

**AUTOREFERAT**  
**DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE**  
**POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO**

**Dr n.med. Agata Tarkowska**

Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Lublin 2023**

## SPIS TREŚCI

1. Imię i nazwisko.
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).
  - 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego.
  - 4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego.
  - 4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników oraz omówienie ich ewentualnego wykorzystania.
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.
  - 5.1. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo– badawczych.
  - 5.2. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych.
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.
  - 6.1. Osiągnięcia dydaktyczne.
7. Podsumowanie dorobku.

.....  
(podpis wnioskodawcy)

### **1. Imię i nazwisko**

**AGATA TARKOWSKA**

Adiunkt

Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

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

- 2001 r. - Dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie **(Dyplom z wyróżnieniem)**
- 2010 r. - Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie pediatrii
- 2011 r. - Uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
  - Tytuł rozprawy: „Ocena przydatności diagnostycznej amino-terminalnego odcinka mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) oraz troponin sercowych (cTn) w wadach wrodzonych i zaburzeniach rytmu serca u noworodków.”
- Promotor – Prof. dr hab. n. med. Wanda Furmaga-Jabłońska **(Rozprawa z wyróżnieniem)**
- 2015 r. – Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie neonatologii.

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

- 2001–2003 r.: staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie
- 2003–2008 r.: Klinika Patologii Noworodków, Niemowląt i Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie (asystent)
- 2008 r.–nadal: Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2008-2013 r.- asystent, od 2013 r. - adiunkt)
- 2003-2008 r.: Oddział Kardiologii, Dziecięcy Szpital Kliniczny w Lublinie (asystent)
- 2008-2012 r.: Oddział Patologii Niemowląt, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie (2008-2011 r. asystent, 2012 r. – starszy asystent)
- 2012 r.-nadal: Oddział Patologii Noworodków, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie (starszy asystent)

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

**4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:**

Podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie publikacji w dziedzinie: nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne, opublikowanych w latach 2020-2023 pod tytułem:

**„Ocena wpływu niedotlenienia okołoporodowego na ekspresję genów związanych z neurodegeneracją w limfocytach krwi obwodowej noworodków.”**

Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe są oryginalnymi pracami pełnotekstowymi; znajdują się w załączniku nr 6.

Oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia, określające wkład każdego z nich w powstanie publikacji znajdują się w załączniku nr 7.

**4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:**

1. **Agata Tarkowska, Wanda Furnaga-Jabłońska, Jacek Bogucki, Janusz Kocki, Ryszard Pluta. Alzheimer's disease associated presenilin 1 and 2 genes dysregulation in neonatal lymphocytes following perinatal asphyxia. Int. J. Mol. Sci. 2021 vol. 22 nr 10 [art. nr] 5140, s. 1-13, DOI: 10.3390/ijms22105140 (IF 6,208, MNiSW 140 punktów)**
2. **Agata Tarkowska. Hypoxic-ischemic brain injury after perinatal asphyxia as a possible factor in the pathology of Alzheimer's disease. Cerebral ischemia. Ed. Ryszard Pluta, Brisbane 2021, Exon Publications, s. 45-59, DOI: 10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.perinatalasphyxia (IF 0, MNiSW 0 punktów)**
3. **Agata Tarkowska, Wanda Furnaga-Jabłońska, Jacek Bogucki, Janusz Kocki, Ryszard Pluta. Hypothermia after perinatal asphyxia does not affect genes responsible for amyloid production in neonatal peripheral lymphocytes. J. Clin. Med., 2022, vol. 11, nr 12, s. 1-12, DOI: 10.3390/jcm11123263 (IF 3,9, MNiSW 140 punktów)**

4. **Agata Tarkowska, Wanda Furmaga-Jabłońska, Perinatal programming - new insights into the origins of neurodegenerative disorders.** Curr. Pediatr. Res., 2020 vol. 24 nr 4 s. 225-229. (IF 0, MNiSW 20 punktów)

**Sumaryczny Impact Factor cyklu publikacji: 11,172,**

**Sumaryczna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 300 pkt**

#### **4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników oraz omówienie ich ewentualnego wykorzystania**

##### ***Wprowadzenie i uzasadnienie badań***

Przedstawiony cykl publikacji dotyczy badań nad powiązaniem na poziomie genetycznym i molekularnym pomiędzy patomechanizmami przewlekłego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujących u noworodków po niedotlenieniu okołoporodowym i w chorobach neurodegeneracyjnych wieku dorosłego, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Alzheimera.

Wyróżniającą cechą cyklu przedstawionego do oceny jest nowatorskość i innowacyjność przedstawionych badań. Pomimo silnych dowodów wynikających z prac eksperymentalnych na zwierzętach, nikt dotychczas nie prowadził podobnych badań na populacji ludzkiej. Grupa badana (noworodki po niedotlenieniu) i kontrolna (zdrowe noworodki) – stanowi materiał badawczy niezwykle cenny, unikatowy - ze względu na trudności z pozyskaniem próbek do badań. Materiał do wymienionych prac zbierałam przez kilka lat. Równocześnie uzyskane wyniki stanowią bardzo istotny krok w kierunku zrozumienia mechanizmów odpowiadających za odległe powikłania niedotlenienia przebytego w okresie okołoporodowym.

Niedotlenie okołoporodowe (*perinatal ashyxia*, PA), zwane również zamartwicą urodzeniową jest definiowane jako zespół objawów wynikających z niedostatecznej dostępności tlenu w obrębie różnych narządów i tkanek płodu lub noworodka, do którego doszło w okresie przedporodowym, śródporodowym i/lub bezpośrednio po urodzeniu. Przy rozpoznawaniu asfiksji okołoporodowej uwzględniane są następujące kryteria: głęboka kwasica metaboliczna lub mieszana (pH krwi pobranej z tętnicy pępowinowej  $\leq 7,0$  i/lub niedobór zasad  $\geq 12$  mmol/l) u noworodka ocenionego wg skali Apgar na mniej niż 5 pkt w 5. i 10. minucie życia, z cechami zaburzeń neurologicznych (np. drgawki, śpiączka, zaburzenia napięcia mięśniowego) i objawami niewydolności wielonarządowej [1].

Pomimo istotnego postępu nauk medycznych w zakresie perinatologii i ogromnej poprawy dotyczącej opieki nad kobietą ciężarną, płodem i noworodkiem, niedotlenienie okołoporodowe stanowi wciąż istotny problem ze względu na znaczną powszechność jego występowania oraz poważne następstwa dla dziecka [2]. Częstość występowania asfiksji okołoporodowej szacuje się na około 2/1000 żywych urodzeń w krajach rozwiniętych, ale liczba dzieci nią dotkniętych rośnie nawet do 26/1000 w krajach rozwijających się [3-7]. Zamartwica okołoporodowa występuje na całym świecie u około 4 milionów noworodków rocznie i odpowiada za 23% wszystkich zgonów niemowląt i 8% zgonów dzieci [8,9]. Wśród dzieci, które przeżyły, u 25 % stwierdza się przetrwałe/postępujące deficyty neurologiczne [4], co powoduje, że PA stanowi jedną z najczęstszych przyczyną niepełnosprawności dzieci na świecie [5]. Najpoważniejszą konsekwencją PA jest rozwój encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (ENN), diagnozowanej u 1,8/1000 żywych urodzeń, z następczym dalszym pogarszaniem stanu neurologicznego [10-12]. Szacuje się, że ENN może prowadzić do poważnych zaburzeń neurorozwojowych i śmiertelności odpowiednio u 24,9% i 34,1% pacjentów [13]. Długofalowe obserwacje niemowląt urodzonych z cechami zamartwicy wykazały, że 27–33% z nich w wieku 6–7 lat wykazywało cechy niepełnosprawności intelektualnej [14]. To skutki uszkodzenia mózgu zarówno wtórne bezpośrednio do epizodu niedotlenienia-niedokrwienia, jak również do występującej później reoksygenacji-reperfuzji [15]. Podsumowując, rozwój ENN u noworodków po asfiksji okołoporodowej jest nadal poważnym problemem. Powszechnie wiadomo, że niemowlęta te są obciążone wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań w późniejszym życiu, takich jak zaburzenia neurodegeneracyjne, zmiany poznawcze, upośledzenie umysłowe, problemy z nauką i zachowaniem oraz nieprawidłowości funkcji motorycznych [2,3]. Ważnym problemem pozostaje kwestia, jak zapobiegać rozwojowi ENN w sytuacji, gdy doszło już do niedotlenienia w okresie okołoporodowym.

Ponadto, wiele wskazuje na to, że epizod niedotlenienia mózgu, w tym również uszkodzenie niedotlenieniowo-niedokrwienne w okresie okołoporodowym, mogą być przyczynowo związane z rozwojem chorób neurodegeneracyjnych wieku dorosłego, m.in. choroby Alzheimera (AD) [16,17]. Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną postępującego neurozwyrodnieniowego otępienia w populacji osób dorosłych. Kliniczne AD charakteryzowana jest jako postępująca stopniowa utrata funkcji poznawczych, z towarzyszącą ciężką utratą pamięci, prowadząc ostatecznie do utraty funkcji fizjologicznych i śmierci. Cechami charakterystycznymi AD są zmiany patomorfologiczne: obecność płytek starczych (zewnątrzkomórkowe agregaty peptydu amyloidu  $\beta$  - A $\beta$ ) oraz splątków neurofibrylarnych

(wewnątrzkomórkowe kompleksy hyperfosforylowanego białka tau). Pojawienie się złogów  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) i neuronalnych włóknienkowatych splątków tau (NFT) poprzedza objawy kliniczne o lata, co sugeruje, że początek choroby mógł wystąpić wiele lat wcześniej. Dokładny mechanizm patologii AD i utraty neuronów pozostaje niejasny. Jest bardzo prawdopodobne, że połączenie różnych czynników środowiskowych i genetycznych aktywuje chorobę kilkoma alternatywnymi ścieżkami [18]. Obecnie jako jeden z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju AD proponuje się epizod niedotlenienia mózgu [19-21]. Należy podkreślić, że AD rozpoczyna się podstępnie, a moment rozpoczynający kaskadę prowadzącą do neurodegeneracji jest nadal nieznanym. Nie można zatem wykluczyć, że niedotlenienie w okresie okołoporodowym może skutkować rozwojem AD w wieku dorosłym, poprzez mechanizmy, które wpływają na ekspresję poszczególnych genów (tzw. programowanie perinatalne). Dotychczas badania nad tym zagadnieniem prowadzono głównie w warunkach eksperymentalnych. Udokumentowano znacząco zwiększone stężenia prekursora białka amyloidowego (APP), zwiększoną stężenia białka tau i jego fosforylację, obniżone stężenia czynnika indukującego niedotlenienie ( $HIF-1\alpha$ ) oraz neprylizyny rozkładającej amyloid, zwiększone odkładanie się złogów amyloidu z aktywacją astrocytów i mikrogleju w mózgu na zwierzęcych modelach niedotlenienia okołoporodowego [22,23]. Te i inne badania eksperymentalne wskazują na podobny schemat zmian zachodzących zarówno po niedotlenieniu okołoporodowym, jak i w prodromalnej fazie choroby Alzheimera [17,24-30].

Według mojej wiedzy, nie prowadzono dotychczas podobnych badań na ludziach po niedotlenieniu okołoporodowym. Badania na tej specyficznej grupie (noworodki) są niezwykle trudne – przede wszystkim, ze względów etycznych, nie pobieramy materiału do badań innego, niż ten, który jest potrzebny w procesie diagnostyczno-leczniczym, w związku z tym mamy dostęp przede wszystkim do próbek krwi obwodowej. Po przeanalizowaniu dostępnego piśmiennictwa, okazało się, że zmiany na poziomie ekspresji genów w limfocytach krwi obwodowej w sposób wiarygodny odzwierciedlają zmiany metabolizmu mózgu po niedotlenieniu [31], co umożliwiło wykorzystanie tego materiału na potrzeby prowadzonych przeze mnie badań.

Celem przedstawionego cyklu prac była ocena wpływu zamartwicy okołoporodowej na zmiany ekspresji genów związanych z neurodegeneracją, ocenianych w limfocytach krwi obwodowej w kontekście niedojrzałości ośrodkowego układu nerwowego oraz przewidywania wczesnych i odległych konsekwencji postępujących zmian patologicznych. Jest to nowatorskie podejście, które w przyszłości może być stosowane nie tylko do prognozowania ciężkości uszkodzenia

mózgu po zamartwicy lub do przewidywania powikłań w późniejszym życiu oraz do opracowania nowych strategii prewencyjnych i leczniczych, ale także potencjalnie w badaniach nad etiologią AD u pacjentów dorosłych.

### ***Omówienie wyników badań***

#### **Publikacja 1.**

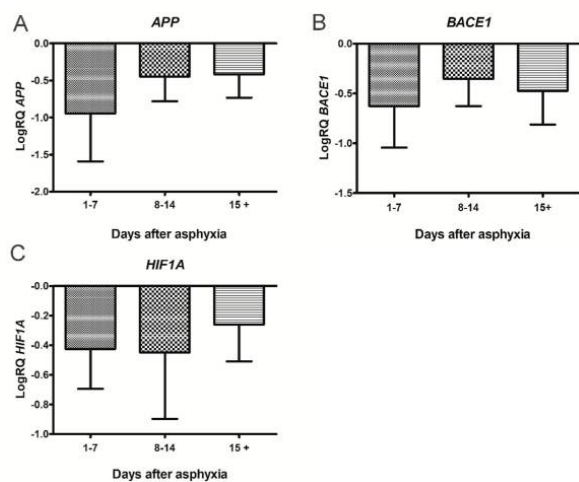
**Agata Tarkowska, Wanda Furmaga-Jabłońska, Jacek Bogucki, Janusz Kocki, Ryszard Pluta. Alzheimer's disease associated *presenilin 1 and 2* genes dysregulation in neonatal lymphocytes following perinatal asphyxia.** Int. J. Mol. Sci. 2021 vol. 22 nr 10 [art. nr] 5140, s. 1-13, DOI: 10.3390/ijms22105140 (IF 6,208, MNiSW 140 punktów)

Celem pracy była ocena wpływu zamartwicy urodzeniowej na zmiany w ekspresji genów kodujących białka związane z neurodegeneracją w limfocytach u noworodków. Zdecydowaliśmy się na przeprowadzenie badań genomicznych, uzupełniających istniejące dane metabolomiczne, w oparciu o metodę Real Time RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*), w celu zbadania skutków i reakcji limfocytów krwi obwodowej w odpowiedzi na epizod niedotlenienia okołoporodowego. Ocenialiśmy zmiany ekspresji wybranych genów związanych z procesami neurodegeneracyjnymi takimi, jak: białko prekursorowe amyloidu (*amyloid protein precursor, APP*),  $\beta$ -sekretaza, *presenilina 1* i *2* oraz czynnik indukowany hipoksją *1 $\alpha$*  (*hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$* ) aby zidentyfikować czynniki leżące u podstaw neurodegeneracji mózgu i uzyskać informacje o czasie ich wystąpienia.

Badaniem objęto 52 noworodki, w tym 26 pacjentów z rozpoznaną zamartwicą okołoporodową oraz 26 noworodków zdrowych, które stanowiły grupę kontrolną. Materiał do badań pobierany był w 3 punktach czasowych: w 1-szym tygodniu życia, w wieku 8-14 dni oraz w wieku powyżej 15 dni. Ekspresję wybranych genów w limfocytach krwi obwodowej oceniano metodą Real Time RT-PCR.



## Wyniki:

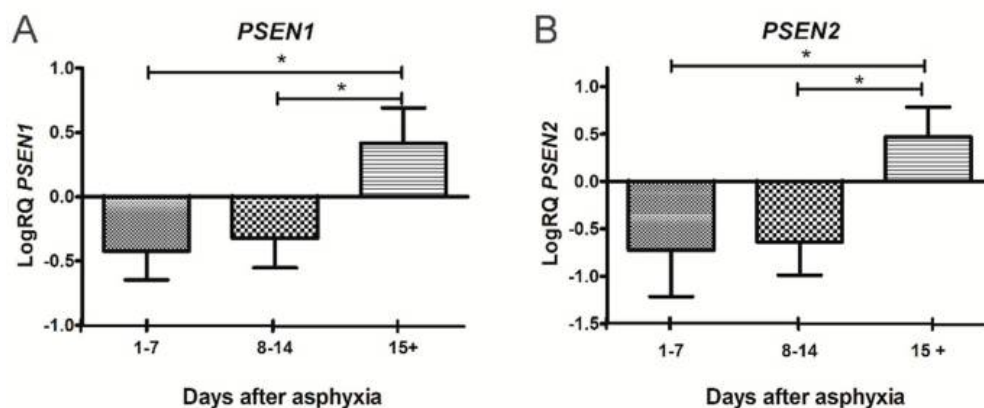


**Ryc.1 A)** Średnie poziomy aktywności genu *APP* w limfocytach po niedotlenieniu okołoporodowym w grupach wiekowych 1-7 dni, 8-14 dni i  $\geq 15$  dni.

**B)** Średnie poziomy aktywności genu  $\beta$ -sekreazy (*BACE1*) w limfocytach po niedotlenieniu okołoporodowym w grupach wiekowych 1-7 dni, 8-14 dni i  $\geq 15$  dni.

**C)** Średnie poziomy aktywności genu *HIF-1 $\alpha$*  w limfocytach po niedotlenieniu okołoporodowym w grupach wiekowych 1-7 dni, 8-14 dni i  $\geq 15$  dni.

Różnice pomiędzy grupami wiekowymi były nieistotne statystycznie (test Kruskala-Wallisa), tzn. obniżona ekspresja genów *APP*, *BACE1* i *HIF-1 $\alpha$*  utrzymywała się we wszystkich grupach wiekowych.



**Ryc.2 A)** Średnie poziomy ekspresji genów *preseniliny 1* (*PSEN1*) w limfocytach po niedotlenieniu okołoporodowym w grupach wiekowych 1-7 dni, 8-14 dni i  $\geq 15$  dni. Różnice pomiędzy grupami 1-7 i 8-14 nie były istotne statystycznie. Wykazano istotne statystycznie różnice w poziomie ekspresji genów pomiędzy grupami 1-7 i  $\geq 15$  dni ( $z = 3.903$ ,  $p = 0.0002$ ) oraz pomiędzy grupami 8-14 i  $\geq 15$  dni ( $z = 3.092$ ,  $p = 0.0059$ ) (Test Kruskala-Wallisa). \*  $p \leq 0.01$ .

**B)** Średnie poziomy ekspresji genów *preseniliny 2* (*PSEN2*) w limfocytach po niedotlenieniu okołoporodowym w grupach wiekowych 1-7 dni, 8-14 dni i  $\geq 15$  dni. Różnice pomiędzy grupami 1-7 i 8-14 nie były istotne statystycznie. Wykazano istotne statystycznie różnice w poziomie ekspresji genów pomiędzy grupami 1-7 i  $\geq 15$  dni ( $z = 3.634$ ,  $p = 0.0008$ ) oraz pomiędzy grupami 8-14 i  $\geq 15$  dni ( $z = 3.387$ ,  $p = 0.002$ ) (Test Kruskala-Wallisa). \*  $p \leq 0.01$ .

We wszystkich ocenianych okresach po niedotlenieniu okołoporodowym stwierdzono obniżoną ekspresję genów prekursora białka amyloidu (*APP*),  $\beta$ -sekreazy i czynnika indukującego hipoksję 1- $\alpha$  (*HIF-1 $\alpha$* ). Ekspresja genów *preseniliny 1* i *2* również była obniżona

u pacjentów w wieku 1-7 oraz 8-14 dni, ale w wieku powyżej 15 dni stwierdzono jej gwałtowny wzrost. Na podstawie powyższych wyników uważamy, że ekspresja genów *preseniliny* w limfocytach może być potencjalnym biomarkerem do określania nasilenia neurodegeneracji po zamartwicy urodzeniowej oraz może być pomocna w identyfikacji czynników leżących u podstaw uszkodzeń mózgu i uzyskania informacji o czasie ich wystąpienia. Wydaje się, że są to pierwsze światowe dane dotyczące zaburzeń regulacji genów *preseniliny 1 i 2*, związanych z chorobą Alzheimera, w limfocytach noworodków po zamartwicy okołoporodowej.

## **Publikacja 2.**

**Agata Tarkowska. Hypoxic-ischemic brain injury after perinatal asphyxia as a possible factor in the pathology of Alzheimer's disease.** Cerebral ischemia. Ed. Ryszard Pluta,

Brisbane 2021, Exon Publications, s. 45-59,

DOI:10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.

Rozdział w książce stanowi syntezę dotychczasowej wiedzy na temat niedotlenienia okołoporodowego i encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej u noworodków oraz ich powiązań na poziomie genetycznym i metabolicznym z chorobami neurodegeneracyjnymi o typie alzheimerowskim.

W pracy omówiłam problematykę niedotlenienia okołoporodowego noworodków, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnych i odległych powikłań neurologicznych. Szczegółowo wyjaśniłam mechanizmy patologiczne, jakie zachodzą w mózgu noworodka po zamartwicy – zarówno w odniesieniu do zmian na poziomie komórkowym, jak i metabolicznym. Zwróciłam uwagę na etapowość zmian. W sposób szczegółowy przedstawiłam problematykę encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej, w tym stosowane obecnie metody profilaktyczno-terapeutyczne i diagnostyczno-rokownicze. Wyjaśniłam, że żadne ze stosowanych obecnie klinicznych skali ciężkości HIE, markerów biochemicznych i badań obrazowych nie daje pewnej odpowiedzi co do ciężkości uszkodzeń i dalszego rokowania. Pomimo ogromnego postępu wiedzy w tym zakresie, nadal nie znane są również w pełni skuteczne metody profilaktyki i leczenia.

W kolejnej części pracy przedstawiłam zarys informacji z zakresu neuropatologii typu choroby Alzheimera (AD). W formie skondensowanej przedstawiłam dotychczasową wiedzę na temat podłoża i mechanizmów, jakie prowadzą do rozwoju neurodegeneracji o typie alzheimerowskim. Szczególny nacisk położyłam na wyjaśnienie powiązań pomiędzy

oddziaływaniami środowiskowymi i genetycznymi oraz na wiodącą obecnie teorię, że epizod niedotlenienia mózgu jest proponowany jako jeden z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju AD. Kolejny podrozdział poświęcony jest zmianom w zakresie genów i białek związanych z chorobą Alzheimera w związku z niedotlenieniem okołoporodowym. Omawiam w nim najważniejsze osiągnięcia naukowe ostatnich lat z zakresu badań eksperymentalnych na zwierzętach poddawanych zamartwicy urodzeniowej w warunkach laboratoryjnych – charakterystyczne zmiany stwierdzono zarówno w samej tkance mózgowej, jak i w płynach ustrojowych, w tym w limfocytach krwi obwodowej.

W pracy wspominam również o uszkodzeniu wielonarządowym w przebiegu niedotlenienia okołoporodowego. Ostatnia część omawianego rozdziału jest natomiast poświęcona szerokiemu omówieniu dotychczas prowadzonych badań nad możliwością zastosowania różnych biomarkerów w diagnostyce, monitorowaniu leczenia i ustaleniu rokowania u noworodków po zamartwicy. W tej części pracy odnoszę się również do badań własnych, tj. mojej wcześniejszej publikacji.

Podobieństwo zjawisk na poziomie molekularnym i ekspresji genów obserwowanych u noworodków po niedotlenieniu okołoporodowym oraz u dorosłych z chorobami neurodegeneracyjnymi jest nowatorskim pomysłem, powziętym na podstawie wnikliwej analizy danych z literatury oraz potwierdzonym we wcześniejszej publikacji.

Praca w całości ma na celu wyjaśnienie przesłanek oraz przedstawienie dowodów i ciągu rozumowania, które doprowadziły do odkrycia podobieństwa mechanizmów i możliwych powiązań na poziomie ekspresji genów pomiędzy niedotlenieniem noworodków i neurodegeneracją osób dorosłych.

### **Publikacja 3.**

**Agata Tarkowska, Wanda Furmaga-Jabłońska, Jacek Bogucki, Janusz Kocki, Ryszard Pluta. Hypothermia after perinatal asphyxia does not affect genes responsible for amyloid production in neonatal peripheral lymphocytes. J. Clin. Med., 2022, vol. 11, nr 12, s. 1-12, DOI: 10.3390/jcm11123263 (IF 3,9, MNiSW 140 punktów)**

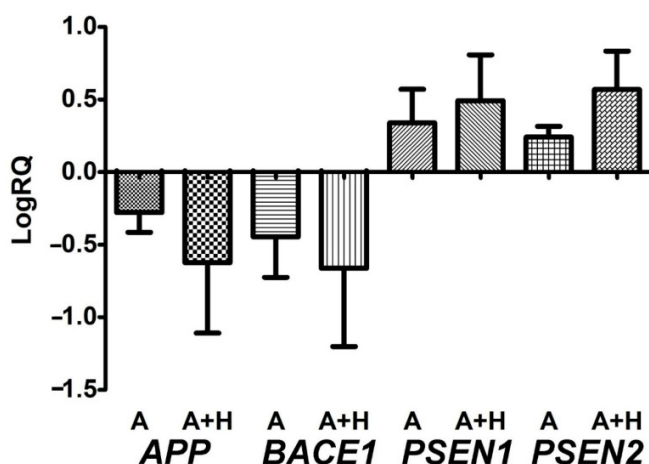
Obecnie jedyną metodą leczniczą o udowodnionej jakiegokolwiek skuteczności w zapobieganiu poważnym powikłaniom po niedotlenieniu okołoporodowym u noworodków pozostaje hipotermia terapeutyczna (HT) [3,14,32,33]. W badaniach wykazano, że stosowanie HT w leczeniu noworodków po asfiksji okołoporodowej poprawia przeżywalność i zmniejsza

częstość występowania odległych powikłań, takich jak ciężka niepełnosprawność, padaczka i ciężkie postacie mózgowego porażenia dziecięcego [34,35]. Metoda ta w Polsce jest standardem w postępowaniu, pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia. Niestety, HT przynosi korzyści tylko częściowe i nie dotyczą one wszystkich pacjentów. Leczenie hipotermią zmniejsza częstość ciężkiego upośledzenia lub zgonu w ciągu 18 miesięcy o 33% u dzieci z zamartwicą okołoporodową w wywiadzie i nie wpływa częstość łagodniejszych zaburzeń neurozwojowych [10,33,36]. Dalsze badania wykazały, że u dzieci w wieku 6–8 lat po leczeniu hipotermią wyniki oceny funkcji poznawczych były istotnie niższe w porównaniu z dziećmi urodzonymi w dobrym stanie [37,38]. Zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne wykazują, że leczenie hipotermią nie zmniejsza odległych problemów związanych z zaburzeniami pamięci [24,39]. Skuteczność HT w leczeniu noworodków z zamartwicą jest wciąż pozostaje niepełna [14,32,36,40]. Potwierdzają to dane, z których wynika, że około 10% niemowląt z zamartwicą okołoporodową leczonych hipotermią rozwija padaczkę, 20% mózgowie porażenie dziecięce [32,36], a u połowy stwierdza się różne zaburzenia neurozwojowe [14,40].

W naszym wcześniej omówionym badaniu stwierdziliśmy, że asfiksja okołoporodowa wpływa na obniżenie ekspresji genów *prekursora białka amyloidu* i  *$\beta$ -sekretazy* oraz zwiększenie ekspresji genów *preseniliny 1* i *2* w grupie noworodków po zamartwicy starszych niż 15 dni. W związku z tym wybraliśmy te właśnie geny do dalszych badań. Celem niniejszej pracy, która jest kontynuacją badań prezentowanych wcześniej w tym cyklu, była ocena różnic w ekspresji powyższych genów w limfocytach noworodków po zamartwicy w zależności od tego, czy stosowano u nich leczenie hipotermią, czy też nie.

W niniejszej pracy analizowano ekspresję genów *prekursora białka amyloidu*,  *$\beta$ -sekretazy*, oraz *preseniliny 1* i *2* metodą Real Time RT-PCR w limfocytach noworodków w okresie 15–21 dni po zamartwicy okołoporodowej, leczonych z zastosowaniem hipotermii, lub nie. Względne oznaczenie ilościowe powyższych genów związanych z chorobą Alzheimera zostało najpierw przeprowadzone przez porównanie limfocytów obwodowych noworodków z grupy kontrolnej (bez asfiksji) z limfocytami noworodków z asfiksją bez leczenia HT lub z asfiksją i leczeniem HT.

Wyniki:



Ryc. 3. Średnie poziomy ekspresji genów *APP*,  $\beta$ -sekretazy (*BACE1*), *preseniliny 1* (*PSEN1*) i *preseniliny 2* (*PSEN2*) w limfocytach krwi obwodowej po niedotlenieniu okołoporodowym bez leczenia hipotermią (A) i niedotlenieniu okołoporodowym leczonym hipotermią (A+H) w wieku  $\geq 15$  dni. Różnice pomiędzy grupami z hipotermią i bez hipotermii były statystycznie istotne (Mann-Whitney test).

U noworodków z asfiksją okołoporodową limfocyty obwodowe wykazywały zmniejszoną ekspresję genów *prekursora białka amyloidu* i  $\beta$ -sekretazy, natomiast wzrosła ekspresja genów *preseniliny 1* i *2*, podobnie jak w naszym badaniu wcześniejszym. Ekspresja badanych genów u noworodków leczonych hipotermią wykazywała identyczny schemat zmian, jak u tych bez HT. Sugeruje to, że ekspresja genów zaangażowanych w metabolizm prekursora białka amyloidu w limfocytach może być biomarkerem postępujących procesów patologicznych w mózgu po asfiksji, na które hipotermia nie ma wpływu. To pierwsze na świecie dane badające rolę hipotermii w zmianach genów związanych neurodegeneracją w limfocytach noworodków po asfiksji.

#### Publikacja 4.

**Agata Tarkowska, Wanda Furmaga-Jabłońska, Perinatal programming - new insights into the origins of neurodegenerative disorders.** *Curr. Pediatr. Res.*, 2020 vol. 24 nr 4 s. 225-229. (IF 0, MNiSW 20 punktów)

Praca poglądowa na temat możliwych mechanizmów łączących epizod niedotlenienia okołoporodowego z rozwojem chorób neurodegeneracyjnych w wieku dorosłym stanowi podsumowanie danych z dostępnego piśmiennictwa światowego oraz wiedzy własnej. Celem tej pracy było wykazanie, że mechanizm programowania genetycznego płodu i noworodka może wiązać asfiksję okołoporodową z rozwojem AD w późniejszym okresie życia.

Przedstawiona została oryginalna synteza dotychczasowego dorobku światowego w kwestii hipotez dotyczących przyczyn i mechanizmów prowadzących do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem tzw. hipotezy niedotlenieniowej. Przedstawiono mechanizmy programowania perinatalnego oraz ciąg rozumowania oparty na danych z dostępnego piśmiennictwa, prowadzący do odkrycia możliwych powiązań pomiędzy epizodem niedotlenienia w okresie perinatalnym a rozwojem zmian neurodegeneracyjnych w późniejszym wieku.

W początkowej części pracy omówiona jest problematyka chorób neurodegeneracyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Alzheimera, z punktu widzenia epidemiologii i przebiegu klinicznego. Kolejna część omawia najważniejsze teorie dotyczące możliwych mechanizmów i przyczyn tej choroby. W kolejności chronologicznej syntetycznie przedstawiam kolejne teorie, ich mocne i słabe strony oraz wzajemne powiązania. Najszerzej omówiona jest najnowsza teoria, która łączy epizod niedotlenienia mózgu z rozwojem choroby neurodegeneracyjnej w późniejszym okresie życia. Jednocześnie wyjaśniam, że odstęp czasowy między tymi zdarzeniami może być bardzo różny, w tym również wieloletni, co powoduje, że w kręgu zainteresowania znajdują się również zdarzenia z okresu okołoporodowego. W kolejnym akapicie wspominam o znanym mechanizmie programowania perinatalnego: udowodniono, że niekorzystne zdarzenia z najwcześniejszych okresów życia prowadzą do odległych zmian w metabolizmie na drodze trwałych zaburzeń ekspresji genów. Kolejna część artykułu poświęcona jest problematyce niedotlenienia okołoporodowego i encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej. Następnie omówiłam najważniejsze badania eksperymentalne z literatury światowej, które wydają się potwierdzać związek między niedotlenieniem okołoporodowym i neurodegeneracją o typie alzheimerowskim.

Podsumowując, mechanizm, w którym epizody wczesnego etapu życia przyczyniają się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych w wieku dorosłym, staje się nowym fascynującym przedmiotem badań. Powyższe założenia wskazują, że profilaktyka chorób neurodegeneracyjnych powinna koncentrować się już na najwcześniejszych okresach życia człowieka, tworząc nowe wyzwanie dla położników i neonatologów: zapobieganie chorobom neurodegeneracyjnym u dorosłych.

### ***Podsumowanie wyników osiągnięcia naukowego***

1. Epizod niedotlenienia okołoporodowego prowadzi do zmian w ekspresji genów kodujących białka związane z rozwojem chorób neurodegeneracyjnych.
2. U noworodków urodzonych z cechami ciężkiej lub umiarkowanej zamartwicy urodzeniowej stwierdzono obniżenie ekspresji genów *prekursora białka amyloidu* i *β-sekretazy* utrzymujące się powyżej drugiego tygodnia życia.
3. U noworodków urodzonych z cechami ciężkiej lub umiarkowanej zamartwicy urodzeniowej stwierdzono zmniejszenie ekspresji genów *preseniliny 1* i *preseniliny 2* jedynie w pierwszych 2 tygodniach życia. Z kolei powyżej 15 doby życia noworodki te prezentowały gwałtowny wzrost aktywności genów *preseniliny 1* i *2*, skutkujący istotną nadekspresją w stosunku do grupy kontrolnej.
4. Niezależnie od tego, czy u noworodków po niedotlenieniu stosowano leczenie hipotermią, czy też nie – schemat zaburzeń ekspresji wymienionych genów wygląda identycznie. Hipotermia terapeutyczna nie wpływa na zmiany ekspresji genów „neurodegeneracyjnych” w limfocytach krwi obwodowej u noworodków urodzonych z cechami zamartwicy.
5. Biorąc pod uwagę przechodzenie limfocytów po zamartwicy okołoporodowej do mózgu, nasze obserwacje wskazywały na możliwą rolę limfocytów w postępujących procesach neurodegeneracyjnych, pomimo leczenia noworodków z zamartwicą okołoporodową z hipotermią. Odkrycia te mogą prowadzić do przyszłych zaawansowanych badań w celu zrozumienia dokładnej roli odpowiedzi limfocytów w późnym stadium po zamartwicy okołoporodowej.
6. U pacjentów urodzonych w zamartwicy okołoporodowej krew obwodowa może być wykorzystana do badań nad przebiegiem i czasem wystąpienia epizodu niedotlenienia u noworodków.
7. Pomimo niepodważalnej wartości terapeutycznej kontrolowanej hipotermii u noworodków po zamartwicy, efekty tej metody wciąż pozostają niewystarczające. Konieczne jest poszukiwanie uzupełniających środków leczniczych, być może skupiając się na właśnie na zapobieganiu trwałym zmianom w ekspresji genów,

Badania ujęte w cyklu prac obejmują wyjątkową grupę badaną – noworodki. Należy zwrócić uwagę na trudność w prowadzeniu badań na tej bardzo wrażliwej populacji. Pozyskiwanie próbek krwi w odpowiednich punktach czasowych od ciężko chorych noworodków jest trudne,

podobnie jak zebranie materiału kontrolnego od noworodków zdrowych. Zwiększa to wartość prezentowanych opracowań.

Wydaje się, że są to pierwsze światowe dane dotyczące zachowania genów *preseniliny 1 i 2* w limfocytach noworodków po zamartwicy okołoporodowej. Są to również pierwsze na świecie dane pokazujące wpływ hipotermii na zmiany ekspresji genów związanych z chorobą Alzheimera w limfocytach obwodowych noworodków po asfiksji.

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

### **5.1. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo– badawczych.**

Jestem autorką i współautorką 35 oryginalnych prac, w tym 19 opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (załączniki nr 4 i nr 5).

Moje zainteresowania naukowo-badawcze poza przedstawionymi w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego dotyczą różnych zagadnień z zakresu patologii noworodków i niemowląt. Do najistotniejszych należą:

- 1) choroby układu krążenia u noworodków i niemowląt
- 2) zagadnienia z zakresu zaburzeń wewnątrzwydzielniczych i metabolicznych, przede wszystkim zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zwłaszcza hipoglikemia oraz choroby nadnerczy u noworodków
- 3) kliniczne aspekty zespołów dysmorficznych
- 4) wybrane zagadnienia z zakresu gastrologii dziecięcej
- 5) kazuistyka kliniczna
- 6) zagadnienia związane z niedotlenieniem okołoporodowym, nie ujęte w cyklu publikacji stanowiącym osiągnięcie naukowe

### ***Choroby układu krążenia u noworodków i niemowląt.***

Przez pierwsze lata swojej pracy zawodowej zatrudniona byłam w Oddziale Kardiologii Dziecięcej, więc moje zainteresowania naukowe w sposób naturalny skierowały się właśnie w kierunku patologii układu krążenia u dzieci. Była to też w pewnym sensie kontynuacja



zainteresowań z okresu studiów – byłam aktywnym członkiem studenckiego koła naukowego przy Klinice Kardiologii.

Pierwsze tygodnie życia są okresem, w którym mogą ujawnić się wrodzone wady rozwojowe oraz inne stany, z których każdy może być zagrożeniem dla życia noworodka, stąd jest to czas, w którym stwierdzamy stosunkowo dużą umieralność. Zgony noworodków stanowią w chwili obecnej ponad 70% zgonów niemowląt. Wady serca należą do najczęściej występujących anomalii stanowiących zagrożenie życia. Bezpośrednio po urodzeniu objawy nawet ciężkiej wady serca mogą być bardzo skąpe, co powoduje opóźnienie rozpoznania i może prowadzić do zgonu noworodka. Kardiologia okresu noworodkowego jest dziedziną wiedzy rozwijającą się obecnie bardzo dynamicznie. Związane jest to ze znacznym wzrostem występowania chorób serca w tym okresie życia. Kwestią sporną pozostaje, czy częstsze rozpoznawanie chorób serca u noworodków wynika z większej częstości ich występowania, czy też z ogromnego postępu dotyczącego technik i możliwości diagnostycznych. Niemniej, choroby serca stanowią obecnie znaczącą przyczynę chorobowości oraz śmiertelności noworodków i niemowląt, a stosowane metody diagnostyczne mimo swojego zaawansowania nadal bywają nie wystarczające lub część z nich, z powodu swojej inwazyjnej natury albo ogromnych wymagań technicznych, w wielu przypadkach nie może być zastosowana, np. biopsja mięśnia sercowego, cewnikowanie serca, tomografia komputerowa serca i naczyń. Wraz z postęпом diagnostyki, doskonalone są również metody lecznicze, zarówno operacyjne jak i zachowawcze dając wielu dzieciom szansę na normalne życie, niemożliwą jeszcze kilka lat temu. Ogromny postęp wiedzy medycznej dokonuje się ostatnich latach w zakresie kardiologii wieku dorosłego. Niestety, wyników badań naukowych uzyskanych na pacjentach dorosłych nie można bezpośrednio przenieść na populację wieku rozwojowego. Zwłaszcza noworodki, pozostające w okresie adaptacyjnym do życia postnatalnego są grupą o odrębnej i specyficznej fizjologii, wobec czego każda patologia układu krążenia grozi zaburzeniami adaptacji i stanowi bezpośrednie zagrożenie życia dziecka. Idąc tym tropem postanowiłam sprawdzić, czy biomarkery stosowane rutynowo w diagnostyce chorób krążenia u dorosłych mogą być zastosowane u najmłodszych pacjentów.

#### 1) Ocena roli diagnostycznej troponin sercowych (cTn) u noworodków z zaburzeniami rytmu i wadami wrodzonymi serca.

Troponiny sercowe są markerami o niepodważalnej wartości w postępowaniu diagnostycznym w zakresie układu krążenia u dorosłych, jednak ich rola w diagnostyce noworodków nie była w pełni wyjaśniona. Troponiny sercowe są białkowymi składnikami kompleksu troponina-tropomiozyna w komórkach mięśnia sercowego. W warunkach fizjologicznych cTn nie

występują w przestrzeni pozakomórkowej, tak więc ich pojawienie się w surowicy stanowi czuły i specyficzny wskaźnik uszkodzenia miokardium. Troponiny pojawiają się we krwi 2 do 6 godzin po zadziałaniu czynnika uszkadzającego komórki mięśnia sercowego, osiągają szczyt po 12 godzinach i pozostają obecne przez ok. 7 dni. Znaczenie obu troponin sercowych (cTnT i cTnI) w diagnostyce uszkodzenia miokardium jest klinicznie porównywalne. Troponiny te różnią się rozkładem wewnątrzkomórkowym, okresem półtrwania i masą cząsteczkową. Różnią się również pod względem standaryzacji i dostępności komercyjnych zestawów do ich oznaczania. Jednak bezwzględna wartość diagnostyczna obu troponin pozostaje taka sama. Celem omawianego tutaj cyklu prac ocena przydatności diagnostycznej oznaczania cTn w korelacji z innymi wykładnikami niewydolności krążenia i uszkodzenia mięśnia sercowego u noworodków z różnymi patologiami układu krążenia.

W pierwszej fazie skupiłam się na troponinie I (cTnI). Prowadziłam badanie, w którym oznaczałam stężenie cTnI u noworodków z zaburzeniami rytmu i wadami serca. Badaniem objęto 49 noworodków, w tym 41 z wrodzonymi wadami serca i 26 z ZRS (u części pacjentów stwierdzano obie patologie). Pacjentów z wrodzonymi wadami serca podzielono na grupy: WP – z wadami przeciekowymi (n = 29), WZ – ze złożonymi wadami serca (n = 12), oraz grupy: HP – z cechami nadciśnienia płucnego (n = 9); grupa NHP – bez HP (n = 32). Wśród noworodków z ZRS wyodrębniono grupy: ZMS – z ZRS w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego (n = 16) i NZR – z ZRS pochodzenia niezapalnego (n = 10) oraz: IH – pacjenci z ciężkimi ZRS (n = 11), grupa NH – z łagodnymi ZRS (n = 15). Stężenie TnI oznaczano metodą immunoenzymatyczną. Stwierdzono istotne różnice w stężeniu TnI pomiędzy grupą ZMS (0,11  $\mu$  g/l), a grupą NZR (0,03  $\mu$  g/l), (p = 0,02). Stężenie TnI w grupie HP (0,18  $\mu$  g/l) było wyższe w porównaniu z grupą NHP (0,09  $\mu$  g/l), (p = 0,07). Nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od rodzaju wady serca i od skutków hemodynamicznych. Najważniejsze wnioski: u noworodków rodzaj wady serca nie wpływa na stężenie cTnI. Sercowa troponina I wydaje się markerem przydatnym w różnicowaniu ZRS w przebiegu ZMS i ZRS o innej etiologii u noworodków.

W kolejnych badaniach oznaczałam cTnT u noworodków z podobnymi patologiami. Na prowadzenie tych badań otrzymaliśmy finansowanie w postaci grantu KBN (Projekt badawczy NN 407 3248 33). Praca dotycząca zachowania cTnT u noworodków z ZRS obejmowała 45 pacjentów, w tym 17 chorych i 28 zdrowych (grupa kontrolna). Stwierdziliśmy, że stężenia cTnT u noworodków z ZRS są istotnie wyższe niż u zdrowych. Stężenia cTnT nie korelowały z klinicznymi objawami niewydolności krążenia ani z typem arytmii.

Kolejne badanie z tego cyklu dotyczyło zachowania cTnT u noworodków z wadami wrodzonymi serca (WWS). Badaniem zostało objętych 148 noworodków do 46 tygodnia wieku postmenstrualnego, w tym 101 noworodków donoszonych i 47 wcześniaków. Pacjentów podzielono na grupy: grupa I: 67 pacjentów z WWS, grupa II (kontrolna) – 59 zdrowych noworodków. Noworodki z WWS zostały podzielone na następujące grupy: grupa Ia - z wadami przeciekowymi i grupa Ib - ze złożonymi wadami serca. Pacjentów z grupy I podzielono również w zależności od istotności hemodynamicznej wady określanej na podstawie parametrów ECHO. Wyodrębniono grupy: II – z wadą istotną hemodynamicznie oraz grupę In – bez istotności hemodynamicznej. Na podstawie uzyskanych wyników, stwierdziliśmy, że: stężenia cTnT u noworodków z wadami wrodzonymi serca są istotnie wyższe niż u noworodków zdrowych, ale nie korelują z klinicznymi ani echokardiograficznymi wykładnikami niewydolności krążenia. Stężenia cTnT u noworodków z WWS nie zależą też od rodzaju wady.

Na koniec cyklu podjęłam próbę wyznaczenia fizjologicznych zakresów stężenia cTnT w surowicy noworodków, w związku z tym, że dotychczas normy w tej grupie wiekowej nie zostały określone. Badaniem objęliśmy 59 noworodków w wieku do 46 tygodnie wieku postkonceptyjnego (ze względu na to, że badanie obejmowało zarówno dzieci donoszone, jak i wcześniaki). Na podstawie wykonanych oznaczeń stwierdziliśmy, że fizjologiczne stężenia cTnT zmieniają się wraz z wiekiem, ale zależą właśnie od wieku „od poczęcia”, a nie „od urodzenia” – co może tłumaczyć problemy z wyznaczeniem norm referencyjnych przez inne grupy badawcze. We wszystkich pracach omawianego cyklu byłam pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. Review of the diagnostic role of cardiac troponins in pediatrics. (Przegląd diagnostycznych zastosowań troponin sercowych w pediatrii.). Ann. UMCS Sect. D 2006 vol. 61 nr 2 s. 1049-1052

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga- Jabłońska. Stężenie troponiny I (TnI) w surowicy noworodków z zaburzeniami rytmu i wadami serca. (Troponin I (TnI) serum concentration in newborns with arrhythmias and heart defects.). *Pediatr. Pol.* 2010 t. 85 nr 6 s. 549-554.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. The evaluation of diagnostic role of cardiac troponin T (cTnT) in newborns with heart defects. *Sci. World J.* [online] 2012 vol. 2012 ID 682538, s. 1-6. DOI: 10.1100/2012/682538

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. The evaluation of diagnostic role of Troponin T in newborns with heart arrhythmia. *Exp. Clin. Cardiol.* 2014 vol. 20 nr 8 s. 2679-2684.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. The evaluation of cardiac troponin T in newborns. *Biomed. Hub* [online] 2017 vol. 2 nr 3, s. 1-7. DOI: 10.1159/000481086

## 2) Ocena roli diagnostycznej NT-proBNP u noworodków wadami wrodzonymi serca.

Kolejnym wskaźnikiem biochemicznym o niepodważalnej wartości w diagnostyce chorób krążenia u dorosłych jest mózgowy czynnik natriuretyczny (BNP) i jego N-terminalny prohormon (NT-proBNP). Powyższe biomarkery mogą okazać się bardzo przydatne również u noworodków. BNP jest neurohormonem pochodzenia sercowego, syntetyzowanym przez mięśniówkę komór w odpowiedzi na przeciążenie objętościowe i/lub ciśnieniowe. U dorosłych stężenia BNP i NT-proBNP zależą od przeciążenia komór i rosną wraz ze stopniem dysfunkcji lewej komory. Jednocześnie podwyższone stężenie NT-proBNP może świadczyć o przedklinicznym stadium niewydolności krążenia. Stężenie NT-proBNP w surowicy jest ściśle związane z frakcją wyrzutową lewej komory i frakcją skracania, dzięki czemu umożliwia wykrywanie ich spadków z dużą czułością i swoistością diagnostyczną. Celem naszych badań była ocena użyteczności diagnostycznej pomiarów NT-proBNP w korelacji z innymi wykładnikami niewydolności krążenia u noworodków z wadami wrodzonymi serca. W badaniu tym wzięło udział 126 noworodków. Pacjentów podzielono na 2 główne grupy: grupa I obejmowała niemowlęta z wrodzonymi wadami serca, a grupa II (kontrolna) obejmowała noworodki zdrowe. Noworodki z WWS podzielono dalej na 2 podgrupy: grupę Ia z prostymi przeciekami i grupę Ib z złożonymi wadami serca. Pacjentów z grupy I podzielono dalej ze względu na znaczenie hemodynamiczne WWS. Wyniki: stężenia NT-proBNP były istotnie wyższe u noworodków z WWS w porównaniu ze zdrowymi. Noworodki ze złożonymi wadami serca miały wyższe stężenia NT-proBNP niż noworodki z prostą wadą przeciekową. Stężenia NT-proBNP u noworodków z WWS korelowały z parametrami echokardiograficznymi istotności hemodynamicznej oraz z frakcją wyrzutową lewej komory. Dodatkowo stężenie NT-proBNP korelowało z objawami klinicznymi niewydolności serca (klasyfikacja Rossa i skala Reithmanna.) Powyższe badania były również częścią projektu finansowanego z grantu KBN (NN 407 3248 33). Byłam ich głównym pomysłodawcą i realizatorem.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga- Jabłońska. Comparison of the diagnostic role of BNP and N-terminal proBNP in adults and pediatric patients. (Porównanie diagnostycznych zastosowań BNP i Nt-proBNP u dorosłych i dzieci.). Ann. UMCS Sect. D 2006 vol. 61 nr 2 s. 1053-1056.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. Is N-terminal pro-brain type natriuretic peptide a useful marker in newborns with heart defects? Adv Clin Exp Med. 2021;30(9):905-912. doi:10.17219/acem/131746

## 3) inne prace z zakresu kardiologii dziecięcej

Moje zainteresowania z zakresu kardiologii dziecięcej zaowocowały również współautorstwem w pracy dotyczącej oceny subpopulacji limfocytów krwi obwodowej u dzieci z zaburzeniami

rytmu serca i zapaleniem mięśnia sercowego. Byłam też współautorem opisu ciekawego przypadku klinicznego współwystępowania niescalonego mięśnia sercowego i mostków miokardialnych u 16-letniego chłopca.

Dodatkowo jestem współautorem rozdziału w książce p.t. „Moje dziecko ma wadę serca,” pod redakcją pana profesora Edwarda Malca. Pan Profesor jest niekwestionowanym autorytetem w Polsce i na świecie w zakresie kardiologii dziecięcej. Współautorstwo w tej książce uważam za zaszczyt. Jestem wymieniona jako drugi autor rozdziału, ale faktycznie odpowiadałam za całość koncepcji i jej realizację.

Wanda Furmaga-Jabłońska, Barbara Połecka, Ewa Stążka-Gregosiewicz, Renata Jawniak, Elżbieta Sadurska, **Agata Tarkowska**, Agnieszka Bojarska-Junak, Jacek Roliński. Peripheral blood lymphocyte subsets in diagnosis of myocarditis in children with cardiac arrhythmias. Pol. J. Environ. Stud. 2005 vol. 14 suppl. 2 p. 2 s. 524-527.

Renata Jawniak, Janusz Kudlicki, **Agata Tarkowska**, Barbara Połecka, Ewa Gregosiewicz, Elżbieta Czekajska-Chehab, Wanda Furmaga-Jabłońska. Coincidence of non-compaction of ventricular myocardium and myocardial bridges in 16 years old boy - case report. Pol. J. Environ. Stud. 2006 vol. 15 nr 5B p. 2 s. 669- 671.

Wanda Furmaga-Jabłońska, **Agata Tarkowska**. Opieka pediatryczna nad dzieckiem z wadą serca. W: Moje dziecko ma wadę serca. Red. Edward Malec, Katarzyna Januszewska, Małgorzata Pawłowska Warszawa; Lublin [2014], Fundacja "Mam serce"; Cor Infantis, s. 441-465.

***Zagadnienia z zakresu zaburzeń wewnątrzwydzielniczych i metabolicznych, przede wszystkim zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zwłaszcza hipoglikemia oraz choroby nadnerczy u noworodków***

1) Zaburzenia gospodarki węglowodanowej ze szczególnym uwzględnieniem hipoglikemii.

Zainteresowanie gospodarką węglowodanową u noworodków wynikało u mnie z praktyki klinicznej. W czasie swojej pracy w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt miałam okazję być lekarzem prowadzącym wielu pacjentów z różnorodnymi zaburzeniami w tym zakresie. Różnorodne i skomplikowane przebiegi kliniczne zaburzeń węglowodanowych u noworodków powodowały konieczność dogłębnego przeanalizowania dostępnej światowej literatury na ten temat. Przypadki najciekawszych pacjentów zaprezentowałam na kilku konferencjach naukowych (wykaz prezentacji ustnych podany jest poniżej, w dalszej części autoreferatu). Dodatkowo jako współautor, wzięłam udział w napisaniu rozdziału monografii:

Grażyna Polkowska, Małgorzata Joniec, Elżbieta Szponar, **Agata Tarkowska**, Klaudia Lewicka, Artur Kościeszka, Beata Kulik- Rechberger, Wanda Furmaga-Jabłońska.

Hipoglikemia u noworodków - w oparciu o studium przypadków. W: Problemy współczesnej higieny. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2016, Norbertinum, s. 288-295.

Biorąc pod uwagę moje doświadczenie kliniczne w tym zakresie, zostałam poproszona o napisanie dwóch prac poglądowych dotyczących zaburzeń gospodarki węglowodanowej u noworodków jedna dotyczy problematyki hipoglikemii, druga – hiperglikemii, opublikowanych w czasopiśmie „Standardy Medyczne Pediatria.” W przypadku obu prac byłam głównym autorem.

Wanda Furmaga-Jabłońska, **Agata Tarkowska**. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u noworodków. Hipoglikemia u noworodków. (Carbohydrate metabolism disorders in newborns. Hypoglycemia in newborns.). Stand. Med. Pediatria 2020 t. 17 nr 1 s. 32-39.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga- Jabłońska. Hiperglikemia u noworodków. (Hyperglycemia in newborns.). Stand. Med. Pediatria 2020 t. 17 nr 4 s. 428-434.

Najnowsza praca z zakresu hipoglikemii noworodków, której jestem współautorem, to praca przeglądowa zilustrowana opisem przypadku noworodka z wrodzoną hipoglikemią hiperinsulinemiczną. Byłam lekarzem prowadzącym tego noworodka, brałam aktywny udział w procesie diagnostycznym i terapeutycznym

Krawczyk, S., Urbanska, K., Biel, N., Bielak, M. J., **Tarkowska, A.**, Piekarski, R., Prokurat, A. I., Pacholska, M., & Ben-Skowronek, I. Congenital Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia -A Review and Case Presentation. J Clin Med. 2022;11(20):6020. doi.org/10.3390/jcm11206020

### ***Kliniczne aspekty zespołów dysmorficznych***

Dysmorfologia to dyscyplina medyczna zajmująca się badaniami zaburzeń rozwoju ze szczególnym uwzględnieniem wad wrodzonych oraz zmian w budowie ciała. Cecha dysmorficzna jest odmienną cechą fizyczną, różniącą się od typowej budowy obserwowanego regionu anatomicznego u innych osób w tym samym wieku w określonej populacji. Zespół dysmorficzny to unikalny, patogenetycznie ze sobą powiązany zestaw objawów dotyczących odrębności w budowie i wyglądzie ciała, często z towarzyszącym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, somatycznego oraz wadami różnych narządów. Zespoły dysmorficzne należą do chorób rzadkich, których częstość występowania nie jest większa niż 1:2000 urodzeń; jednak zdecydowana większość z nich występuje z częstością poniżej 1:10000 urodzeń. Każdy lekarz, który styka się z pacjentem z wadami wrodzonymi, w momencie pierwszego kontaktu staje się dysmorfologiem. Dotyczy to w dużej mierze neonatologów i pediatrów, gdyż wiele cech dysmorficznych ujawnia się już w momencie urodzenia. W ciągu ostatnich 3-4 dekad

dokonał się ogromny postęp w zakresie opieki perinatologicznej, między innymi w zakresie diagnostyki i postępowania w przypadku pacjentów z zespołami genetycznymi. Pomimo to, noworodek cierpiący na wiele istotnych zaburzeń nadal stanowi istotny problem dla zespołu neonatologicznego sprawującego nad nim opiekę. Postawienie prawidłowej diagnozy w przypadku obecności zespołu dysmorficznego ma kluczowe znaczenie zarówno dla pacjenta, jak i dla jego rodziny. Umożliwia sprecyzowanie rokowania, co do dalszego rozwoju dziecka. Równocześnie daje podstawy do przewidzenia typowych powikłań i podjęcia działań mających na celu zminimalizowanie ich skutków. Duża część zespołów dysmorficznych ma podłoże genetyczne, dzięki temu możliwe jest odpowiednie poradnictwo genetyczne w przypadku rodziny pacjenta dotkniętego schorzeniem z tej grupy. Schorzenia objawiające się jako zespoły dysmorficzne należą do chorób rzadkich, większość z nich występuje skrajnie rzadko i są definiowane jako „choroby sieroce”. Z tego powodu praktycznie niemożliwe jest prowadzenie badań na tej grupie pacjentów w sposób standardowy, konieczne jest opieranie się na opisach pojedynczych przypadków lub serii przypadków. W swojej praktyce klinicznej opiekowałam się wieloma pacjentami z cechami takich zespołów, brałam udział w procesie diagnostycznym. Najciekawsze doświadczenia zostały przedstawione w poniższych publikacjach.

Grażyna Polkowska, Judyta Jabłońska-Brzozowska, Elżbieta Wójcik-Skierucha, Elżbieta Szponar, Maria Rymgayło-Kątska, Barbara Wilczyńska, Maria Zatorska-Karpuś, **Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. Clinical and psychosocial aspect of Edwards' Syndrome based on the cases reports of newborns hospitalised in Department of Neonate and Infant Pathology of Medical University in Lublin. W: Casuistics of developmental age. Ed. Janusz Kocki Lublin 2010, Wydawnictwo Polihymnia, s. 241-251.

Katarzyna Czyż, Grażyna Polkowska, **Agata Tarkowska**, Judyta Jabłońska-Brzozowska, Wanda Furmaga-Jabłońska. Fetal alcohol spectrum disorders in infant - a case report. W: Selected problems of diagnosis, treatment and prophylaxis of a disabled child. Ed. Anna Bogucka-Kocka, Marcin Feldo, Janusz Kocki Lublin 2011, Polihymnia, s. 259-267.

Grażyna Polkowska, Maria Kątska, Barbara Wilczyńska, **Agata Tarkowska**, Elżbieta Szponar, Artur Kościeszka, Katarzyna Czyż, Judyta Brzozowska, Wanda Furmaga-Jabłońska, Beata Polkowska, Karolina Kątska. Zespół Prader-Williego - charakterystyka kliniczna na przykładzie dwóch noworodków hospitalizowanych w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt UM w Lublinie. W: Higiena i środowisko a zdrowie człowieka. T. 1. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2014, Norbertinum, s. 410-420

**Agata Tarkowska**, Ewa Kuźma, Grażyna Polkowska, Elżbieta Szponar, Artur Kościeszka, Wanda Furmaga-Jabłońska. Kliniczne aspekty dysmorfologii w praktyce neonatologicznej. (Clinical aspects of dysmorphology in neonatal practice.). W: Higiena, zdrowie w XXI wieku. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2015, Norbertinum, s. 168-183.

Grażyna Polkowska, Kamila Poterek, Elżbieta Szponar, Cezary Dubaj, **Agata Tarkowska**, Artur Kościeszka, Klaudia Lewicka, Ewa Kuźma, Wanda Furmaga-Jabłońska. Zespół Treachera

Collins'a - charakterystyka kliniczna na przykładzie trzech noworodków hospitalizowanych w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt USD w Lublinie. (Treacher Collin's syndrome - clinical characteristic based on a study of three neonates hospitalized in the Department of Neonate and Infant Pathology USD in Lublin.). W: Środowisko a zdrowie. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2017, Norbertinum Wydawnictwo - Drukarnia - Księgarnia spółka z o.o, s. 403-412.

Julia Bargieł, Justyna Cabaj, **Agata Tarkowska**. A new mutation for Cantu's syndrome. J. Educ. Health Sport [online] 2022 vol. 12 nr 6 s. 177-183, DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.06.018

### ***Kazuistyka kliniczna***

Doświadczenie zawodowe nabyte w trakcie pracy w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt UM w Lublinie podstawą do opisanego ciekawych przypadków klinicznych, a następnie zaprezentowania ich w postaci wymienionych niżej publikacji.

Opisane przypadki kliniczne dotyczyły dzieci, w których diagnostykę i leczenie byłam zaangażowana osobiście.

Anna Kudlicka, Grażyna Polkowska, Maria Rymgayło-Kątska, **Agata Tarkowska**, Beata Wysokińska, Paweł Wiczorek, Wanda Furmaga-Jabłońska. The newborn with portal vein thrombosis. W: Pediatric Gastroenterology 2004. Reports from the 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Paris, July 3-7, 2004 s. 477-481.

Wanda Furmaga-Jabłońska, **Agata Tarkowska**, Anna Kudlicka, Elżbieta Kasprzak. A newborn with Omenn syndrome - case report. Pol. J. Environ. Stud. 2005 vol. 14 suppl. 2 p. 2 s. 528-530.

Anna Kudlicka, Grażyna Polkowska, Maria Rymgayło-Kątska, **Agata Tarkowska**, Mirosław Sadowski, Elżbieta Szponar, Renata Jawniak, Wanda Furmaga-Jabłońska. Genetic defect of anticoagulant system and portal vein thrombosis case report. J. Pediatr. Neonatol. 2005 vol. 2 nr 1 s. CR1-CR3

Maria Rymgayło-Kątska, Aleksandra Billewicz-Kraczkowska, Elżbieta Wójcik-Skierucha, Barbara Wilczyńska, Grażyna Polkowska, **Agata Tarkowska**, Beata Kulik-Rechberger, Paweł Wiczorek, Wanda Furmaga-Jabłońska. Brain tumours in infants and small children - diverse clinical picture. W: Casuistics of developmental age. Ed. Janusz Kocki Lublin 2010, Wydawnictwo Polihymnia, s. 263-274.

Ewa Kuźma, Katarzyna Czyż, **Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. Ropne zapalenie ślinianki przyusznej u noworodków - opis dwóch przypadków. W: Higiena i środowisko a zdrowie człowieka. T. 1. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2014, Norbertinum, s. 262-269, bibliogr. sum, 978-83-7222-534-4.

Artur Kościeszka, Grażyna Polkowska, Elżbieta Szponar, **Agata Tarkowska**, Beata Kulik-Rechberger, Wanda Furmaga-Jabłońska. Zakażenie wirusem cytomegalii u 3-miesięcznego niemowlęcia urodzonego przedwcześnie, manifestujące się zapaleniem płuc i jelit. W: Higiena, zdrowie w XXI wieku. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2015, Norbertinum, s. 87-94



**Agata Tarkowska**, Grażyna Polkowska, Elżbieta Szponar, Klaudia Lewicka, Małgorzata Joniec, Artur Kościeszka, Beata Kulik-Rechberger, Wanda Furmaga-Jabłońska. Wrodzona niedoczynność tarczycy na przykładzie niemowlęcia hospitalizowanego w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt USD w Lublinie. W: Problemy współczesnej higieny. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2016, Norbertinum, s. 423-430.

Ali J. Alghamdi, Ali Alabbas, Monika Tadla, Kathryn Agyemfra-Kumi, **Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. Is congenital toxoplasmosis still an important clinical problem? J. Pre-Clin. Clin. Res. 2017 vol. 11 nr 2 s. 167-170. DOI: 10.26444/jpccr/81167

Karolina Widłak, Agnieszka Wójtowicz, Robert Ściślak, Justyna Drankowska, Michał Kos, Aleksandra Szuster, **Agata Tarkowska**, Elżbieta Szponar, Wanda Furmaga-Jabłońska. Ischemic stroke as a rare cause of seizures in a newborn - case report. J. Educ. Health Sport 2019 vol. 9 nr 7 s. 76- 84. DOI: 10.5281/zenodo.3265753

### ***Zagadnienia związane z niedotlenieniem okołoporodowym, nie ujęte w cyklu publikacji stanowiącym osiągnięcie naukowe***

Okres płodowy i okołoporodowy to krytyczne momenty dla rozwoju centralnego układu nerwowego, gdy układ nerwowy jest szczególnie wrażliwy na działanie czynników uszkadzających. Zaburzenia rozwojowe powstałe w tym okresie mogą pozostawić piętno w postaci poważnych zaburzeń rozwoju psychoruchowego i poznawczego. Jednym z istotnych zagrożeń w tym okresie życia jest niedotlenienie okołoporodowe, którego konsekwencją może być wystąpienie mózgowego porażenia dziecięcego, zaburzeń rozwoju intelektualnego, uszkodzenie narządów zmysłów i inne. Kluczowym momentem w leczeniu noworodków po zamartwicy był rok 2010, wówczas to wprowadzono leczenie hipotermią terapeutyczną. Protekcyjne działanie hipotermii związane jest z hamowaniem działania proteaz, utraty mitochondrialnego potencjału błonowego, działania wolnych rodników, peroksydacji lipidów i reakcji zapalnej. Hipotermia działa neuroprotekcyjnie ponieważ chroni energetyczny metabolizm mózgu. Wadą tej metody jest stosunkowo krótkie tzw. "okno terapeutyczne", czyli czas jaki może upłynąć od momentu urodzenia noworodka z cechami niedotlenienia do rozpoczęcia procedury chłodzenia -okres ten nie może być dłuższy niż 6 godzin. Od 2010 roku wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji oraz Polskiej Rady Resuscytacji zalecają, aby u noworodków urodzonych o czasie lub prawie o czasie, rozwijających umiarkowaną lub ciężką postać encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej, o ile to możliwe, zastosować terapeutyczną hipotermię. Celem naszej pracy było porównanie stanu neurologicznego noworodków po przebytych niedotlenieniu okołoporodowym w zależności od tego, czy stosowane było leczenie hipotermią, czy też nie. Badaniem retrospektywnym objęto 24 noworodki po przebytych ciężkim niedotlenieniu okołoporodowym, w tym 12 pacjentów

leczonych hipotermią i 12 pacjentów, u których nie stosowano powyższej procedury. Pacjenci leczeni hipotermią były to dzieci urodzone w 2012 roku, natomiast do grupy dzieci nieleczonych metodą umiarkowanego chłodzenia włączono noworodki urodzone w latach 2008-2009, przed wprowadzeniem powyższego postępowania terapeutycznego. Do badania zostali włączeni jedynie ci pacjenci, którzy przeżyli pierwszy krytyczny okres i zostali przeniesieni z Oddziału Intensywnej Terapii do Oddziału Patologii Noworodków. Głównymi punktami końcowymi były: stan neurologiczny pacjentów w momencie wypisu ze szpitala określony na podstawie napięcia mięśniowego, umiejętności ssania i połykania i obecności pozostałych fizjologicznych odruchów noworodkowych oraz wyniki badań obrazowych mózgu wykonywanych po drugim tygodniu życia, ze szczególnym uwzględnieniem cech leukomalacji oraz krwawienia śródczaszkowego. Dodatkowo oceniano całkowitą długość hospitalizacji oraz czas hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii. Stwierdziliśmy, że stan neurologiczny noworodków leczonych hipotermią w momencie wypisu ze szpitala nie był lepszy w porównaniu do noworodków leczonych bez hipotermii. Stwierdzono również wydłużenie całkowitego czasu hospitalizacji oraz okresu przebywania w Oddziale Intensywnej Terapii w przypadku pacjentów, u których stosowano leczenie chłodzeniem. Być może przyczyna takich wyników była stosunkowo niewielka grupa badana. Z drugiej strony, powyższe wyniki mogły wynikać z faktu, że w badaniu nie uwzględniono noworodków, które nie przeżyły pierwszego krytycznego okresu, a jedynie te dzieci, które zostały przekazane z Oddziału Intensywnej Terapii do Oddziału Patologii Noworodków. Można podejrzewać, że powyższe wyniki są związane z większą śmiertelnością najciężej chorych dzieci leczonych bez chłodzenia, co byłoby zgodne z wynikami wcześniej przytoczonych prac. Ta praca wykazała jednak, że nadal konieczne jest prowadzenie badań w celu oceny skutków, zwłaszcza odległych, tej metody postępowania. Równocześnie konieczne jest, niezależnie od badań prowadzonych nad hipotermią, poszukiwanie innych nowych metod leczniczych, które mogłyby w sposób znaczący zapobiec rozwojowi ciężkich powikłań neurologicznych u noworodków urodzonych w zamartwicy. Wyniki tej pracy były inspiracją do cyklu badań, który przedstawiłam jako osiągnięcie naukowe w pkt. 4.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmana-Jabłońska, Grażyna Polkowska. Wpływ hipotermii na skutki niedotlenienia okołoporodowego u noworodków. W: Zagrożenia środowiskowe. T. 2. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2013, Liber Duo, s. 577-589

Poszukując w piśmiennictwie światowym badań nad możliwymi terapiami uzupełniającymi do hipotermii, uwagę naszego zespołu badawczego zwróciło zastosowanie melatoniny.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że ta naturalna substancja o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwutleniających, przeciwapoptotycznych i neurofunkcjonalnych może mieć plejotropowe działanie profilaktyczne lub terapeutyczne w zapobieganiu neurodegeneracji mózgu u noworodków po niedotlenieniu. Melatonina jest naturalnym hormonem neuroprotektynym. Przypuszcza się, że melatonina w połączeniu z hipotermią może poprawić odległe wyniki leczenia u noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną. Jestem współautorem pracy omawiającej przegląd piśmiennictwa na ten temat.

Pluta R, Furmaga-Jabłońska W, Januszewski S, **Tarkowska A**. Melatonin: A Potential Candidate for the Treatment of Experimental and Clinical Perinatal Asphyxia. *Molecules*. 2023;28(3):1105. Published 2023 Jan 22. doi:10.3390/molecules28031105

Obecnie kontynuuję badania na temat niedotlenienia okołoporodowego noworodków, przedstawione jako osiągnięcie naukowe w pkt 4. Najnowsza praca dotyczy stężenia białek związanych z neurodegeneracją (t.j.  $\beta$ -amyloidu 1-38,  $\beta$ -amyloidu 1-40,  $\beta$ -amyloidu 1-42, białka tau i bekliny) we krwi noworodków po zamartwicy. Praca jest przygotowywana do publikacji.

### ***Monografie z zakresu chorób dzieci***

Jestem współautorem 15 rozdziałów w monografiach (4 przed obroną pracy doktorskiej, 11 po doktoracie). Tematyka rozdziałów jest bezpośrednio związana ze wspomnianymi wcześniej zainteresowaniami naukowymi i została omówiona powyżej. W przypadku 5 rozdziałów byłam głównym autorem.

Katarzyna Czyż, Grażyna Polkowska, **Agata Tarkowska**, Judyta Jabłońska-Brzozowska, Wanda Furmaga-Jabłońska. Fetal alcohol spectrum disorders in infant - a case report. W: Selected problems of diagnosis, treatment and prophylaxis of a disabled child. Ed. Anna Bogucka-Kocka, Marcin Feldo, Janusz Kocki Lublin 2011, Polihymnia, s. 259-267. Two clinical manifestations of food allergy in infants.

Katarzyna Czyż, Grażyna Polkowska, **Agata Tarkowska**, Judyta Jabłońska-Brzozowska, Wanda Furmaga-Jabłońska. Fetal alcohol spectrum disorders in infant - a case report. W: Selected problems of diagnosis, treatment and prophylaxis of a disabled child. Ed. Anna Bogucka-Kocka, Marcin Feldo, Janusz Kocki Lublin 2011, Polihymnia, s. 259-267.

Maria Rymgayło-Kątska, Aleksandra Billewicz-Kraczkowska, Elżbieta Wójcik-Skierucha, Barbara Wilczyńska, Grażyna Polkowska, **Agata Tarkowska**, Beata Kulik-Rechberger, Paweł Wiczorek, Wanda Furmaga- Jabłońska. Brain tumours in infants and small children - diverse clinical picture. W: Casuistics of developmental age. Ed. Janusz Kocki Lublin 2010, Wydawnictwo Polihymnia, s. 263-274.

Grażyna Polkowska, Judyta Jabłońska-Brzozowska, Elżbieta Wójcik-Skierucha, Elżbieta Szponar, Maria Rymgayło-Kątska, Barbara Wilczyńska, Maria Zatorska-Karpuś, **Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. Clinical and psychosocial aspect of Edwards' Syndrome based on the cases reports of newborns hospitalised in Department of Neonate and Infant Pathology of Medical University in Lublin. W: Casuistics of developmental age. Ed. Janusz Kocki Lublin 2010, Wydawnictwo Polihymnia, s. 241-251.

Ewa Kuźma, **Agata Tarkowska**, Cezary Dubaj, Monika Kusz, Kamila Poterek, Grażyna Polkowska, Elżbieta Szponar, Artur Kościeszka, Klaudia Lewicka, Wanda Furmaga-Jabłońska. Pieluszkowe zapalenie skóry - etiologia, diagnostyka, leczenie oraz zapobieganie. (Diaper dermatitis - etiology, diagnosis, treatment and prophylaxis.). W: Środowisko a zdrowie. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2017, Norbertinum Wydawnictwo - Drukarnia - Księgarnia spółka z o.o, s. 245-253.

Grażyna Polkowska, Kamila Poterek, Elżbieta Szponar, Cezary Dubaj, **Agata Tarkowska**, Artur Kościeszka, Klaudia Lewicka, Ewa Kuźma, Wanda Furmaga-Jabłońska. Zespół Treachera Collins'a - charakterystyka kliniczna na przykładzie trzech noworodków hospitalizowanych w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt USD w Lublinie. (Treacher Collin's syndrome - clinical characteristic based on a study of three neonates hospitalized in the Department of Neonate and Infant Pathology USD in Lublin.). W: Środowisko a zdrowie. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2017, Norbertinum Wydawnictwo - Drukarnia - Księgarnia spółka z o.o, s. 403-412.

Grażyna Polkowska, Małgorzata Joniec, Elżbieta Szponar, **Agata Tarkowska**, Klaudia Lewicka, Artur Kościeszka, Beata Kulik- Rechberger, Wanda Furmaga-Jabłońska. Hipoglikemia u noworodków - w oparciu o studium przypadków. W: Problemy współczesnej higieny. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2016, Norbertinum, s. 288-295.

**Agata Tarkowska**, Grażyna Polkowska, Elżbieta Szponar, Klaudia Lewicka, Małgorzata Joniec, Artur Kościeszka, Beata Kulik-Rechberger, Wanda Furmaga-Jabłońska. Wrodzona niedoczynność tarczycy na przykładzie niemowlęcia hospitalizowanego w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt USD w Lublinie. W: Problemy współczesnej higieny. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2016, Norbertinum, s. 423-430.

**Agata Tarkowska**, Ewa Kuźma, Grażyna Polkowska, Elżbieta Szponar, Artur Kościeszka, Wanda Furmaga-Jabłońska. Kliniczne aspekty dysmorfologii w praktyce neonatologicznej. (Clinical aspects of dysmorphology in neonatal practice.). W: Higiena, zdrowie w XXI wieku. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2015, Norbertinum, s. 168-183.

Artur Kościeszka, Grażyna Polkowska, Elżbieta Szponar, **Agata Tarkowska**, Beata Kulik-Rechberger, Wanda Furmaga-Jabłońska. Zakażenie wirusem cytomegalii u 3-miesięcznego niemowlęcia urodzonego przedwcześnie, manifestujące się zapaleniem płuc i jelit. W: Higiena, zdrowie w XXI wieku. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2015, Norbertinum, s. 87-94.

Wanda Furmaga-Jabłońska, **Agata Tarkowska**. Opieka pediatryczna nad dzieckiem z wadą serca. W: *Moje dziecko ma wadę serca*. Red. Edward Malec, Katarzyna Januszewska, Małgorzata Pawłowska Warszawa; Lublin 2014, Fundacja "Mam serce"; Cor Infantis, s. 441-465.

Ewa Kuźma, Katarzyna Czyż, **Agata Tarkowska**, Wanda Furmaga-Jabłońska. Ropne zapalenie ślinianki przyusznej u noworodków - opis dwóch przypadków. W: *Higiena i środowisko a zdrowie człowieka*. T. 1. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2014, Norbertinum, s. 262-269.

Grażyna Polkowska, Maria Kątska, Barbara Wilczyńska, **Agata Tarkowska**, Elżbieta Szponar, Artur Kościeszka, Katarzyna Czyż, Judyta Brzozowska, Wanda Furmaga-Jabłońska, Beata Polkowska, Karolina Kątska. Zespół Prader-Williego - charakterystyka kliniczna na przykładzie dwóch noworodków hospitalizowanych w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt UM w Lublinie. W: *Higiena i środowisko a zdrowie człowieka*. T. 1. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2014, Norbertinum, s. 410-420.

**Agata Tarkowska**, Wanda Furmana-Jabłońska, Grażyna Polkowska. Wpływ hipotermii na skutki niedotlenienia okołoporodowego u noworodków. W: *Zagrożenia środowiskowe*. T. 2. Red. Andrzej Borzęcki Lublin 2013, Liber Duo, s. 577-589.

### ***Prezentacje ustne i plakatowe na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych***

Jestem autorką i współautorką 55 doniesień zjazdowych, w 18 przypadkach byłam autorem głoszącym pracę. Dodatkowo prezentowałam 2 wykłady na imienne zaproszenie (załączniki nr 4 i nr 5).

## **5.2. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych.**

### ***Nagrody i wyróżnienia***

**Nagroda Rektora I stopnia** w uznaniu osiągnięć dydaktycznych przez J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w 2022 r.

**Nagroda Rektora** za zaangażowanie w proces kształcenia studentów na Oddziale Anglojęzycznym II Wydziału Lekarskiego przez J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w 2017 roku

**Nagroda dydaktyczna Rektora UM 3-go stopnia** w roku 2016 r.

**Wyróżnienie za pracę doktorską** nadane przez Wysoką Komisję Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie - rok 2011

**Dyplom z wyróżnieniem** ukończenia Akademii Medycznej w Lublinie - rok 2001

### ***Udział w projektach badawczych***

Brałam udział jako badacz w projektach realizowanych w ramach działalności statutowej Kliniki Patologii Noworodków i Niemowląt Akademii Medycznej/Uniwersytetu Medycznego w Lublinie:

- 2010-2011 PW. 496. „Rola czynników infekcyjnych i alergicznych w nawrotowych obturacyjnych zapaleniach oskrzeli u dzieci do 2 roku życia”
- 2011-2013 DS. 403 „Badania metabolizmu kostnego oraz jakości tkanki kostnej metodą ultradźwiękową w stanach zaburzeń odżywienia u noworodków i niemowląt.”
- 2014-2016, DS. 403. „Poszukiwanie markerów biochemicznych i genetycznych uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego związanego z niedotlenieniem okołoporodowym u noworodków.”
- 2017-2019 DS. 403. „Poszukiwanie metabolicznych i genetycznych wykładników uszkodzenia komórek układu nerwowego u noworodków po przebytym niedotlenieniu okołoporodowym”

### ***Informacja o uczestnictwie w badaniach klinicznych europejskich lub innych programach międzynarodowych.***

1) Uczestniczyłam jako badacz w 7 międzynarodowych badaniach klinicznych:

- RABGRD 1005 „Badanie kliniczne farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz krótkoterminowego bezpieczeństwa pojedynczej oraz wielokrotnych dawek dobowych soli sodowej rabeprazolu u noworodków oraz wcześniaków o skorygowanym wieku poniżej 44. tygodnia ze wstępną diagnozą choroby refleksowej przełyku” Data rozpoczęcia badania – 2010 r.
- CPI-CL-012 „Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, prowadzone w grupach równoległych badanie kliniczne wielokrotnych dawek, z aktywną substancją porównawczą, mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki dożylnego ibuprofenu u pacjentów pediatrycznych” – 2011 r.
- NIC-03 „Randomizowane, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych, badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo doustnego podawania preparatu Nepadutant w kolce niemowlęcej” - 2011 r.
- RABGRD-3004 „Wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z możliwością wycofania, randomizowane, kontrolowane placebo, badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Rabeprazole o opóźnionym uwalnianiu, u pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 11 miesięcy z objawowym/nadżerkowym refluksem żołądkowo-przełykowym”. 2011 r.
- TAK 390MR\_108 „Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych badanie fazy I, oceniające farmakokinetykę, bezpieczeństwo i farmakodynamikę kapsułek dekslanzoprazolu o opóźnionym uwalnianiu u niemowląt w wieku od 1 do 11 miesięcy z chorobami związanymi z nadkwaśnością.” - 2015 r.

- Nestle 16.24 INF „Badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem randomizacji do grupy badanej oraz kontrolnej, oceniające wpływ na rozwój niemowląt, bezpieczeństwo i skuteczność stosowania mleka początkowego, mleka następnego i mleka typu junior wzbogaconych mieszaniną pięciu oligosacharydów charakterystycznych dla mleka ludzkiego.” - 2018 r.
- GDX-44-007 „Badanie oceniające farmakokinetykę, bezpieczeństwo i skuteczność nowego środka kontrastowego opartego na gadolinie, P03277, u dzieci w wieku od 2 do 17 roku życia poddanych badaniu MRI ośrodkowego układu nerwowego ze wzmocnieniem kontrastowym. Badanie kliniczne II fazy”. - 2019 r.

2) Uczestniczę w raportowaniu danych do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR), który jest częścią EUROCAT, światowej sieci rejestrów zajmującej się monitorowaniem wad wrodzonych w Europie i na świecie.

#### ***Członkostwo w towarzystwach naukowych.***

- Od 2010 r. jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.
- Od 2015 r. jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego.
- Od 2020 r. jestem członkiem Komisji Rewizyjnej Lubelskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.

#### ***Recenzje prac naukowych.***

Jestem recenzentem prac w poniższych czasopismach anglojęzycznych:

- Italian Journal of Pediatrics – 9 recenzji (lipiec 2022, sierpień 2022, 2 x wrzesień 2022, 2 x listopad 2022, 2 x kwiecień 2023, czerwiec 2023), IF 3.288
- The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine – 1recenzja (lipiec 2022), IF 2.323
- The Journal of Neonatal-Perinatal Medicine – 2 recenzje (maj 2013, kwiecień 2014)

#### ***Staże i szkolenia w zagranicznych ośrodkach naukowych.***

- College of Natural Sciences, The University of Texas at Austin (USA), staż naukowy w okresie 8-12.08.1997 r.
- Department of Clinical, Morphological and Technological Sciences, University of Trieste (Włochy), staż w okresie 2-21.07.2001r.

- „Podstawy EBM czyli praktyki medycznej opartej na wiarygodnych faktach i publikacjach” - warsztaty prowadzone przez prof. R. Jaeschke z McMaster University (Hamilton, Kanada), Lublin 8.11.2001r.
- “Career Development ESPGHAN” - kurs akredytowany przez The European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), Bolonia (Włochy), 7-9.10.2010r.
- Boston University School of Medicine, Post Graduate Program in Pediatric Nutrition, 2017 r.
- “Early Nutrition Specialist” – szkolenie organizowane przez Ludwig-Maximilians-Universität München, akredytowane przez EACCME, grudzień 2018r.

***Informacja o udziale w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych.***

- Członek Komitetu Naukowego IX edycji Lublin International Medical Congress 17-19.11.2023r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji „21st Century Medicine – International Medical Congress for Students and Young Doctors”, Lublin, 3-4.06.2022r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji „21st Century Medicine – International Medical Congress for Students and Young Doctors”, Lublin, 26-27.03.2021r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji “8th Lublin International Medical Congress”, Lublin, 18-20.11.2021r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji “7th Lublin International Medical Congress”, Lublin, 26-28.11.2020r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji “6th Lublin International Medical Congress”, Lublin, 28-30.11.2019r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji “5th Lublin International Medical Congress”, Lublin, 30.11-01.12.2018r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji “3rd Lublin International Medical Congress”, Lublin, 2-3.12.2016r.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji “3rd Lublin International Medical Congress”, Lublin, 11-12.12.2015r.

***Kursy i szkolenia poza wymaganymi programem specjalizacji lekarskich***

Ukończyłam poniższe polskie i zagraniczne kursy poszerzające moją wiedzę i podnoszące kompetencje zawodowe:

- „Podstawy USG dla neonatologów” – 7 dniowy kurs organizowany przez Akademię proInfantis (14-20.11. 2022 r.)



- „Symulacja medyczna i metodyka nauczania” Stopień I BasIQ – kurs w wymiarze 30 godzin (17-06-17.09.2021 r.) prowadzony przez Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- „Zarządzanie wielokulturowością” – szkolenie w dniu 28.06.2021r.
- „Good clinical practice” – 6 godzinny kurs prowadzony przez NIDA Clinical Trials Network, 02.04.2019 r.
- „Rola pre i probiotyków w kształtowaniu systemu immunologicznego dziecka” - program edukacyjny Akademii Lekarza Rodzinnego, 2010 r.
- “Zasady planowania badań naukowych w medycynie” -seminarium Fundacji Badawczej Nutricia, Kraków 21-22.04.2005 r.

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

### **6.1. Osiągnięcia dydaktyczne.**

Działalność dydaktyczna zajmuje istotne miejsce w mojej pracy zawodowej. Prowadzę kształcenie studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych w podstawowym programie nauczania, jak również w ramach koła naukowego. Kształcę lekarzy stażystów oraz lekarzy odbywających szkolenie specjalizacyjne.

#### ***Kształcenie studentów:***

- Prowadzę wykłady, ćwiczenia, seminaria oraz zajęcia fakultatywne dla studentów Wydziału Lekarskiego studiów polskojęzycznych oraz English Division. Ponadto jestem koordynatorem zajęć z przedmiotu pediatria dla studentów anglojęzycznych. Oprócz zajęć prowadzonych w warunkach Kliniki Patologii Noworodków i Niemowląt, prowadzę również zajęcia z udziałem symulowanych pacjentów w Centrum Symulacji Medycznej UM. Dodatkowo biorę udział jako egzaminator w egzaminie typu OSCE (*Objective Structured Clinical Examination*, czyli Obiektywny Strukturyzowany Egzamin Kliniczny).
- Od 2015r. jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt UM w Lublinie. Prowadzę nadzór merytoryczny nad pracami naukowymi powstającymi w ramach jego działalności. W tym czasie studenci pod moją opieką naukową zaprezentowali kilkadziesiąt prac na konferencjach naukowych oraz otrzymali liczne nagrody i wyróżnienia.

- Sprawowałam opiekę nad studentami realizującymi w UM w Lublinie wymianę akademicką Erasmus w roku akademickim 2020-2021.
- Kilkakrotnie prowadziłam warsztaty dla studentów n. t. „Stany zagrożenia życia u noworodka”:
  - organizowane przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Studentów Medycyny IFMSA (06.2022 r. i 03.2023 r.)
  - organizowane przez Studenckie Towarzystwo Naukowe w trakcie 9th Lublin International Medical Congress (listopad 2022 r. oraz styczeń 2023 r.)

### ***Kształcenie podyplomowe***

- Jestem opiekunem naukowym w charakterze promotora pomocniczego doktoranta (lek. Ewa Kuźma), tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ laktoferyny na wykładniki stanu zapalnego u noworodków i niemowląt z zakażeniem układu moczowego” – obecnie praca zakończona, oczekuje na oceny Recenzentów.
- Kierownik specjalizacji: pełniłam funkcję kierownika specjalizacji lekarzy odbywających szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie pediatrii (1 osoba) oraz w dziedzinie neonatologii (1 osoba).
- Byłam wykładowcą w ramach kursów specjalizacyjnych:
  - 2019 r. – wykłady w ramach kursu do specjalizacji w dziedzinie pielęgniarstwa neonatologicznego dla pielęgniarek i położnych.
  - 2016 r. – wykład w ramach kursu specjalistycznego „Grupy szczególnego ryzyka zaburzeń w okresie dzieciństwa i dorastania” dla psychologów specjalizujących się z zakresu psychologii klinicznej.

### ***Wykłady popularyzujące naukę:***

Od wielu lat jestem autorem wykładów i projektów warsztatowych realizowanych w ramach Lubelskiego Festiwalu Nauki:

- 2022 r. „Sekrety ludzkiego organizmu” -3 projekty warsztatowe, skierowane do uczniów w różnych grupach wiekowych
- 2019 r. „Tajemnice ludzkiego ciała” – 2 projekty warsztatowe skierowany do uczniów liceum i gimnazjów
- 2018 r. „Jak zapobiegać chorobom serca” -wykład otwarty

- 2018 r. „Biegunki ostre. Jak uchronić nasze maluchy?” – wykład otwarty
- 2018 r. „Sekrety ludzkiego organizmu” – 2 projekty warsztatowe skierowane do uczniów w różnych grupach wiekowych
- 2017r. „Sekrety naszego organizmu” 3 projekty warsztatowe, każdy dotyczył innego układu (moczowy, pokarmowy, oddechowy)
- 2016 r. „Objawy chorób serca” – wykład otwarty
- 2016 r. „Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego u noworodków i niemowląt” – wykład otwarty
- 2016 r. „Jak to działa?” - 4 projekty warsztatowe, każdy dotyczący funkcjonowania innego układu (oddechowy, pokarmowy, sercowo-naczyniowy, wydalniczy).
- 2015 r. – 6 projektów festiwalowych, w tym 2 wykłady i 4 projekty warsztatowe.

## **7. Podsumowanie dorobku**

### **Sumaryczny Impact Factor: 27,200**

- Przed doktoratem: 5,126
- Po doktoracie: 22,074

### **Sumaryczna punktacja MNiSW: 1069,50 punktów**

- Przed doktoratem: 157,50
- Po doktoracie: 912,00

### **Liczba cytowań:**

- **Scopus: 13, z wyłączeniem autocytowań 17**
- **Web of Science: 13, z wyłączeniem autocytowań 16**
- **Indeks Hirscha: 2 (Scopus, Web of Science)**