uwalnianie tlenku azotu (*ang. NO, nitric oxide*), czyli śródbłonkowego czynnika relaksującego (*ang. endothelial-derived relaxing factor – EDRF*). Anionorodnik ponadtlenkowy wykazuje efekt wazokonstrykcyjny, inaktywując tlenek azotu. Istnieje hipoteza, zakładająca że szkodliwe działanie dymu tytoniowego może być rezultatem nagromadzenia oksydacyjnych uszkodzeń komórek śródbłonka naczyń krwionośnych. Komórki te w sposób ciągły syntezują tlenek azotu z L-argininy przy udziale syntaz tlenku azotu z uwolnieniem L-cytruliny. Dotychczas poznano co najmniej trzy izoformy tego enzymu: mózgową (bNOS), endotelialną (eNOS) i indukowalną (iNOS). Forma endotelialna (eNOS) jest wytwarzana w naczyniach konstytutywnie, stale obecna w komórkach, a aktywność jej uzależniona jest od stężenia jonów wapnia i kalmoduliny w komórce śródbłonka. Forma indukowalna (iNOS) normalnie nie występuje w komórkach, ale może być indukowana przez cytokiny i bakteryjne endotoksyny szczególnie w komórkach mięśni gładkich, makrofagach i niektórych innych tkankach.

Wstępne wyniki moich badań przeprowadzonych w stosunkowo małej liczebnie grupie kobiet ciężarnych (n=40) wykazały, że palenie tytoniu w czasie ciąży może upośledzać działanie syntaz tlenku azotu i wpływać niekorzystnie na równowagę przemian tego związku. W chwili obecnej badania biochemiczne są już wykonane w grupie 80 kobiet ciężarnych a ich wyniki są analizowane, i posłużą do kompleksowego opracowania tematu wpływu stresu oksydacyjnego generowanego dymem tytoniowym na homeostazę tlenku azotu u kobiet ciężarnych.

Chełchowska M, *Zasimovich A, Gajewska J, Mazur J, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J. Stężenia śródbłonkowej i indukowalnej formy syntazy tlenku azotu w surowicy krwi kobiet ciężarnych palących tytoń – badania wstępne. Przegl Lek. 2017;74(10):462-5.*

II. Metabolizm żelaza

Według Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość dotyka 24,8% populacji światowej, najczęściej dzieci w wieku przedszkolnym (47,4%) i ciężarne (41,8%), najrzadziej mężczyzn (12,7%). W państwach europejskich występuje u 19,0% kobiet w wieku rozrodczym i 25,1% ciężarnych. Najczęstszą przyczyną niedokrwistości są: niska podaż i biodostępności żelaza w diecie, zaburzenia wchłaniania oraz wtórnie hipoksja i przewlekły stan zapalny.

Zależność pomiędzy niedokrwistością a powikłaniami położniczymi i rozwojem dziecka powoduje że homeostaza żelaza i poszukiwanie obiektywnych markerów oceny statusu tego pierwiastka stanowią nadal ważny temat badawczy. W ostatnich latach nastąpił szybki rozwój technologii medycznych i biochemicznych pozwalający na właściwe określenie statusu żelaza oraz kwalifikację stopnia jego niedoborów co może posłużyć do wprowadzenia racjonalnej suplementacji.

Nasze badania były prowadzone w grupie 108 zdrowych kobiet w wieku reprodukcyjnym, wieloródek, pochodzących z aglomeracji miejskich określających swoje warunki bytowe jako dobre i dostateczne. Wykazaliśmy, że u około 20% badanych kobiet stężenie ferrytyny było poniżej 20 ng/ml co wskazuje na subkliniczne niedobory żelaza w puli zapasowej. Bezpośrednim wskaźnikiem służącym do określania ujemnego bilansu żelazowego, gdy ograniczona zostaje dostępność tego pierwiastka dla erytropoezy, jest wysycenie transferryny żelazem. Niskie wartości tego markera obserwowano u 10% badanych kobiet w wieku reprodukcyjnym. U tych kobiet w przypadku zaistnienia ciąży wzrasta ryzyko wystąpienia anemii z niedoboru żelaza.

Chełchowska M, *Laskowska-Klita T, Leibschang J. Stężenia ferrytyny transferryny i żelaza w ocenie niedoborów tego pierwiastka u zdrowych kobiet w wieku reprodukcyjnym. Pol Merkur Lek. 2007;22(127):25-7.*

Następne badania przeprowadzone w grupie 69 zdrowych, niepalących kobiet w ciąży o niepowikłanym przebiegu wykazały że podaż żelaza w diecie stanowiła odpowiednio 80% zalecanej dawki w pierwszej połowie i 41% w drugiej połowie ciąży. Nieprawidłowe stężenia ferrytyny odnotowano u 5,97% kobiet w I, u 20,89% w II trymestrze i u 37,20% w chwili porodu, co wskazuje że pomimo prawidłowych wskaźników hematologicznych zapasy żelaza uległy wyczerpaniu w przebiegu ciąży.

Kubik P, Leibschang J, Kowalska B, Laskowska-Klita T, Stanisławska A, ***Chełchowska M,*** *Maciejewski T. Badanie gospodarki żelazem u kobiet w przebiegu ciąży niepowikłanej oraz we krwi pępowinowej ich dzieci. Ginekol Pol. 2010;81(5):358-63.* ***IF 0,367***

Hepcydyna jest wykrytym w 2001 roku przeciwbakteryjnym peptydem syntetyzowanym głównie w wątrobie i wydzielanym do krążenia w postaci pro-hormonu. Jako negatywny regulator wchłaniania żelaza pokarmowego oraz uwalniania żelaza z makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego uważana jest za ważny marker homeostazy tego pierwiastka. Synteza hepcydyny jest stymulowana przez zwiększoną zawartość żelaza w diecie lub stany zapalne, natomiast niedobór żelaza w diecie, anemia i hipoksja hamują syntezę tego peptydu.

Kolejne badania poświęcono określeniu udziału hepcydyny i jej pro-hormonu w regulacji metabolizmu żelaza w przypadku wystąpienia stanu hipoksji, przewlekłych stanów zapalnych i niedoboru żelaza w diecie.

W pierwszej fazie badań ze względów metodologicznych (bark odpowiedniego zestawu do oznaczeń aktywnego hormonu) oznaczaliśmy stężenia pro-hepcydyny. Wykazaliśmy, że pro-hepcydyna występuje w ilościach wykrywalnych zarówno w surowicy krwi zdrowych kobiet ciężarnych jak i we krwi pępowinowej. Stężenia tego białka we krwi matki dodatnio korelowały ze stężeniami występującymi u dziecka. Nie stwierdzono powiazań pomiędzy stężeniem pro-hepcydyny a innymi markerami homeostazy żelaza co może wynikać z faktu że u żadnej z naszych pacjentek nie obserwowaliśmy niedokrwistości z niedoboru żelaza.

Laskowska-Klita T, ***Chełchowska M,*** *Ambroszkiewicz J, Świątek E, Leibschang J. Serum pro-hepcidin and iron markers during uncomplicated pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;130(2):273-4.* ***IF 1,974***

Chełchowska M, *Świątek E, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. Stężenia pro-hepcydyny w surowicy kobiet ciężarnych oraz krwi pępowinowej. 2008;79(11):754-7.*

Następnie w celu określenia roli hepcydyny w infekcji o łagodnym przebiegu oznaczano stężenia pro-hepcydyny w surowicy kobiet w ciąży prawidłowej oraz powikłanej przedwczesnym pękaniem błon płodowych (PROM) i nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą (PIH). Badaniami objęto 35 zdrowych kobiet, 24 kobiety w ciąży powikłanej przedwczesnym pękaniem błon płodowych i 31 kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym w podobnym wieku ciążowym (trzeci trymestr). Wszystkie pacjentki podzielono wtórnie na dwie grupy na podstawie negatywnego (n=63) i

pozytywnego (n=27) posiewu bakteriologicznego z szyjki macicy/pochwy. W grupie kobiet ciężarnych z podejrzeniem łagodnego stanu zapalnego stężenie pro-hepcydyny w surowicy było statystycznie istotnie wyższe niż w grupie kobiet bez objawów infekcji. Obserwacja ta sugeruje, że w przebiegu ciąży zmiany stężeń pro-hepcydyny- białka ostro fazowego mogą być związane z jej aktywnością przeciwbakteryjną.

Laskowska-Klita T, ***Chełchowska M***, *Blumska-Janiak M, Ambroszkiewicz J, Łęcka R, Gajewska J, Leibschang J. Pro-hepcidin concentration in serum of women in uncomplicated pregnancy, pregnancy complicated by premature rupture of membranes and in pregnancy induced hypertension. Med Wieku Rozwoj. 2010;14(4):374-7.*

Zbadaliśmy również wpływ hipoksji wynikającej z palenia tytoniu na poziom pro-hepcydyny u kobiet ciężarnych i we krwi pępowinowej ich dzieci. Wykazaliśmy że palenie tytoniu w czasie ciąży wpływa na poziom pro-hepcydyny zarówno u matek jak i ich potomstwa. Obserwowane obniżenie parametrów gospodarki żelazowej we krwi pępowinowej dzieci kobiet ciężarnych palących tytoń może być przyczyną wystąpienia subklinicznych niedoborów tego pierwiastka u noworodka. Podobnie jak w poprzednich badaniach brak powiązań pomiędzy pro-hepcydyną a innymi markerami statusu żelaza może sugerować nie aktywną rolę tego pro-hormonu. Dlatego też w kolejnych pracach oznaczaliśmy już aktyną formę hepcydyny -25 aminokwasowy hormon.

Chełchowska M, *Lewandowski L, Ambroszkiewicz J, Swiatek E, Gajewska J, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenia pro-hepcydyny i wybrane parametry metabolizmu żelaza we krwi matki i we krwi pępowinowej noworodka. Przegl Lek. 2008;65(10):474-8.*

Niedobory żelaza w diecie są najczęstszą przyczyną niedokrwistości również u dzieci. W przypadku stosowania wegetariańskiego modelu żywienia istnieje przekonanie, że ryzyko niedoboru żelaza w diecie jest wysokie i wynika z niskiej biodostępności żelaza niehemowego z produktów roślinnych.

Oceniliśmy zatem status żelaza w odniesieniu do zaleceń żywieniowych u 32 dzieci - pacjentów Zakładu Żywienia IMiD - żywionych dietą wegetariańską. Stwierdziliśmy, że pomimo iż w badanej grupie średnie spożycie żelaza było tylko nieznacznie obniżone w odniesieniu do zaleceń żywieniowych, to u około 20% dzieci poziom żelaza całkowitego i procent wysycenia transferyny w surowicy krwi były poniżej stężeń prawidłowych. Sugeruje to konieczność kontroli statusu żelaza i w przypadku hypoferemii uwzględnienie odpowiedniej suplementacji.

Chełchowska M, *Klemarczyk W, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. Ocena statusu żelaza u dzieci na diecie wegetariańskiej. Ped Pol. 2007;82(5-6):425-9.*

Laskowska-Klita T, ***Chełchowska M,*** *Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klemarczyk W. The effect of vegetarian diet on selected essential nutrients in children. Med Wieku Rozwoj. 2011;15(3):318-25.*

Badania nad metabolizmem żelaza u wegetarian kontynuowano w grupie 89 dzieci, z których 43 pozostawało na diecie lakto-owo-wegetariańskiej a 46 na diecie mieszanej. Do oceny ewentualnych niedoborów tego pierwiastka oprócz standardowych markerów statusu żelaza użyto oznaczeń poziomów hepcydyny oraz rozpuszczalnego receptora transferyny (sTfR). Wykazaliśmy, że parametry hematologiczne i stężenia żelaza były porównywalne w obu badanych grupach, natomiast poziomy ferrytyny i hepcydyny były w grupie wegetarian niższe niż u dzieci żywionych tradycyjnie. Wyższy w grupie wegetarian poziom sTfR może sugerować wzmożoną erytropoezę w następstwie wyczerpywania się zapasów żelaza. Wydaje się więc, że włączenie nowych markerów, w szczególności sTfR (wskaźnika niezależnego od stanu zapalnego) i hepcydyny może być pomocne w wykrywaniu subklinicznych niedoborów żelaza u dzieci na diecie wegetariańskiej.

Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Mazur J, Gajewska J, Rowicka G, Strucińska M, ***Chełchowska M.*** *Serum hepcidin and soluble transferrin receptor in the assessment of iron metabolism in children on a vegetarian diet. Biol Trace Elem Res. 2017;180(2):182-90. doi: 10.1007/s12011-017-1003-5.* ***IF 2,399***

III. Adipokiny – hormony tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa jest metabolicznie aktywnym narządem a jej plejotropowy charakter wynika ze zdolności wydzielania licznych hormonów, czynników wzrostowych i cytokin, wśród których ważną rolę pełnią adipokiny. Są to biologicznie czynne białka, działające autokrynnie i parakrynnie w obrębie tkanki tłuszczowej oraz endokrynnie na odległe narządy i tkanki, których prawidłowe funkcjonowanie zależy od homeostazy energetycznej. Znaczące działanie adipokin jest związane z bilansem energetycznym, hematopoezą, osteogenezą, angiogenezą, procesami odpornościowymi oraz zapalnymi a ich ilość jest dodatkowo uzależniona od masy tkanki tłuszczowej.

Najlepiej poznanymi białkami biorącymi udział w metabolizmie energetycznym ustroju są opisywane przeze mnie w części dotyczącej „osiągniecia naukowego" leptyna, jej rozpuszczalnej w plazmie receptor oraz adiponektyna.

Podjęliśmy próbę określenia powiązań pomiędzy stężeniem adipokin a parametrami antropometrycznymi u dzieci w wieku przedpokwitaniowym pozostającymi na diecie wegetariańskiej oraz żywionych tradycyjnie (z prawidłową masa ciała i otyłych). Stwierdziliśmy że rodzaj stosowanej diety może wpływać istotnie nie tylko na masę ciała i profil lipidowy ale również na stężenie adipokin w surowicy krwi dzieci w wieku przedpokwitaniowym. Podobne badania które przeprowadziliśmy w grupie dzieci z niedoborem masy ciała potwierdziły zależności pomiędzy profilem adipokin a parametrami składu ciała. Wydaje się zatem, że oznaczanie leptyny i jej receptora oraz adiponektyny może być użyteczne w postępowaniu medyczno-żywieniowym zarówno u dzieci pozostających na diecie wegetariańskiej jak również u tych z nadwagą oraz z niedowagą.

Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, ***Chełchowska M****, Rowicka G, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Serum concentration of adipocytokines in prepubertal vegetarian and omnivorous children. Med Wieku Rozwoj. 2011;15(3):326-34.*

Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Szamotulska K, Rowicka G, Klemarczyk W, ***Chełchowska M****. Comparison of body composition and adipokine levels between thin and normal-weight prepubertal children. J Pediatr. 2017;93(4):428-435.* ***IF 2.081***

Badaliśmy również zależności pomiędzy stężeniem leptyny, receptora leptyny i adiponektyny we krwi, wybranymi polimorfizmami genów kodujących te białka a podatnością na rozwój otyłości prostej u dzieci w okresie przedpokwitaniowym. Wykazaliśmy związek pomiędzy polimorfizmem *ADIPOQ*-11377C>G w genie adiponektyny a występowaniem otyłości prostej u dzieci w wieku przedpokwitaniowym. Stwierdziliśmy, że w terapii odchudzającej ważną rolę odgrywa komplementarne działanie dwóch polimorfizmów (Q223R *LEPR,* K656N *LEPR)* w genie receptora leptyny.

Gajewska J, Kuryłowicz A, Mierzejewska E, Ambroszkiewicz J, ***Chełchowska M****, Weker H, Puzianowska-Kuźnicka M. Complementary effects of genetic variations in LEPR on body composition and soluble leptin receptor concentration after 3-Month lifestyle intervention in prepubertal obese children. Nutrients. 2016;8(6) pii: E328. doi: 10.3390/nu8060328.* ***IF 3.550***

Gajewska J, Kuryłowicz A, Ambroszkiewicz J, Mierzejewska E, ***Chełchowska M****, Szamotulska K, Weker H, Puzianowska-Kuźnicka M. ADIPOQ -11377C>G polymorphism increases the risk of adipokine abnormalities and child obesity regardless of dietary intake. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(1):122-9.* ***IF 2.799***

IV. Markery obrotu kostnego

Przebudowa wewnętrzna kośćca jest procesem wieloetapowym, trwającym ze zmiennym nasileniem przez całe życie, a uzyskana szczytowa masa kostna jest wynikiem zachowania właściwych proporcji pomiędzy procesami resorpcji i kościotworzenia.

Do swoistych markerów procesu tworzenia kości należą między innymi: propeptydy prokolagenu typu I (*ang. PINP, Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide; PICP, Procollagen Type I Carboxyterminal Propeptide*) – markery wczesnej fazy tworzenia macierzy kostnej i syntezy kolagenu, kostna frakcja fosfatazy alkalicznej (ang. *BALP, Bone Alkaline Phosphatase*) – marker środkowej fazy kościotworzenia oraz osteokalcyna (*ang. OC, Osteocalcin*) – uznawana za marker końcowego etapu tworzenia kośćca i mineralizacji.

Do swoistych markerów resorpcji kości należy, uwalniany podczas osteoklastycznej degradacji kości, C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I *(ang. CTX, Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide)*, którego stężenia w surowicy krwi korelują z ubytkiem masy kostnej. Niezwykle ważne jest utrzymywanie równowagi pomiędzy procesami tworzenia i resorpcji kości, za co odpowiada między innymi układ cytokin RANK/RANKL/OPG. Wchodząca w skład tego układu osteoprotegeryna (OPG) łącząc się z ligandem RANKL (*ang. Receptor Activator of Nuclear Factor KappaB ligand*), blokuje możliwość jego oddziaływania z receptorem RANK *(ang. Receptor Activator of Nuclear Factor KappaB*) i uniemożliwia aktywację osteoklastów, a tym samym hamuje resorpcję. Wzrost stosunku RANKL/OPG prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy tworzeniem i resorpcją kości z równoczesnym nasileniem resorpcji.

Oznaczanie aktywności markerów obrotu kostnego jest niezwykle przydatne w ocenie układu kostnego gdyż pozwala na szybką i nieinwazyjną ocenę zarówno procesu kościotworzenia, jak i resorpcji kości.

Ocena układu kostnego u dzieci, które przebyły choroby nowotworowe stwarza duże problemy. Choroba podstawowa i jej leczenie wysokimi dawkami cytostatyków stanowią zespół niekorzystnych czynników, mogących mieć istotny wpływ na akumulację masy kostnej, mineralizację kośćca i w konsekwencji na występowanie osteoporozy.

Prowadzone przez nas badania miały na celu określenie wpływu stosowanego leczenia przeciwnowotworowego u pacjentów Kliniki Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży IMD ze złośliwymi guzami kości na ich metabolizm kostny. Wykazaliśmy że stosowanie terapii antynowotworowej w sposób istotny wpływa na gęstość mineralną

kości pacjentów i zaburza działanie poszczególnych markerów kostnych (BALP, OC, CTX), co może przyczyniać się do zmniejszenia tempa procesu kościotworzenia.

Stwierdziliśmy, że markery obrotu kostnego a szczególnie BALP mogą być użyteczne w monitorowaniu i ocenie skuteczności terapii u naszych pacjentów. Dodatkowo po podziale grupy badanej na pacjentów z korzystnym i niekorzystnym rokowaniem, wykazano że wyższe poziomy markerów kościotworzenia i resorpcji kości podczas leczenia i po jego zakończeniu wiążą się z niekorzystnym rokowaniem i mogą wskazywać na postęp choroby. Kontynuując badania w grupie pacjentów z rozpoznanym mięsakiem kościopochodnym stwierdziliśmy, że deficyt masy kostnej obserwowany po leczeniu może być wynikiem między innymi obniżonego stężenia wapnia i witaminy D. Parametry antropometryczne badanych dzieci były powiązane ze stężeniami leptyny i fetuiny A co może sugerować udział tych czynników w regulacji metabolizmu kostnego.

*Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rogowska E, Szamotulska K, **Chełchowska M**, Rowicka G, Rychlowska-Pruszynska M. Decreased bone mineral density and alteration in biochemical bone metabolism markers in children affected by bone tumors after completion of therapy. Neoplasma. 2015;62(2):288-94.*

*Ambroszkiewicz J, **Chełchowska M**, Szamotulska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Rowicka G, Gajewska J. Body composition parameters and adipokines levels in relations to bone mineral density in patients with malignant bone tumors after treatment. Pediatr Blood Cancer. 2015;62:988-93.*

*Ambroszkiewicz J, Rychłowska-Pruszyńska M, **Chełchowska M**, Rogowska E, Rowicka G, Klepacka T, Gajewska J. Ocena parametrów antropometrycznych oraz stężeń leptyny i fetuiny-A u dzieci i młodzieży po zakończeniu leczenia mięsaka kościopochodnego. Pol Merkur Lek. 2014;37(218):86-90.*

*Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klepacka T, **Chełchowska M**, Laskowska-Klita T, Woźniak W. Analiza stężenia biochemicznych markerów obrotu kostnego u chorych na mięsaka kościopochodnego z korzystnym i niekorzystnym rokowaniem. Pol Merkur Lek. 2010;29(169):19-26.*

*Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klepacka T, **Chełchowska M**, Laskowska-Klita T, Woźniak W. Clinical utility of biochemical bone turnover markers in children and adolescents with osteosarcoma. Adv Med Sci. 2010;55(2):266-72. **IF 0,70***

Przeprowadziliśmy również ocenę metabolizmu kostnego, ze szczególnym uwzględnieniem procesu kościotworzenia u dzieci chorych na mukowiscydozę leczonych w Poradni Mukowiscydozy i Klinice Pediatrii IMiD. Ze względu na przewlekłe procesy zapalne spowodowane nawracającymi infekcjami płuc i zaburzone wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (w tym witaminy D) na skutek zewnątrzwydzielniczej

niewydolności trzustki grupa ta jest szczególnie narażona na rozwinięcie osteopenii i osteoporozy w wieku dorosłym. Obserwowane przez nas u dzieci chorych na mukowiscydozę będących w stabilnym stanie klinicznym zmiany w profilu markerów metabolizmu kostnego z przewagą procesów resorpcyjnych mogą potwierdzać tą hipotezę.

Ambroszkiewicz J, Sands D, Gajewska J, ***Chełchowska M,*** *Laskowska-Klita T. Bone turnover markers, osteoprotegerin and RANKL cytokines in children with cystic fibrosis. Adv Med Sci. 2013;58(2):338-43.* ***IF 0.964***

Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Sands D, ***Chełchowska M,*** *Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Analiza stężeń wybranych parametrów metabolizmu kostnego u dzieci chorych na mukowiscydozę. Med Wieku Rozwoj. 2012;16(2):117-23.*

Dzieci leczone dietą bezmleczną znajdują się w grupie ryzyka niedoborów pokarmowych, między innymi niedoboru witaminy D i tym samym w grupie zagrożenia osteopenią czy osteoporozą. Prowadzone badania u dzieci z alergią na białka mleka krowiego – pacjentów Zakładu Żywienia IMiD, nie wykazały istotnych różnic w podstawowych parametrach laboratoryjnych związanych z obrotem kostnym. Niemniej jednak niewielkie zmiany obserwowane w profilu markerów kostnych tych dzieci mogą sugerować zaburzenia równowagi pomiędzy procesami tworzenia i resorpcji kości.

Ambroszkiewicz J, Rowicka G, ***Chełchowska M,*** *Gajewska J, Strucińska M, Laskowska-Klita T. Biochemical markers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. Arch Med Sci. 2014;10(6):1135-41.* ***IF 2.030***

Ambroszkiewicz J, Rowicka G, ***Chełchowska M,*** *Gajewska J, Strucińska M, Laskowska-Klita T. Serum concentrations of sclerostin and bone turnover markers in children with cow's milk allergy. Med Wieku Rozwoj. 2013;17(3):246-52.*

Niezwykle ciekawym zagadnieniem wydaje się wpływ tkanki tłuszczowej na układ szkieletowy i metabolizm kostny. Znane są zarówno badania sugerujące ochronny wpływ tkanki tłuszczowej na kości, jak również takie które potwierdzają niekorzystne oddziaływanie tłuszczu na stan szkieletu oraz metabolizm kostny zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Prawidłowa dla wieku i płci dziecka masa ciała jest ważnym czynnikiem mającym wpływ na status kośćca, co jest szczególnie istotne w okresie intensywnego wzrostu i rozwoju organizmu, kiedy kształtuje się masa kostna, warunkująca stan układu szkieletowego w dalszych latach życia.

Otyłość jest znanym czynnikiem ryzyka wielu schorzeń ortopedycznych wynikających z nadmiernego rozwoju tkanki tłuszczowej i związanego z tym zbyt dużego

obciążenia mechanicznego w układzie kostnym u dzieci. Badając powiązania pomiędzy adipokinami a markerami obrotu kostnego u dzieci z otyłością prostą po zastosowaniu terapii odchudzającej stwierdziliśmy, że niższe tempo przyrostu masy kostnej u dzieci, u których obserwowano redukcję masy ciała, może być skutkiem zmniejszenia poziomów BALP związanych ze wzrostem poziomu adiponektyny. Obserwowaliśmy również ścisłe powiązania pomiędzy aktywnością BALP a stężeniem insulino-zależnych czynników wzrostu i masą tłuszczową co zdaje się potwierdzać wpływ tkanki tłuszczowej na metabolizm kostny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym.

Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, ***Chełchowska M****, Weker H, Szamotulska K. The effect of weight loss on body composition, serum bone markers, and adipokines in prepubertal obese children after 1-year intervention. Endoc Res. 2017, doi: 10.1080/07435800.2017.1403444.* ***IF 1.408***

Gajewska J, Klemarczyk W, Ambroszkiewicz J, Szamotulska K, ***Chełchowska M****, Weker H. Associations between IGF-I, IGF-binding proteins and bone turnover markers in prepubertal obese children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(5-6):563-9.* ***IF 1.233***

Gajewska J, Weker H, Ambroszkiewicz J, Szamotulska K, ***Chełchowska M****, Franek E, Laskowska-Klita T. Alterations in markers of bone metabolism and adipokines following a 3-month lifestyle intervention induced weight loss in obese prepubertal children. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(8):498-504.* ***IF 1.76***

Również dzieci z niedoborem masy ciała mogą być predysponowane do wystąpienia zaburzeń metabolizmu kostnego, czego odległym skutkiem może być osteopenia i osteoporoza. Nasze badania przeprowadzone u pacjentów Poradni Gastroenterologicznej IMiD wykazały, że niedobór masy ciała w okresie przedpokwitaniowym wiąże się ze zmianą markerów metabolizmu kostnego oraz adipokin, czego efektem może być obniżenie gęstości mineralnej kości.

Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Rowicka G, ***Chełchowska M****, Ołtarzewski M, Gajewska J. Adipokiny, parametry składu ciała i gęstość mineralna kości u dzieci z niedoborem masy ciała. Pol Merkur Lek. 2015;39(229):18-22.*

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej podczas ciąży, które mogą prowadzić do zaburzeń metabolizmu kostnego są ważnym zagadnieniem w profilaktyce kobiet ciężarnych. Witamina D poprzez swoją rolę między innymi w regulacji homeostazy mineralnej jest niezwykle ważna zarówno dla matki, jak i dla rosnącego płodu. Wykazaliśmy, że niezależnie od suplementacji tylko 11-21% badanych kobiet w ciąży miało optymalny poziom witaminy D. Związek pomiędzy stężeniami 25(OH)D we krwi

matki i we krwi pępowinowej noworodka sugeruje, że nieodpowiednie zaopatrzenie w witaminę D podczas ciąży może prowadzić do jej niedoboru u noworodków.

*Zasimovich A, Fijałkowska A, **Chełchowska M**, Maciejewski T. Maternal serum vitamin D and parathormone concentrations during gestation and in umbilical cord blood - pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(2):158-63. **IF 1.826***

V. Palenie tytoniu – badania populacyjne

Oprócz badań nad biochemicznymi mechanizmami mającymi wpływ na parametry urodzeniowe noworodków kobiet palących tytoń w Zakładzie Badań Przesiewowych IMiD prowadziliśmy badania populacyjne, których celem była weryfikacja częstości palenia tytoniu przez kobiety ciężarne i wpływu nikotynizmu na masę urodzeniową dzieci. W populacji kobiet palących i pijących alkohol ocenialiśmy również skuteczność stosowania suplementacji kwasem foliowym matek w zapobieganiu małej masie urodzeniowej dziecka.

W badaniach wzięło udział 22020 kobiet ciężarnych u których zastosowano autorski kwestionariusz ankiety z wykorzystaniem rejestru badań przesiewowych w kierunku fenyloketonurii i hypotyreozy. W grupie tej palenie tytoniu deklarowało 27,8% kobiet. Wraz z przebiegiem ciąży zmniejszał się odsetek palących, ale w III trymestrze był nadal wysoki i zależał od intensywności narażenia. Urodzeniowa masa ciała była mniejsza w grupie ciężarnych palących tytoń i zależała od liczby wypalanych papierosów. Szczególnie wyraźnie zaznaczył się wpływ palenia ponad 20 papierosów dziennie w III trymestrze ciąży. Masa urodzeniowa dziewczynek była o mniejsza o ponad 300 g a chłopców o ponad 450 g niż noworodków matek niepalących.

Kwas foliowy przyjmowany wyłącznie w I trymestrze, jak i przez całą ciążę nie wpływał na masę ciała noworodków w sposób istotny statystycznie. Jednakże w grupie kobiet palących stosujących suplementację kwasem foliowym częstość urodzonych o czasie dzieci z masą poniżej 2500 g była znacząco niższa niż w grupie kobiet nie stosujących suplementacji.

*Laskowska-Klita T, **Chełchowska M**, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Ołtarzewski M. Wpływ stosowania suplementacji kwasem foliowym diety kobiet palących tytoń i spożywających alkohol w czasie ciąży na masę urodzeniową dzieci w oparciu o badania populacyjne. Przegl Lek. 2011;68(10):721-3.*

Laskowska-Klita T, **Chełchowska M**, Ołtarzewski M, Gajewska J, Ambroszkiewicz J. *Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na masę urodzeniową dzieci w oparciu o badania populacyjne – doniesienia wstępne. Przegl Lek. 2010;67(10):830-4.*

W centrum mojego zainteresowania znalazło się palenie tytoniu przez młodzież a szczególnie dziewczęta, co jest istotne nie tylko z uwagi na straty zdrowotne dotyczące tej grupy, ale również ze względu na następstwa związane z późniejszym wiekiem rozrodczym i samym rozrodem.

Badania międzynarodowe młodzieży w wieku szkolnym HBSC - *Health Behaviour in School-aged Children* prowadzone przez Zakład Zdrowia Dzieci i Młodzieży IMiD we współpracy z Wydziałem Pedagogicznym Uniwersytetu Warszawskiego pozwoliły na monitorowania trendów w zachowaniach zdrowotnych nastolatków.

Jednym z celów badań było przedstawienie trendów codziennego palenia tytoniu przez 15-letnią młodzież w Polsce w zależności od płci, subiektywnej oceny zamożności rodziny oraz postrzegania statusu zamożności sąsiedztwa. Wykorzystując dane dotyczące 5722 nastolatków ankietowanych w Polsce w ramach trzech kolejnych serii międzynarodowych badań HBSC wykazaliśmy że w Polsce wśród młodzieży 15-letniej obniżyła się częstość regularnego palenia tytoniu. W ostatnich latach nastąpił spadek odsetka chłopców palących tytoń, podczas gdy u dziewcząt obserwowano tendencję wzrostową w następstwie czego doszło do zatarcia się różnic pomiędzy chłopcami a dziewczętami. Na podstawie danych z połączonej próby stwierdziliśmy, że codzienne palenie było bardziej rozpowszechnione w rodzinach biednych i rejonach z większą liczbą lokalnych problemów, zarówno wśród chłopców jak i dziewcząt.

Kolejne badania miały na celu zbadanie mechanizmów oddziaływania środowiska szkolnego na częstość palenia tytoniu przez młodzież. Wykazaliśmy, że wśród 4085 uczniów klas I-III z 70 gimnazjów 70,4% uczniów nigdy nie paliło papierosów, a 10,1% paliło w ostatnim tygodniu. Stwierdziliśmy bezpośredni wpływ wieku, klimatu szkoły i problemów szkolnych na zmienność indeksu doświadczeń z paleniem papierosów. Opracowanie jest przykładem zastosowania nowoczesnych metod statystycznych (modelowanie strukturalne) do identyfikacji złożonych ścieżek powiazań miedzy zmiennymi. Analizując szkolne uwarunkowania palenia tytoniu zwrócono uwagę na efekty pośrednie i bezpośrednie oraz efekt mediacji.

Mazur J, Małkowska-Szkutnik A, Kowalewska A, **Chełchowska M,** Zawadzka D. *Subiektywna i obiektywna ocena środowiska szkolnego a palenie papierosów przez młodzież w wieku 13-15 lat. Przegl Lek. 2017;74(10):516-21.*

Kowalewska A, Mazur J, Dzielska A, ***Chełchowska M.*** *Palenie tytoniu przez 15-latków w Polsce w zależności od wybranych czynników socjodemograficznych – tendencje zmian 2006-2014. Przegl Lek. 2015;72(3):115-9.*

W załączniku nr 7 dołączam listę publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.) Jako załącznik nr 8 przedstawiam analizę biometryczną dorobku naukowego opracowaną przez Bibliotekę Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

B) kierowanie i udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych:

2009 - 2012 Projekt badawczy MNiSW nr NN404131536 *„Oddziaływanie ołowiu na ekspresję osoczowego białka ciążowego A (PAPP-A) u kobiet palących tytoń w przebiegu ciąży – rola rybozymu ołowiowego",* kierownik projektu

1998 - 2000 Projekt badawczy MNiSW nr 4PO5E11614 *„Wpływ indukowanej paleniem tytoniu hipoksji na metabolizm żelaza i przeciwutleniające zdolności kompensacyjne organizmu ciężarnej, jednostki płodowo – łożyskowej i noworodka",* wykonawca

2004 - 2008 Projekt badawczy MNiSW nr PBZ-KBN-106/PO5/03 *„Kliniczna weryfikacja działania przeciwzapalnego cytoprotekcyjnego nieselektywnego ihibitora fosfodiesteraz – pentoksyfiliny w ograniczaniu reakcji zapalnej powstającej w układzie matka-łożysko-płód w przebiegu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym (w ramach projektu badawczego zamawianego nr PBZ-KBN-106/PO5/03 pt. Zapobieganie skutkom wcześniactwa poprzez modulację odpowiedzi zapalnej oraz poprawę perfuzji w układzie matka-łożysko-płód. Badania wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane),* wykonawca

2008 - 2011 Projekt badawczy MNiSW nr NN407173534 *„Badanie zależności pomiędzy stężeniem leptyny i jej receptora we krwi, wybranymi polimorfizmami genów kodujących te białka a podatnością na rozwój otyłości prostej u dzieci w okresie przedpokwitaniowym",* wykonawca

01.2008 – 12.2008 Zadanie statutowe nr OPK 510-13-21 *„Udział hepcydyny w regulacji metabolizmu żelaza u kobiet w ciąży fizjologicznej",* kierownik projektu

01.2009 - 12.2009 Zadanie statutowe nr OPK 510-13-21 *„Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenia pro-hepcydyny i wybranych parametrów metabolizmu żelaza we krwi matki i we krwi pępowinowej noworodka",* kierownik projektu

01.2010 – 12.2012 Zadanie statutowe nr OPK 510-13-59 *„Poszukiwani zależności pomiędzy wybranymi czynnikami wzrostu a masą urodzeniową dzieci matek palących tytoń",* kierownik projektu

01.2012 – 12.2013 Zadanie statutowe nr OPK 510-13-57 *„Analiza stężeń wybranych somatomedyn i adiponektyny we krwi kobiet ciężarnych niepalących i palących tytoń oraz we krwi pępowinowej",* kierownik projektu

01.2014 – 12.2014 Zadanie statutowe nr OPK 510-13-57 *„Ocena wpływu palenia tytoniu na zależności pomiędzy stężeniami wybranych adipokin oraz IGF-I w układzie matczyno-płodowym. Wpływ na masę urodzeniową dziecka”*, kierownik projektu

01.2016 – 12.2017 Zadanie statutowe nr OPK 510-13-04 *„Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego jednostki matczyno-płodowej a stres oksydacyjny. Rola tlenku azotu oraz enzymów katalizujących jego powstawanie (NOS) u kobiet ciężarnych palących tytoń”*, kierownik projektu

01.2008 – 12.2008 Zadanie statutowe nr 510-13-58 *„Stężenia 25-hydroksywitaminy D oraz markerów obrotu kostnego w surowicy krwi dzieci na diecie wegetariańskiej suplementowanej preparatem wapniowo-witaminowym”*, wykonawca

01.2008 – 12.2010 Zadanie statutowe nr 510-13-55 *„Poszukiwanie zależności pomiędzy leptyną i jej receptorem a czynnikami wzrostu i wybranymi markerami obrotu kostnego we krwi dzieci otyłością prostą w okresie przedpokwitaniowym”*, wykonawca

01.2009 – 12.2010 Zadanie statutowe nr 510-13-*58* *„Ocena stanu układu kostnego dzieci i młodzieży ze złośliwymi guzami kości po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego”*, wykonawca

01.2011 – 12.2011 Zadanie statutowe nr 510-13-55 *„Ocena stężenia całkowitej osteokalcyny (OC) oraz jej dwóch form we krwi dzieci z otyłością prostą w okresie przedpokwitaniowym”*, wykonawca

01.2011 – 12.2012 Zadanie statutowe nr 510-13-58 *„Ocena parametrów regulacji metabolizmu kostnego u dzieci z alergią na białka mleka krowiego leczonych dietą eliminacyjną”*, wykonawca

01.2012 – 12.2013 Zadanie statutowe nr 510-13-51 *„Ocena tempa obrotu kostnego ze szczególnym uwzględnieniem procesu kościotworzenia u dzieci chorych na mukowiscydozę”*, wykonawca

01.2012 – 12.2013 Zadanie statutowe nr 510-13-54 *„Analiza stężeń wybranych parametrów metabolizmu kostnego i tkanki tłuszczowej u dzieci z otyłością prostą”*, wykonawca

01.2013 – 12.2014 Zadanie statutowe nr 510-13-58 *„Wpływ leczenia przeciwnowotworowego na procesy kościotworzenia i resorpcji kości u pacjentów ze złośliwymi guzami kości”*, wykonawca

01.2013 - 12.2014 Zadanie statutowe nr 510-13-59 *„Status oksydacyjny i analiza poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u dzieci z otyłością prostą”*, wykonawca

01.2014 – 12.2015 Zadanie statutowe nr 510-13-51 *„Poszukiwanie zależności pomiędzy wybranymi parametrami metabolizmu kostnego i tkanki tłuszczowej u dzieci z niedoborem masy ciała”*, wykonawca

01.2014 – 12.2015 Zadanie statutowe nr 510-13-55 *„Ocena przydatności wybranych adipokin oraz markerów stanu zapalnego w monitorowaniu terapii odchudzającej u dzieci z otyłością prostą”*, wykonawca

01.2016 – 12.2016 Zadanie statutowe nr 510-13-03 *„Analiza zależności pomiędzy antropometrycznymi i biochemicznymi parametrami tkanki mięśniowej, tłuszczowej i metabolizmu kostnego u dzieci na diecie wegetariańskiej"*, wykonawca

01.2016 – 12.2016 Zadanie statutowe nr 510-13-60 *„Metabolizm kostny u dzieci z otyłością prostą-wpływ terapii odchudzającej na poziom czynnika wzrostu fibroblastów-23(FGF-23) i białka Klotho"*, wykonawca

01.2017 – 12.2017 Zadanie statutowe nr 510-13-61/2017 *„Wpływ diety wegetariańskiej na metabolizm tkanki mięśniowej, tłuszczowej i kostnej u dzieci"*, wykonawca

01.2017 – 12.2017 Zadanie statutowe nr 510-13-60 *„Metabolizm kostny u dzieci z otyłością prostą – wpływ terapii odchudzającej na poziom czynników wpływających na homeostazę fosforanów"*, wykonawca

C) otrzymane nagrody i wyróżnienia:

I Nagroda Komitetu Organizacyjnego VI Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej „Tytoń a zdrowie odwieczny problem - nowe wyzwania" za pracę pt. „Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy w erytrocytach kobiet palących tytoń w przebiegu ciąży", Poznań 2005;

I Nagroda Komitetu Organizacyjnego VIII Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej "Tytoń a zdrowie – zagrożenia tytoniowe wśród młodzieży" za pracę pt. „Stężenie białka osoczowego A (PAPP-A) u ciężarnych kobiet palących tytoń - badania wstępne", Poznań 2007;

I Nagroda Komitetu Organizacyjnego X Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej "Tytoń a zdrowie – Polska na tle Europy" za pracę pt. „Narażenie kobiet ciężarnych i ich dzieci na toksyczne działanie ołowiu inhalowanego z dymem tytoniowym", Poznań 2009.

D) wygłaszanie referatów na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych:

Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Sands D, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Milanowski A. Complete formula containing vitamins A and E affected Total antioxidant status in cystic fibrosis infants. II Ogólnopolska Konferencja Naukowa – „Środowiskowe uwarunkowania i profilaktyka chorób wieku rozwojowego", Kazimierz Dolny 9-10.10.2008,

Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Maciejewski T, Laskowska-Klita T. Tobacco smoking during pregnancy affected pro-hepcidine levels in serum. Abstracts in the Journal Trace Elements and Electrolytes. 7thInternational Symposium on Trace Elements in Human; New Perspectives, Ateny, Grecja 13-15.10.2009,

Chełchowska M, Maciejewski T, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Łęcka R, Laskowska-Klita T, Ołtarzewski M. The concentration of nitric oxide in serum of non-smoking and smoking pregnant women and umbilical cord blood. XXIII European Congress Perinatal Medicine, Paryż, Francja 13-16.06.2012,

Chełchowska M, Jabłonka-Salach K, Gajewska J, Maciejewski TM, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Barciszewski J. The insulin growth factor system and pregnancy-associated plasma protein A in response to lead exposure from cigarette smoking. 5th International FESTEM Congress Trace Elements, Avignon, Francja 22-24.05.2013,

Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Mazur J, Lewandowski L, Maciejewski TM, Ołtarzewski M, Gajewska J. Effect of tobacco smoking on the maternal and fetal adipokines axis in relation to newborn birth weight and length. XV Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Tytoń a Zdrowie – 15 lat doświadczeń w badaniach nad uzależnieniami od tytoniu, alkoholu, narkotyków i leków", Poznań 3-5.12.2014,

Chełchowska M, Gajewska J, Ołtarzewski M, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J. Stężenia hepcydyny we krwi pępowinowej dzieci matek palących tytoń w przebiegu ciąży. XVI Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie", Poznań, 25-26.11.2015,

Chełchowska M, Mazur J, Lewandowska M, Gajewska J, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J. Stężenia wisfatyny oraz markerów stresu tlenowego w surowicy krwi kobiet ciężarnych palących tytoń, XVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie", Poznań, 24-25.11.2016,

Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Lewandowski L, Gajewska J, Maciejewski TM, Mazur J. Total Oxidant (TOC) and Antioxidant (TAC) Capacity in Pregnant Women and Neonates Exposed and No-Exposed on Tobacco Smoke. 39th ESPEN Congress, Haga, Holandia, 9-12.2017,

Chełchowska M, Zasimovich A, Gajewska J, Mazur J, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J. Stężenia śródbłonkowej i indukowalnej formy syntazy tlenku azotu w surowicy krwi kobiet ciężarnych palących tytoń – badania wstępne, XVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie", Poznań, 23-24.11.2017.

E) uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych i krajowych:

2017 – 2020 Narodowy Program Zdrowia - „Przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia kobiet ciężarnych wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, oceną poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu (punkt 3.1.1. w ramach Celu Operacyjnego NPZ 1. Poprawa sposobu żywienia, stanu odżywienia oraz aktywności fizycznej społeczeństwa) – Ministerstwo Zdrowia **6/1/3.1.1/NPZ/2017/106/612** - wykonawca

2018- 2022 Projekt „Mazowieckie Centrum Badawczo-Rozwojowe Diagnostyki Matki i Dziecka" w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Mazowieckiego na lata 2014-2020 (RPO WM 2014-2020) finansowany przez Fundusze Europejskie - **RPMA. 01.01.00-14-8445/17** - wykonawca

F) udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych

Konferencje międzynarodowe (autor prezentujący):

1. **Chełchowska M,** Laskowska-Klita T, Niemiec TK, Gajewska J. The effect of tobacco smoking during pregnancy on antioxidant defense in erythrocytes of mothers and their babies. Materiały zjazdowe ss. 200. 4th European Conference Tobacco or Health, Bazylea, Szwajcaria 10–13.10.2007, prezentacja plakatowa

2. **Chełchowska M,** Lewandowski L, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Ołtarzewski M, Maciejewski T, Laskowska-Klita T. Iron deficiency in newborns of mothers smoking cigarette during pregnancy. World Congress on Public Health, Istambuł, Turcja 27.04–1.05.2009, prezentacja plakatowa

3. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Maciejewski T, Laskowska-Klita T. Tobacco smoking during pregnancy affected pro-hepcidine levels in serum. Abstracts in the Journal Trace Elements and Electrolytes. 7thInternational Symposium on Trace Elements in Human; New Perspectives, Ateny, Grecja 13-15.10.2009, prezentacja plakatowa + prezentacja ustna

4. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski T, Jabłonka K, Bulska E, Laskowska-Klita T. Concentration of lead and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in tobacco smoking pregnant women. XXII European Congress Perinatal Medicine, Granada, Hiszpania, 24 -29.05.2010, prezentacja plakatowa

5. **Chełchowska M,** Blumska-Janiak M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. Concentration of pro-hepcidin in serum of women in pregnancy complicated by hypertension. XXII European Congress Perinatal Medicine, Granada, Hiszpania, 24-29.05.2010, prezentacja plakatowa

6. **Chełchowska M,** Jabłonka K, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski T, Bulska E, Laskowska-Klita T. Effect of cigarette smoking on blood lead levels in pregnant women. 5thEuropean Conference Tobacco and Health, Amsterdam, Holandia 27–30.03.2011, prezentacja plakatowa

7. **Chelchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. The effect of tobacco smoking on the pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and insulin-like growth factors in pregnant women. XVII International Congress Fetus as a Patient, Taormina, Włochy 22–29.05.2011, prezentacja plakatowa

8. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Maciejewski T, Laskowska-Klita T. Insulin growth factors system in serum of smoking pregnant women. 1st Baltic Pediatric Congress, Wilno, Litwa 18–21.05.2011, prezentacja plakatowa

9. **Chełchowska M,** Jabłonka-Salach K, Maciejewski T, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Barciszewski J. The effect of lead on concentration of the pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in blood of non-smoking and smoking pregnant women. XV World Congress of Gynecological Endocrinology, Florencja, Włochy 6-11.03.2012, prezentacja plakatowa

10. **Chełchowska M,** Maciejewski T, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. The effect of smoking on bone metabolism in pregnant women. XV World Congress of Gynecological Endocrinology, Florencja, Włochy 6-11.03.2012, prezentacja plakatowa

11. **Chełchowska M,** Jabłonka-Salach K, Gajewska J, Maciejewski T, Ambroszkiewicz J, Bulska E, Laskowska-Klita T. The effect of lead exposure from cigarette smoking onmaternal concentration of PAPP-A and fetal growth. The 2nd Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health, Moskwa, Rosja 17-20.05.2012, prezentacja plakatowa

12. **Chełchowska M**, Maciejewski T, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Łęcka R, Laskowska-Klita T, Ołtarzewski M. The concentration of nitric oxide in serum of non-smoking and smoking pregnant women and umbilical cord blood. XXIII European Congress Perinatal Medicine, Paryż, Francja 13-16.06.2012, prezentacja plakatowa + prezentacja ustna

13. **Chełchowska M,** Jabłonka-Salach K, Gajewska J, Maciejewski TM, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Barciszewski J. The insulin growth factor system and pregnancy-associated plasma protein A in response to lead exposure from cigarette smoking. 5th International FESTEM Congress Trace Elements, Avignon, Francja 22-24.05.2013, prezentacja plakatowa + prezentacja ustna

14. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski TM, Laskowska-Klita T. Adiponectin in pregnant women`s and cord blood serum: relations to fetal anthropometric parameters and tobacco smoke exposure. 30th Jubilee Congress Fetus as a Patient. Budva, Czarnogóra 7-11.05.2014, prezentacja plakatowa

15. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Lewandowski L, Gajewska J, Maciejewski TM. The effect of cigarette smoking on leptin and IGF-I levels in pregnant women: relation to birth and length of newborn. 3th International Congress on Environmental Health (ICEH), Porto, Portugalia 24-26.09.2014, prezentacja plakatowa

16. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Maciejewski TM, Lewandowski L, Ołtarzewski M. Hypoxic effect on hepcidin and iron metabolism in pregnancy: correlation with smoking and neonate birth weight and length. 14th World Congress in Fetal Medicine, Hersonissos, Grecja 21-25.06.2015, prezentacja plakatowa

17. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rowicka G, Maciejewski TM, Mazur J. Oxidative stress markers in relation to circulating adiponectin and visfatin levels in neonates exposed and no-exposed in utero on tobacco smoke. 15th World Congress in Fetal Medicine, Palma de Mallorka, Hiszpania 26-30.06.2016, prezentacja plakatowa

18. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Lewandowski L, Gajewska J, Maciejewski TM, Mazur J. Total oxidant (TOC) and antioxidant (TAC) capacity in pregnant women and neonates exposed and no-exposed on tobacco smoke. Clinical

Nutrition 2017,36Supp1:s. 52, 39th ESPEN Congress, Haga, Holandia 9-12.2017, prezentacja plakatowa + prezentacja ustna

Jestem również współautorem 38 doniesień prezentowanych na konferencjach międzynarodowych przez moich kolegów.

Konferencje krajowe (autor prezentujący):

1. **Chełchowska M,** Laskowska-Klita T, Niemiec KT. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy w erytrocytach kobiet palących tytoń w przebiegu ciąży, VI Ogólnopolska Konferencja Naukowa Tytoń a Zdrowie, Poznań 17-18.11.2005, prezentacja plakatowa

2. **Chełchowska M,** Laskowska-Klita T, Świątek E, Ambroszkiewicz J, Leibschang J. Concentration of pro-hepcidin in serum of woman in uncomplicated pregnancy. XLI Zjazd PTBioch, Białystok 12-15.09.2006, abstract w Acta Biochimica Polonica 2006, 53 Suppl.1:11, prezentacja plakatowa

3. **Chełchowska M**, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klemarczyk W, Laskowska-Klita T. Wpływ diety wegetariańskiej na status witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E) u dzieci w wieku przedpokwitaniowym. Ogólnopolska Konferencja Naukowa: „Uwarunkowania środowiskowe i profilaktyka chorób wieku rozwojowego" Lublin 16-18.11.2006, prezentacja plakatowa

4. **Chełchowska M,** Laskowska-Klita T, Ambroszkiewicz J, Leibschang J. Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenie witaminy A i beta-karotenu w krwi matki i w krwi pępowinowej noworodka. VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa Tytoń a Zdrowie „Palenie problemem społecznym" Poznań 16-17.11.2006, prezentacja plakatowa

5. **Chełchowska M,** Laskowska-Klita T, Leibschang J. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy i reduktazy glutaionowej w krwi pępowinowej noworodków matek palących tytoń podczas ciąży. VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa Tytoń a Zdrowie „Palenie problemem społecznym" Poznań 16-17.11.2006, prezentacja plakatowa

6. **Chełchowska M,** Klemarczyk W, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T. Stężenia retinolu i α-tokoferolu u dzieci na diecie wegetariańskiej. Konferencja „Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej", Warszawa 19-20.09.2006, prezentacja plakatowa

7. **Chełchowska M,** Sands D, Mielus M, Laskowska-Klita T, Milanowski A. Wpływ stosowania diety w oparciu o specjalistyczny preparat do żywienia dzieci chorych na mukowiscydozę w pierwszych latach życia na poziom witamin A i E we krwi. Konferencja „Naturalne przeciwutleniacze - od surowca do organizmu", Poznań 29-30.01.2007, prezentacja plakatowa

8. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J Laskowska-Klita T. Całkowita aktywność przeciwutleniająca i stężenie homocysteiny u dzieci na diecie wegetariańskiej. Konferencja „Naturalne przeciwutleniacze - od surowca do organizmu" Poznań 29-30.01.2007, prezentacja plakatowa

9. **Chełchowska M,** Klemarczyk W, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. Ocena statusu żelaza u dzieci na diecie wegetariańskiej. Materiały Zjazdowe XXIX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego „Od narodzin do dojrzałości. Postępy w diagnostyce i terapii", Łódź 24-26.05.2007, prezentacja plakatowa

10. **Chełchowska M**, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenie kwasu moczowego we krwi matki i we krwi pępowinowej noworodka. VIII Ogólnopolska Konferencja Naukowa Tytoń a Zdrowie, Poznań 15–16.11.2007, prezentacja plakatowa

11. **Chełchowska M**, Ambroszkiewicz J, Sands D, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Milanowski A. Complete formula containing vitamins A and E affected Total antioxidant status in cystic fibrosis infants. II Ogólnopolska Konferencja Naukowa – „Środowiskowe uwarunkowania i profilaktyka chorób wieku rozwojowego", Kazimierz Dolny 9-10.10.2008, prezentacja ustna

12. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Bulska EJ, Leibschang J, Szymański M, Barciszewski J. Wpływ ołowiu na stężenie osoczowego białka ciążowego A (PAPP-A) u kobiet ciężarnych palących tytoń - badania wstępne. Konferencja Tytoń a Zdrowie, Poznań 20-21.11.2008, prezentacja plakatowa

13. **Chełchowska M,** Lewandowski L, Ambroszkiewicz J, Świątek E, Gajewska J, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Wpływ palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenie pro-hepcydyny i wybrane parametry metabolizmu żelaza we krwi matki i we krwi pępowinowej noworodka. Konferencja Tytoń a Zdrowie, Poznań 20-21.11.2008, prezentacja plakatowa

14. **Chełchowska M,** Sands D, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Stężenie alfa-tokoferolu w erytrocytach i w osoczu niemowląt chorych na mukowiscydozę pozostających na diecie hiperkalorycznej ze zwiększoną zawartością witamin antyoksydacyjnych. III Konferencja Analityczne Zastosowanie Chromatografii Cieczowej, Warszawa 23-24.10.2008, prezentacja plakatowa

15. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Bone turnover markers in prepubertal obese children. Abstract w Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2009, 11 (Suppl. 2), s: 162-163. III Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy, Kraków 24-26.09.2009, prezentacja plakatowa

16. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T. Narażenie kobiet ciężarnych i ich dzieci na toksyczne działanie ołowiu inhalowanego z dymem tytoniowym. X Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Tytoń a zdrowie – Polska na tle Europy", Poznań 18-20.11.2009, prezentacja plakatowa

17. **Chełchowska M,** Maciejewski T, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Łęcka R, Laskowska-Klita T, Ołtarzewski M. Wpływ palenia tytoniu na stężenia tlenku azotu we krwi kobiet ciężarnych i krwi pępowinowej. X Ogólnopolska Konferencja

Naukowa "Tytoń a zdrowie – Polska na tle Europy", Poznań 18-20.11.2009, prezentacja plakatowa

18. **Chełchowska M,** Laskowska-Klita T, Blumska-Janiak M, Ambroszkiewicz J, Łęcka R, Gajewska J, Leibschang J. Stężenia pro-hepcydyny w surowicy kobiet w ciąży powikłanej przedwczesnym pękaniem błon płodowych i nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą. XVII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Wisła 14–17.09.2010, prezentacja plakatowa

19. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Blumska-Janiak M, Maciejewski T, Laskowska-Klita T. Wpływ palenia tytoniu na stężenia IGF-I oraz jego białek wiążących IGFBP-3 i IGFBP-4 w surowicy kobiet ciężarnych. XI Ogólnopolska Konferencja Naukowa Ogólnopolska Konferencja Naukowa Tytoń a zdrowie „Tytoń – skutki zdrowotne i społeczne", Poznań 16-18.11.2010, prezentacja plakatowa

20. **Chełchowska M,** Maciejewski T, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. The effect of smoking on bone metabolism in pregnant women. IV Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy, Kraków 29.09-1.10.2011, prezentacja plakatowa

21. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski T, Lewandowski L, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Stężenie osoczowego białka ciążowego A (PAPP-A) i insulino-zależnych czynników wzrostu we krwi kobiet ciężarnych palących tytoń. XII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Tytoń a zdrowie – Przyszłość wolna od dymu", Poznań 16-18.11.2011, prezentacja plakatowa

22. **Chełchowska M**, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski TM, Laskowska-Klita T. Levels of total and High-Molecular Weight adiponectin in serum of matched maternal-cord pairs: relations to fetal anthropometric parameters. Acta Bioch Pol. 2013,60(1):40, 48 Congress of the Polish Biochemical Society, Toruń 02-05.09.2013, prezentacja plakatowa

23. **Chełchowska M,** Maciejewski T, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T. Stężenie adiponektyny we krwi kobiet ciężarnych palących tytoń. Diagnostyka Laboratoryjna 2013,49(3):s.313, XVIII Zjazd PTDL, Warszawa 15-18.09.2013, prezentacja plakatowa

24. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Lewandowski L, Maciejewski TM, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Wpływ palenia tytoniu na stężenia wybranych czynników angiogennych oraz somatomedyny C w surowicy krwi kobiet ciężarnych i krwi pępowinowej. XIV Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Tytoń a Zdrowie – Moda na życie bez używek", Poznań 13-15.11.2013, prezentacja plakatowa

25. **Chełchowska M,** Rowicka G, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Ołtarzewski M, Maciejewski TM. Serum oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) in relation to circulating adiponectin in tobacco smoking and non-smoking women. Acta Bioch Pol. 2014;61Suppl1:s.106. I Kongres Biochemii, Biologii Komórki, Biofizyki i Bioinformatyki BIO2014, Warszawa 9-12.09.2014, prezentacja plakatowa

26. **Chełchowska M,** Ambroszkiewicz J, Mazur J, Lewandowski L, Maciejewski TM, Ołtarzewski M, Gajewska J. Effect of tobacco smoking on the maternal and fetal adipokines axis in relation to newborn birth weight and length. XV Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Tytoń a Zdrowie – 15 lat doświadczeń w badaniach nad uzależnieniami od tytoniu, alkoholu, narkotyków i leków", Poznań 3-5.12.2014, prezentacja ustna

27. **Chełchowska M,** Gajewska J, Ołtarzewski M, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J. Stężenia hepcydyny we krwi pępowinowej dzieci matek palących tytoń w przebiegu ciąży. XVI Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Tytoń a Zdrowie, Poznań 25-26.11.2015, prezentacja ustna

28. **Chełchowska M,** Mazur J, Lewandowska M, Gajewska J, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J. Stężenia wisfatyny oraz markerów stresu tlenowego w surowicy krwi kobiet ciężarnych palących tytoń, XVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Tytoń a Zdrowie, Poznań 24-25.11.2016, prezentacja ustna

29. **Chełchowska M,** Zasimovich A, Gajewska J, Mazur J, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J. Stężenia śródbłonkowej i indukowalnej formy syntazy tlenku azotu w surowicy krwi kobiet ciężarnych palących tytoń – badania wstępne, XVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie", Poznań, 23-24.11.2017, prezentacja ustna

Jestem również współautorem 36 doniesień prezentowanych na konferencjach krajowych przez moich kolegów.

G) kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich:

Kierownik grantu NCN (NN404131536) – projekt realizowany we współpracy z Instytutem Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu (zespół kierowany przez prof. dr hab. Jana Barciszewskiego), Wydziałem Chemii UW (zespól kierowany przez prof. dr hab. Ewę Bulską) i Warszawskim Uniwersytetem Medycznym (zespół kierowany przez prof. dr hab. Jerzego Leibschanga).

H) członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych:

IPMA - International Project Management Association,

ISGE – International Society of Gynecological Endocrinology,

Warszawska Izba Lekarsko-Weterynaryjna,

Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych,

Polskie Towarzystwo Diagnostów Laboratoryjnych,

Sekcja Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży przy PTP

I) osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki:

Kursy specjalizacyjne - wykładowca:

Kurs CMKP 01-795/3-02-002-2016 - Zaburzenia metabolizmu energetycznego: choroby mitochondrialne i zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych – w ramach specjalizacji z pediatrii metabolicznej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, 21-23.11.2016,
Wykład: Metaboliczne skutki stresu oksydacyjnego; mechanizmy obrony przed reaktywnymi formami tlenu.

Kurs CMKP 01-708/3-05-051-2016 - Miejsce Diagnostyki Laboratoryjnej w promocji zdrowia, CMKP w Warszawie 2-4.11.2016,
Wykład: Badania laboratoryjne w profilaktyce kobiet ciężarnych. Palenie tytoniu a ciąża - diagnostyka laboratoryjna w promocji zdrowia matki i dziecka.

Uniwersytet Medyczny w Łodzi GP/GU-13-IV/1/2017 - Wybrane zagadnienia z genetyki chorób metabolicznych – kurs w ramach specjalizacji z Laboratoryjnej Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, 27-31.03.2017,
Wykład: Metaboliczne skutki stresu oksydacyjnego; mechanizmy obrony przed reaktywnymi formami tlenu.

J) wykonanie ekspertyz na zamówienie organów władzy publicznej:

2010 - Ekspertyza dla Ministerstwa Zdrowia nr OPK 514–13-01 *„Ocena wybranych parametrów biochemicznych związanych z regulacją metabolizmu kostnego, w aspekcie stanu klinicznego u dzieci chorych na mukowiscydozę"*, wykonawca

2010 - Ekspertyza dla Ministerstwa Zdrowia nr OPK 514-13-02 *„Ocena wpływu postepowania leczniczego na metabolizm kostny u dzieci z otyłością prostą w okresie przedpokwitaniowym"*, wykonawca

K) recenzowanie projektów międzynarodowych lub krajowych oraz publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych:

Recenzja prac oryginalnych dla Biological Trace Element Research, Journal of Molecular Pathophysiology, American Journal of Medical Science

Podsumowując mój łączny dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych obejmuje 98 publikacji pełnotekstowych, których punktacja wynosi: IF 53,845; KBN/MNiSW = 990, w tym:

Oryginalne pełnotestowe prace naukowe – liczba prac 85

Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism – liczba prac: 4

Prace poglądowe – liczba prac: 4

Opisy przypadków klinicznych – liczba prac: 1

Rozdziały w podręcznikach międzynarodowych – liczba prac: 2

Prace popularno-naukowe – liczba prac: 1

Listy – liczba prac:1

Abstrakty na konferencjach: międzynarodowych - liczba streszczeń: 56; krajowych – liczba streszczeń: 65

Liczba cytowań według bazy Web of Science Core Collection - 134 (bez autocytowań)

Index Hirscha według bazy Web of Science Core Collection - h 7

Liczba cytowań według bazy Web of Science All Databases – 327 (bez autocytowań)

Index Hirscha według bazy Web of Science All Databases – h 9

Liczba cytowań według bazy Scopus – 355 (bez autocytowań)

Index Hirscha według bazy Scopus - h 9

Magdalena Chudzińska

Warszawa 23 marca 2018 r.