

Załącznik nr 2 do  
Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego  
w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

# AUTOREFERAT

Dr n. med. Grażyna Gadomska

Katedra Patofizjologii  
Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz 2018



## Spis treści

1. Dane osobowe.....	5
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe .....	5
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych .....	5
4. Przebieg pracy zawodowej.....	6
5. Osiągnięcie naukowe i jego omówienie.....	7
6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych .....	10
6.1. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego .....	21
6.2. Współpraca naukowa .....	22
6.3. Udział w projektach badawczych .....	22
6.4. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach.....	23
6.5. Członkostwo w krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych .....	24
7. Działalność dydaktyczna.....	24
8. Inne aspekty działalności organizacyjnej na rzecz Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszcy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu .....	25
9. Dodatkowe umiejętności, kursy i szkolenia .....	25

## 1. Dane osobowe

*Imię i nazwisko:* Grażyna Gadomska

## 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- a. dyplom ukończenia studiów nr 4839 na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku – 19.07.1980 r.,
- b. dyplom specjalisty I stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej w Olsztynie - 20.11.1985 r.,
- c. dyplom specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie - 24.03.1993 r.,
- d. dyplom specjalisty II stopnia w zakresie hematologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie – 27.04.1999 r.,
- e. dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie przedstawionej rozprawy: „Trombinogeneza i plazminogeneza w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych” nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu – 1.06.2005 r.

## 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

**01.10.2009r. – 30.06. 2012r.** – stanowisko asystenta w Zakładzie Patofizjologii w Katedrze Patofizjologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,

**03.11.2011r. – 01.10.2013r.** – funkcja p.o. kierownika Oddziału Klinicznego Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu,

**01.02.2013r. – 02.10.2018r.** - stanowisko adiunkta w Oddziale Klinicznym Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, od 2015 r. - w Klinice Hematologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu,

**08.10.2010r.** – do chwili obecnej – stanowisko adiunkta w Zakładzie Patofizjologii w Katedrze Patofizjologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu.



#### 4. Przebieg pracy zawodowej

W październiku 1980 roku podjęłam pracę zawodową jako młodszy asystent Oddziału Chorób Wewnętrznych w Zespole Opieki Zdrowotnej w Olsztynie. W tym czasie pracowałam również jako lekarz w Poradni Akademickiej Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie i Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Olsztynie oraz jako lekarz w zespole wyjazdowym Działu Pomocy Doraźnej przy Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Olsztynie. W 1985 roku uzyskałam tytuł specjalisty I stopnia w zakresie chorób wewnętrznych. W wrześniu 1989 roku podjęłam pracę w Zespole Opieki Zdrowotnej Nr 2 w Bydgoszczy na stanowisku kierownika Działu Organizacji i Nadzoru, gdzie pracowałam do sierpnia 1990 roku. W latach 1989 – 1992 dodatkowo zatrudniona byłam w Pracowni USG Zespołu Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych w Bydgoszczy na stanowisku lekarza wykonującego badania usg. Od 01.09.1990 roku rozpoczęłam pracę na stanowisku asystenta w Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy, a po uzyskaniu w 1993 roku tytułu specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, a w 1999 roku - tytułu specjalisty II stopnia w zakresie hematologii powierzono mi funkcję zastępcy ordynatora. W 2002 roku zostałam powołana na stanowisko ordynatora Oddziału Hematologii i Chorób Wewnętrznych. W 2005 roku byłam współinicjatorką powołania i brałam czynny udział w organizacji samodzielnego Oddziału Hematologii włączonego w strukturę SPZOZ Wojewódzkiego Szpitala im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy. Pracę doktorską w zakresie medycyny na podstawie przedstawionej rozprawy „Trombinogeneza i plazminogeneza w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych” obroniłam na Wydziale Lekarskim CM w Bydgoszczy w 2005 roku. W oparciu o pracę doktorską zostały opublikowane cztery publikacje poświęcone tematyce zaburzeń hemostazy w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych. Swoje zainteresowania i dalszą pracę naukowo-badawczą kontynuowałam w tematyce zawartej w pracy doktorskiej. Od 01.10.2009r. – 30.06. 2012r. byłam zatrudniona w Zakładzie Patofizjologii Katedry Patofizjologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy na stanowisku asystenta prowadzącego zajęcia z patofizjologii ze studentami III roku na Wydziale Lekarskim CM w Bydgoszczy. W latach 2009 – 2014 zostałam powołana przez Wojewodę Kujawsko-Pomorskiego na stanowisko konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii. W 2010 roku aktywnie uczestniczyłam w organizacji Oddziału Klinicznego Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego powołanego w strukturze Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu. Wiele wysiłku włożyłam w zorganizowanie dydaktyki z hematologii, który to przedmiot obejmował symptomatologię chorób układu krwiotwórczego pacjentów dorosłych i do tej pory nie był nauczany przez specjalistów hematologii. W latach 2011 – 2013 pełniłam funkcję p.o. kierownika tego Oddziału



i asystenta prowadzącego zajęcia ze studentami Wydziału Lekarskiego z przedmiotu „Choroby wewnętrzne – hematologia”. Od 01.02.2013r. – 02.10.2018r. byłam zatrudniona na stanowisku adiunkta w Klinice Hematologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu oraz pełnię funkcję lekarza prowadzącego oddział w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy. Od 08.10.2018r. jestem zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Patofizjologii w Katedrze Patofizjologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu.

## 5. Osiągnięcie naukowe i jego omówienie

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie **nauk o zdrowiu** jest rozprawa habilitacyjna pod tytułem: **„Aktywacja układu krzepnięcia krwi a ryzyko procesu zakrzepowego w nowotworach mieloproliferacyjnych BCR-ABL ujemnych”**.

Rozprawa habilitacyjna ma formę monografii, której powstanie jest wynikiem badań własnych przeprowadzonych w latach 2010-2015 oraz szczegółowego przeglądu piśmiennictwa na temat etiopatogenezy zaburzeń hemostazy i powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne.

Przebieg kliniczny nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL-ujemnych związany jest z występowaniem powikłań zakrzepowych. Zakrzepica naczyń tętniczych występuje u 60-70% chorych na nowotwory mieloproliferacyjne (MPN), stanowi poważny problem kliniczny i jest jedną z głównych przyczyn śmierci. W 2005 roku opublikowano wyniki największego badania epidemiologicznego ECLAP (European Collaboration on Low – dose Aspiryn in Polycythemia Vera) obejmującego 1638 chorych na czerwienicę prawdziwą (PV) z 94 ośrodków hematologicznych, które wykazało, że powodem śmierci u 41% chorych były powikłania sercowo - naczyniowe, w tym choroba niedokrwienna serca – u 15% chorych, niewydolność krążenia – u 8% chorych, udar niedokrwienny mózgu - u 8% chorych oraz zator tętnicy płucnej - u 8% chorych. Z analizy piśmiennictwa wynika, że u 12 – 39% chorych na czerwienicę prawdziwą (PV) oraz u 11 – 25% chorych na nadpłytkowość samoistną incydenty zakrzepowe występują przed ustaleniem rozpoznania i często są pierwszym objawem choroby.

Patogeneza powikłań zakrzepowych w nowotworach mieloproliferacyjnych jest złożona, nie do końca poznana i obejmuje wiele czynników związanych z hemostazą

płytkową, osoczną i naczyniową oraz uznanych czynników ryzyka zakrzepicy i czynników związanych z chorobą.

Od wielu lat trwają poszukiwania przyczyny zaburzeń hemostazy u tych chorych oraz poszukiwania testów laboratoryjnych umożliwiających wykrycie zagrożenia zakrzepowego. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że dużo uwagi poświęcono czynnikom związanym z hemostazą płytkową, natomiast tylko niewiele prac badawczych przeprowadzonych na nielicznych grupach chorych, dotyczy wskaźników hemostazy osoczowej i naczyniowej oraz procesu angiogenezy.

Dlatego celem rozprawy habilitacyjnej stało się poszukiwanie wpływu aktywacji krzepnięcia krwi na ryzyko zakrzepicy we krwi chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL ujemne. Realizacji tego celu służyła ocena: drogi aktywacji układu krzepnięcia krwi zależnej od czynnika tkankowego (TF) na tle innych parametrów układu krzepnięcia, układu fibrynolizy krwi w oparciu o stężenie antygeny tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA:Ag) i stężenie antygeny inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1:Ag), wybranych parametrów angiogenezy we krwi – stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu A (VEGF-A), rozpuszczalnych receptorów VEGF-A (sVEGFR-1, sVEGFR-2) i stężenia płytkowopochodnego czynnika wzrostu typu-BB (PDGF-BB) oraz korelacji uzyskanych wyników badań układu hemostazy i angiogenezy z wybranymi czynnikami ryzyka zakrzepowego.

Badania przeprowadzono w grupie 243 osób obejmującej 193 chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne oraz grupie kontrolnej liczącej 50 zdrowych ochotników. Do badań włączono osoby dorosłe, dotychczas nieleczone, z nowo rozpoznany nowotworem mieloproliferacyjnym BCR-ABL-ujemnym w oparciu o kryteria diagnostyczne WHO z 2008 roku.

Materiał do badań laboratoryjnych stanowiły próbki osocza cytrynianowego od chorych i osób z grupy kontrolnej, w których zbadano stężenia: frakcji rozpuszczalnej trombomoduliny (sTM), czynnika tkankowego (TF), inhibitora drogi aktywacji krzepnięcia krwi zależnej od TF (TFPI:Ag), fibrynogenu, kompleksów trombina-antytrombina (TAT), antygeny tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA:Ag), antygeny inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1:Ag), D-dimeru, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu A (VEGF-A), rozpuszczalnego receptora 1 naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (sVEGFR-1), rozpuszczalnego receptora 2 naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (sVEGFR-2), płytkowopochodnego czynnika wzrostu typu BB (PDGF-BB) oraz aktywność czynnika tkankowego (TF), inhibitora drogi aktywacji zależnej od TF (TFPI) i plazminogenu.



Do oznaczenia stężenia większości wybranych wskaźników hemostazy i angiogenezy w osoczu chorych i w grupie kontrolnej zastosowano test immunoenzymatyczny (ELISA), a do pomiaru aktywności plazminogenu we krwi – metodę chromogenną.

Przeprowadzone badania wykazały, że we krwi chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne występuje istotnie wyższa aktywność i stężenie TF, fibrynogenu, podwyższone stężenie sTM, tPA:Ag, PAI-1:Ag i stężenie D-dimeru a obniżona aktywność plazminogenu. Stwierdzono także istotnie wyższe stężenie VEGF-A, stężenie sVEGFR-1 i PDGF-BB a obniżone stężenie VEGFR-2. Przeprowadzono analizę wskaźników hemostazy i angiogenezy w zależności od wieku i płci, przebytych epizodów zakrzepowych w wywiadzie, wartości leukocytozy we krwi i obecności lub braku mutacji V617F genu *JAK2*. Dokonano także analizy statystycznej korelacji wybranych parametrów hemostazy i angiogenezy.

W oparciu o uzyskane wyniki badań oraz dokonane analizy wyciągnięto następujące wnioski: 1) podwyższone stężenie białka TF (TF:Ag) i jego aktywności we krwi oraz obniżone stężenie TFPI we krwi chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne wskazuje na istotne znaczenie aktywacji krzepnięcia krwi drogą zależną od TF w patogenezie zakrzepicy u tych chorych, 2) podwyższone stężenie tPA:Ag, PAI-1:Ag, sTM we krwi chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne świadczy o udziale aktywacji śródbłonna naczyniowego w patogenezie zakrzepicy, 3) podwyższone stężenie tPA:Ag i D-dimeru oraz obniżona aktywność plazminogenu są dowodem wtórnej aktywacji procesu fibrynolizy u tych chorych, 4) u wszystkich chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne stwierdzono wzrost stężenia VEGF-A i PDGF-BB we krwi, co wskazuje na aktywację procesu angiogenezy, 5) o udziale procesu angiogenezy w patogenezie procesu zakrzepowego u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne może świadczyć: zwiększone stężenie VEGF-A w grupie chorych ze zwiększoną liczbą krwinek białych we krwi, obniżone stężenie sVEGFR-2 u chorych w starszym wieku, dodatnim wywiadem zakrzepowym i obecnością mutacji V617F *JAK2* oraz wzrost stężenia PDGF-BB u osób starszych, dodatnia korelacja między stężeniem PDGF-BB i fibrynogenem oraz dodatnia korelacja między stężeniem TF:Ag i stężeniem VEGF-A, 6) analiza wskaźników aktywacji krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne z wybranymi czynnikami ryzyka zakrzepowego wykazała związek z wiekiem powyżej 60 r.ż., obecnością incydentów zakrzepowych w wywiadzie oraz liczbą leukocytów przekraczającą 10 G/l, 7) nie stwierdzono u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne zależności mutacji V617F *JAK2* i aktywacji procesu krzepnięcia krwi drogą zależną od TF.



W podsumowaniu należy stwierdzić, że w patogenezie powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne istotną rolę odgrywa wiele czynników i mechanizmów współdziałających ze sobą, takich jak: wzmożona aktywacja krzepnięcia krwi zależna od czynnika tkankowego (TF), aktywacja komórek krwi, aktywacja komórek śródbłonka, czynniki mające wpływ na zwiększoną lepkość i właściwości reologiczne krwi oraz aktywacja procesów angiogenezy. Wykazano również udział wielu uznanych czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy, takich jak: wiek chorego, wartość leukocytozy i obecność incydentów zakrzepowych w wywiadzie.

## **6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych**

Poza rozprawą habilitacyjną stanowiącą podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje 73 publikacje, których jestem autorem lub współautorem, w tym: 28 prac oryginalnych, 1 pracę poglądową, 10 rozdziałów w monografiach/podręcznikach, 23 streszczenia ze zjazdów krajowych, 9 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych, 1 publikację pełnotekstową w suplemencie czasopisma krajowego oraz 1 list do redakcji czasopisma.

Moje zainteresowania i tematy badawcze koncentrowały się wokół trzech głównych zagadnień:

### **A) Cykl publikacji poświęcony patogenezie powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne**

Od początku działalności naukowej moje zainteresowania wiązały się z zaburzeniami hemostazy u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne (MPN), zwane dawniej przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi. Przesłankę do rozpoczęcia badań stanowiły obserwacje wskazujące na groźne w skutkach powikłania zakrzepowo-zatorowe lub krwotoczne występujące u tych chorych. Uczestniczyłam w badaniach dotyczących oceny układu krzepnięcia krwi i fibrynolizy u chorych na MPN, które wskazały na równoczesną aktywację procesu krzepnięcia krwi, na drodze tworzenia trombiny i aktywację fibrynolizy poprzez wzrost we krwi aktywatorów plazminogenu. Interesujące okazały się badania roli komórek śródbłonka naczyńniowego w patomechanizmie aktywacji krzepnięcia krwi u chorych na MPN, w których odnotowano wzrost wskaźników aktywacji śródbłonka, takich jak: czynnik von Willebranda i tPA.

Wyniki powyższych badań zostały przedstawione na XVIII Zjeździe PTHiT w Łodzi w 1999 roku i opublikowane w materiałach zjazdowych (publikacja nr 1 i 2) oraz ogłoszone drukiem (praca nr 3 i 5). Praca nr 4 została zaprezentowana na XX Zjeździe PTHiT w Gdańsku.

1. Krempleska-Należyta E., Rość D., **Gadomska G.**, Zastawna E., Michalski A. Trombinogeneza i plazminogeneza w zespołach mieloproliferacyjnych. *Acta Haematol Pol.* 1999; 30 (supl. 2): 326.
2. Rość D., Krempleska-Należyta E., Paczuski R., **Gadomska G.**, Wołoszynek D. Tytuł oryginału: Czynniki von Willebranda w zespołach mieloproliferacyjnych. *Acta Haematol.* 1999 : 30 (supl. 2): 247-248.
3. Rość D., Krempleska-Należyta E., **Gadomska G.**, Zastawna E., Michalski M., Drewniak W. Plasminogen activators (t-PA and u-PA) and plasminogen activators inhibitors (PAI-1 and PAI-2) in some myeloproliferative syndromes. *Med Sci Monitor.* 2000; 6(4): 684-691. (**Index Copernicus: 9.670**).
4. Rość D., Krempleska-Należyta E., **Gadomska G.** T-PA i vWf we krwi chorych z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi szpiku. *Acta Haematol Pol.* 2003: (34 suppl. 2): P-92.
5. Kowalczyk A., Rość D., **Gadomska G.** Aktywatory plazminogenu i inhibitory aktywatorów plazminogenu w krwinkach białych chorych z wybranymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. *Acta Haematol Pol.* 2003: (34 suppl. 1): 257-263. (**KBN/MNiSW: 4.000, Index Copernicus: 4.730**).

Do istotnych osiągnięć naukowych zaliczam cykl 7 tematycznie powiązanych, opublikowanych prac badawczych dotyczących patogenezy powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL-ujemne. Prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

6. Drela E., Ruszkowska B., **Gadomska G.**, Góralczyk K., Góralczyk B., Rość D. TF (tissue factor) i TFPI (tissue factor pathway inhibitor) w nadpłytkowości samoistnej. *Acta Haematol Pol.* 2011; 42: 112-113.
7. **Gadomska G.**, Stankowska K., Lewandowska M., Boinska J., Ruszkowska B., Rość D. Activation of extrinsic coagulation pathway in myeloproliferative neoplasms - preliminary report. *Med Biol Sci.* 2013; 27(4): 27-31. (**KBN/MNiSW: 5.000, Index Copernicus: 5.520**).



8. **Gadomska G.**, Rość D., Stankowska K., Boinska J., Ruszkowska-Ciastek B., Wieczór R. *Selected parameters of hemostasis in patients with myeloproliferative neoplasms. Blood Coagul Fibrinol.* 2014; 25: 464-470. (IF: 1.403, KBN/MNiSW: 15.000).
9. **Gadomska G.**, Stankowska K., Ruszkowska-Ciastek B., Boińska J., Ślusarz R., Góralczyk B., Tylicka M., Rość D. *TF and TFPI in myeloproliferative neoplasms - a preliminary study. Folia Med Copernicana.* 2014; 2(1): 31-36. (KBN/MNiSW: 3.000).
10. **Gadomska G.**, Boinska J., Stankowska K., Michalska M., Góralczyk K., Wieczór R., Ruszkowska-Ciastek B., Rość D. *Tissue factor and the risk of thrombosis in patients with polycythemia vera. Transfus Med.* 2015; 25(suppl. 1): 53. (doniesienie zjazdowe, 16<sup>th</sup> Annual NATA Symposium on Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis, Praga 2015).
11. Stankowska K., **Gadomska G.**, Boińska J., Michalska M., Bartoszewska-Kubiak A., Rość D. *Extrinsic blood coagulation pathway and risk factors for thrombotic events in patients with essential thrombocythemia. Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(5): 340-345. (IF: 2.309, KBN/MNiSW: 30.000).
12. **Gadomska G.**, Stankowska K., Boińska J., Bartoszewska-Kubiak A., Haus O., Rość D. *Activation of the tissue factor-dependent extrinsic pathway and its relation to JAK2 V617F mutation status in patients with essential thrombocythemia. Blood Coagul Fibrinol.* 2016; 27(7): 817-821. (IF: 1.367, KBN/MNiSW: 15.000).

W publikacji nr 6 (doniesienie zjazdowe z XXIV Zjazdu PTHiT w Lublinie w 2011r.) i publikacji nr 7 skupiłam się na ocenie roli czynnika tkankowego w aktywacji krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory BCR-ABL-ujemne. W obu badaniach stwierdzono istotnie wyższe stężenie czynnika tkankowego (TF) oraz wyższe stężenie fibrynogenu we krwi w porównaniu z grupą kontrolną wskazujące na istotną rolę aktywacji krzepnięcia krwi zależną od TF. Ponadto u chorych tych wykazano niższe stężenie inhibitora drogi zależnej od czynnika tkankowego (TFPI) we krwi wskazujące na kompensacyjne zużycie inhibitora w procesie aktywacji krzepnięcia krwi.

W publikacji nr 8 u chorych na MPN odnotowano wyższe stężenie tPA: Ag i D-dimeru we krwi wskazujące na wtórną aktywację procesu fibrynolizy. Ponadto stwierdzony u tych chorych wzrost stężenia PAI-1 we krwi może być skutkiem wzrostu jego produkcji przez nadaktywne płytki krwi lub uszkodzenie komórek śródbłonka.

W publikacji nr 9 poddano analizie stężenia TF, TFPI oraz kompleksów trombina-antytrombina (TAT) we krwi chorych na nowotwory mieloproliferacyjne w zależności od



obecności mutacji V617F JAK2. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi podgrupami.

W publikacji nr 10 (doniesienie zjazdowe z 16-tego Symposium NATA, Praga 2015 r.) przeprowadzono analizę badanych parametrów hemostazy: stężenia we krwi TF, TFPI, kompleksów TAT, D-dimeru, oraz aktywności TF, TFPI i antytrombiny (AT) u chorych na czerwienicę prawdziwą (PV). Stwierdzono istotny wzrost stężenia i aktywności TF, istotny wzrost stężenia TAT oraz istotnie niższe stężenie TFPI i niższą aktywność AT co wskazuje na wybitnie wzmożoną aktywację krzepnięcia krwi zależną od TF u chorych na PV.

W publikacji nr 11, w której jestem współautorką równorzędną z pierwszym autorem, przedstawiono analizę stężenia i aktywności TF i TFPI we krwi chorych na nadpłytkowość samoistną (ET) w zależności od wybranych czynników ryzyka zakrzepicy (wiek, wywiad obciążony powikłaniami zakrzepowymi, wartość leukocytozy oraz obecność lub brak mutacji V617F JAK2). Badanie wykazało, że u chorych na ET z dodatnim wywiadem incydentów zakrzepowych występuje istotnie wyższe stężenie TF we krwi, a u chorych na ET i obecnością mutacji V617F JAK2 stwierdza się niższą aktywność TFPI we krwi w stosunku do chorych bez mutacji. Nie odnotowano istotnej różnicy aktywności TF we krwi chorych na ET z obecnością mutacji V617F JAK2 i bez mutacji. Nie stwierdzono również różnicy stężenia i aktywności TF i TFPI we krwi chorych na nadpłytkowość samoistną w zależności od wieku i liczby leukocytów.

W publikacji nr 12 przeprowadzono analizę stężenia i aktywności wybranych parametrów hemostazy u chorych na ET w zależności od obecności mutacji V617F JAK2. Przeprowadzone badania wykazały: istotny wzrost stężenia czynnika tkankowego (TF) i ponad 10-krotny wzrost aktywności TF oraz obniżoną aktywność TFPI we krwi chorych na ET i obecnością mutacji V617F JAK2. Wskazuje to na wybitnie wzmożoną aktywację krzepnięcia krwi zależną od TF u chorych na ET i obecnością mutacji V617F JAK2 co może mieć wpływ na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowych u tych chorych.

## **B) Cykl publikacji poświęcony zaburzeniom hemostazy, angiogenezy i genetycznym w nowotworach układu krwiotwórczego**

Tematem kolejnego cyklu badań dotyczących zaburzeń hemostazy u chorych na MPN, w którym brałam udział była aktywacja układu krzepnięcia krwi w oparciu o test tworzenia trombiny (TAT, kompleksy trombina- antytrombina) i aktywacja układu fibrynolizy w oparciu o test generacji plazminy (PAP, kompleksy plazmina-antyplazmina,) na tle innych parametrów hemostazy. Ocena badanych parametrów wykazała podwyższone stężenie TAT i obniżone stężenie antytrombiny (AT) we krwi oraz wydłużony czas APTT co dowodzi, że

doszło do wzmożenia procesu trombinogenezy u tych chorych, a obniżone stężenie AT we krwi może wynikać ze zużycia inhibitora w procesie nasilonej trombinogenezy przekraczające jego możliwości kompensacyjne. Badane parametry układu fibrynolizy wykazały wzmożoną aktywację procesu plazminogenezy o czym świadczą: podwyższone stężenie kompleksów PAP oraz podwyższone stężenie produktów degradacji fibrynogenu i fibryny (FDP). Wydaje się jednak, że wzmożona plazminogeneza u tych chorych tylko w pewnym stopniu może zależeć od aktywatorów plazminogenu czyli tPA i uPA. Może to być także efekt profibrynolitycznej aktywności enzymów proteolitycznych wydzielanych przez pobudzone granulocyty obojętnochłonne obecne we krwi tych chorych.

Wyniki powyższych badań zostały w opublikowane w następujących publikacjach:

13. Rość D., Krempłewska-Należyta E., **Gadomska G.**, Kowalewska A., Buczkowska E. *Trombinogeneza w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych. Pol Merkuriusz Lek.* 2006; 20(120): 717-720. **(KBN/MNiSW: 5.000, Index Copernicus: 6.720).**
14. Rość D., Krempłewska-Należyta E., **Gadomska G.**, Drewniak W., Koczubik W. *Wytwarzanie plazminy we krwi chorych z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi. Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115(1): 25-30. **(KBN/MNiSW: 5.000, Index Copernicus: 5.550).**

Uzupełnieniem moich prac badawczych dotyczących zaburzeń hemostazy były badania parametrów hemostazy we krwi chorych na chłoniaka Hodgkina. Wykazały one w oparciu o pomiar stężenia t-PA:Ag, poziomu fibrynogenu, D-dimeru oraz pomiar czasu lizy globulin (ELT) we krwi aktywację układu fibrynolizy. Wyniki powyższego badania zostały upowszechnione poprzez publikację:

15. Iwan-Ziętek I., Rość D., **Gadomska G.**, Tujakowski J., Kamiński M., Ziętek Z. *Some parameters of haemostasis in the blood plasma in patients with Hodgkin's lymphoma. Cultural conditioning for wellness. Lublin: Wydaw NeuroCentrum.* 2012: 89-105. **(KBN/ MNiSW: 5.000).**

Kolejne prace badawcze dotyczyły udziału procesu angiogenezy w patogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych. We krwi chorych oznaczono stężenie śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF:A) oraz rozpuszczalnych receptorów VEGF - sVEGFR-1 i sVEGFR-2. U wszystkich badanych chorych na nowotwory mieloproliferacyjne stwierdzono istotny wzrost stężenia VEGF:A we krwi, pełniącego kluczową rolę w procesie angiogenezy oraz istotne obniżenie stężenia sVEGFR-1 i sVEGFR-2. Wyniki badań dotyczące udziału cytokin proangiogennych w patogenezie chorych na czerwienicę prawdziwą zostały przedstawione



na XXVI Zjeździe PTHiT w Szczecinie w 2015 roku. W następnych badaniach poszerzono panel oznaczanych cytokin proangiogennych we krwi chorych o ocenę stężenia: VEGF:D, wątrobowego czynnika wzrostu (HGF), płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i zrębowego czynnika wzrostu-1 (SDF-1). Analiza badanych parametrów wykazała u chorych na czerwienicę prawdziwą i nadpłytkowość samoistną wyższe stężenie HGF i PDGF niż w grupie kontrolnej, co wskazuje na pobudzenie angiogenezy. W kolejnych badaniach stwierdzono we krwi chorych na nowotwory mieloproliferacyjne podwyższone stężenie PDGF-BB oraz wzrost liczby progenitorowych komórek śródbłona (EPCs) co świadczy o wzmożonej aktywacji procesów angiogenezy w tych nowotworach. Wyniki powyższych badań zostały przedstawione na XXV Zjeździe PTHiT w Poznaniu w 2013 roku i XXVI Zjeździe PTHiT w Szczecinie w 2015 r. i opublikowane w pracach nr 16 i 17. Natomiast wyniki prac nr 18 i 19 zostały zaprezentowane na XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis w Amsterdamie w 2013 r., a w oparciu o przedstawione wyniki badań została przygotowana publikacja zakwalifikowana do druku w czasopiśmie *Medicina-Lithuania* (praca nr 20).

16. Kwapisz J., **Gadomska G.**, Stankowska K., Boinska J., Rość D. Wybrane parametry angiogenezy w nowotworach mieloproliferacyjnych. *Acta Haematol Pol.* 2013; 44 supl: 88-89.
17. Boińska J., **Gadomska G.**, Stankowska K., Góralczyk B., Woźniak K., Rość D. Ocena stężenia VEGF-A i rozpuszczalnych receptorów sVEGFR-2 u chorych na czerwienicę prawdziwą. *Acta Haematol Pol.* 2015; 46 (supl.1): 165.
18. Rość D., Boińska J., Stankowska K., Drela E., **Gadomska G.** Tytuł oryginału: Platelet-derived growth factor (PDGF-BB) and platelets in myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost.* 2013; 11 (suppl. 2): 1159.
19. Drela E., Rość D., **Gadomska G.**, Stankowska K., Boinska J., Ślusarz R., Michalska M. VEGF-A, sVEGFR-1, sVEGFR-2 in myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost.* 2013; 11 (suppl. 2): 976.
20. **Gadomska G.**, Stankowska K., Boińska J., Ślusarz R., Tylicka M., Michalska M., Jachalska A, Rość D. VEGF-A, sVEGFR-1, and sVEGFR-2 in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms. *Medicina-Lithuania.* 2017; 53(1): 34-39. (IF: 1.429, KBN/MNiSW: 20.000).

W kolejnych publikacjach przedstawiono wyniki badań: oceniające wpływ wybranych czynników proangiogennych na ryzyko zakrzepowe u chorych na czerwienicę prawdziwą oraz



oceniające wybrane czynniki angiogenne u chorych na nadpłytkowość samoistną w zależności od mutacji V617F genu *JAK2*, mutacji genu *CALR* i mutacji genu *MPL* (praca nr 21 i 22). Badania te wykazały: u chorych na czerwienicę prawdziwą dodatnią korelację między liczbą leukocytów we krwi powyżej 10 G/l i stężeniem VEGF-A we krwi co odzwierciedla potencjalną rolę śródbłonkowego czynnika wzrostu w patogenezie powikłań zakrzepowych oraz u chorych na nadpłytkowość samoistną – wysokie stężenie PDGF-BB i niskie stężenie SDF-1 $\alpha$  u chorych z obecną mutacją *CALR* co może wskazywać na udział tych chemokin w zaburzeniach metabolizmu wapnia płytek krwi u tych chorych.

21. Boińska J., **Gadomska G.**, Ziótkowska K., Woźniak K., Bartoszevska-Kubiak A., Rość D. *Angiogenic parameters and risk factor for thrombosis in polycythemia vera. Postępy Hig. Med. Dośw.* 2018; 72: 627-633. (IF: 0,783, KBN/MNiSW: 15.000 ).
22. **Gadomska G.**, Bartoszevska-Kubiak A., Boińska J., Matiakowska K., Ziótkowska K., Haus O., Rość D. *Selected parameters of angiogenesis and the JAK2, CALR, and MPL mutations in patients with essential thrombocythemia. Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018; 24 (7): 1056-1060. (IF: 1.852, KBN/MNiSW: 15.000 ).

W kręgu moich zainteresowań znalazły się również zaburzenia genetyczne u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego mające wpływ na rozwój choroby, jej przebieg, rokowanie i efekty leczenia. Badania dotyczyły częstości występowania mutacji V617F genu *JAK2* w nowotworach mieloproliferacyjnych Ph-ujemnych, analizy wpływu obecności wtórnych aberracji w komórkach Ph-ujemnych i Ph-dodatnich u chorych z CML na odpowiedź cytogenetyczną i molekularną, analizy fuzji genowych *PML/RARA* i *CBFB/MYH11* w ostrej białaczce szpikowej oraz znaczenia mutacji FLT3-ITD u chorych na AML.

Wyniki powyższych badań zostały upowszechnione w publikacjach nr 23 i 26. Prace nr 24 i 25 zostały przedstawione na XXIV Zjeździe PTHiT w Lublinie.

23. Łazarczyk E., Soszyńska K., Mucha B., Skonieczka K., Martenka J., Całbecka M., **Gadomska G.**, Haus O. *Analiza fuzji genowych PML/RARA i CBFB/MYH11 w ostrej białaczce szpikowej. Acta Haematol Pol* 2009; 40 (3): 633-644. (KBN/ MNiSW: 4.000).
24. Mucha B., Matiakowska K., Morgut-Klimkowska M., Całbecka M., Wyrowińska E., **Gadomska G.**, Szadziewska-Kowalska D., Skonieczka K., Haus O. *Czy obecność wtórnych aberracji w komórkach Ph-ujemnych i Ph-dodatnich u chorych z CML leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) ma wpływ na ich odpowiedź cytogenetyczną i molekularną? Acta Haematol Pol.* 2011; 42, supl: 98.

25. *Matiakowska K., Mucha B., Morgut-Klimkowska M., Kowalik A., Bartoszevska-Kubiak A., Całbecka M., Gadomska G., Haus O. Częstość występowania mutacji V617F genu JAK2 w czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej i mielofibrozie. Acta Haematol Pol. 2011; 42, supl: 108.*
26. *Matiakowska K., Morgut-Klimkowska M., Bartoszevska-Kubiak A., Soszyńska K., Mucha B., Skonieczka K., Różycki P., Całbecka M., Czyżewska M., Gadomska G., Haus O. Mutacja FLT3-ITD i jej związek z parametrami klinicznymi i hematologicznymi u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową - doniesienie wstępne. Postępy Nauk Med. 2013; 26(13): 240-246. (KBN/MNiSW: 6.000, Index Copernicus: 7.220).*

### C) Cykl publikacji poświęconych zaburzeniom hemostazy w innych chorobach

Celem badania była ocena procesu fibrynolizy oraz jego udziału w patogenezie powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Badania wykazały, że we krwi chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą nefropatią cukrzycową występują wysokie stężenia: tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA:Ag) i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1:Ag), które były kilkakrotnie wyższe u tych chorych niż u chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych. Ponadto we krwi chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią cukrzycową stwierdzono wysokie stężenie kompleksów plazmina-antyplazmina (PAP) i istotnie wyższą aktywność  $\alpha$ 2-antyplazminy ( $\alpha$ 2-AP). Wysokie stężenie t-PA:Ag we krwi chorych na cukrzycę typu 2 może świadczyć o aktywacji układu fibrynolizy u tych chorych. Natomiast wysokie stężenie PAI-1:Ag we krwi chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią cukrzycową może być czynnikiem hamującym proces fibrynolizy i może sprzyjać rozwojowi procesów włóknienia nerek poprzez hamowanie proteolizy tkankowej w nerkach (praca nr 27). Badania chorych na cukrzycę typu 2 z zespołem stopy cukrzycowej wykazały: niskie stężenie t-PA:Ag we krwi, co może świadczyć o uszkodzeniu śródbłonna naczyniowego oraz obniżone stężenie PAI-1:Ag i wysokie stężenie fibrynogenu we krwi, co może przyczyniać się do rozwoju powikłań zakrzepowych u tych chorych (praca nr 28, 29).

Kolejnym tematem badawczym była ocena procesu trombinogenezy i plazminogenezy u osób z otyłością prostą. Na podstawie analizy wybranych parametrów hemostazy odnotowano nasilony proces generacji trombiny w grupie osób z otyłością prostą prawdopodobnie jako skutek aktywacji krzepnięcia krwi torem wewnątrzpochodnym. Stwierdzono również nasilony proces generacji plazminy prowadzący do upośledzenia aktywności fibrynolitycznej krwi i zwiększonego ryzyka zakrzepicy u tych chorych (praca nr 30 i 31).



Celem kolejnej pracy badawczej była ocena ryzyka zakrzepicy żyłnej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, stosujących doustną lub przezskórną hormonoterapię zastępczą (HTZ). Na podstawie analizy badanych wskaźników hemostazy stwierdzono znacznie podwyższone stężenie czynnika tkankowego (TF) i istotne niskie stężenie inhibitora drogi zależnej od czynnika tkankowego (TFPI) we krwi kobiet stosujących HTZ (niezależnie od drogi podawania) w porównaniu do grupy kontrolnej, co może być przyczyną zwiększonego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej (praca nr 32).

Wyniki powyższych badań zostały upowszechnione w następujących publikacjach:

27. Iwan-Ziętek I., Rość D., Wernik T., Ruprecht Z., Bielis L., Kulwas A., Bielis R., **Gadomska G.**, Cisyńska M. *PAI-1 and some other fibrinolytic parameters in diabetes mellitus type 2 with nephropathy and without vascular complications. Wellness and support in good health and sickness. Pod redakcją Wydaw NeuroCentrum. 2009: 141-151. (KBN/MNiSW: 7.000).*
28. **Gadomska G.**, Matecka B., Kulwas A., Jundziłł W., Wieczór R., Ruprecht Z., Ruszkowska-Ciastek B., Stankowska K., Boinska J., Góralczyk B., Drela E., Stefańska N., Rość D. *Some risk factors of thrombosis and parameters of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes mellitus complicated diabetic foot syndrome. Health and wellness T. 1. Health and wellness. Sci. ed. W. Kurlej. Lublin: Wydaw Nauk NeuroCentrum. 2013: 59-69. (KBN/MNiSW: 5.000).*
29. Kulwas A., Lisewska B., Jundziłł W., Ruszkowska B., Drewniak W., Ruprecht Z., **Gadomska G.**, Rość D. *Tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in diabetic foot syndrome. Adv Med Sci. 2017; 62(1): 87-91. (IF: 2,064, KBN/ MNiSW: 15.000).*
30. Iwan-Ziętek I., Wieczór R., **Gadomska G.**, Ruszkowska B., Drewniak W., Kinasz-Różycka I., Kulwas A., Stankowska K., Rość D. *Thrombinogenesis in obesity. Nutrition and wellness in health and disease. Sci. eds. M. Szpringer, B. Zboina. Lublin: Wydaw NeuroCentrum. 2012: 21-32. (KBN/MNiSW: 5.000).*
31. Iwan-Ziętek I., Wieczór R., **Gadomska G.**, Ruszkowska R., Drewniak W., Kinasz-Różycka I., Stankowska A., Zastawna E., Rość D. *Plasminogenesis in obesity. Nutrition and wellness in health and disease. Sci. eds. M. Szpringer, B. Zboina. Lublin: Wydaw NeuroCentrum. 2012: 9-19.(KBN/MNiSW:5.000).*



32. Ruszkowska R., **Gadomska G.**, Bielis L., Gruszka M., Góralczyk B., Rość D., Odrowąż-Sypniewska G. *Risk of venous thromboembolic disease in postmenopausal women taking oral or transdermal hormone replacement therapy. J Zhejiang Univ Sci B.* 2011; 12(1): 12-17. ( *IF: 1.099, KBN/ MNiSW: 15.000*).

#### **D) Cykl publikacji poświęcony zaburzeniom angiogenezy w innych chorobach**

Moje zainteresowania obejmowały także udział procesu angiogenezy w patogenezie innych chorób, na przykład u chorych na chorobliwą otyłość. Na podstawie przeprowadzonych badań odnotowano wzrost wskaźników aktywacji komórek śródbłonna i ich udział w procesie zaburzeń hemostazy wiodących do powikłań sercowo-naczyniowych u tych chorych. Wyniki powyższych badań przedstawione zostały na „21st International Congress on Thrombosis” w Mediolanie w 2010 roku (praca nr 33).

Kolejne badania poświęcone były roli angiogenezy u chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych. Na podstawie analizy stężenia śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF:A) i jego receptorów - VEGFR-1 i VEGFR-2 we krwi chorych na cukrzycę typu 2 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu badanych wskaźników, co może sugerować, że właściwa kontrola leczenia cukrzycy może mieć wpływ na obniżenie ryzyka powikłań naczyniowych u tych chorych (praca nr 34 i 35).

Kolejnym tematem badawczym była ocena stężenia VEGF: A i rozpuszczalnych form receptora VEGF - sVEGFR-1 i sVEGFR-2 we krwi chorych na objawową miażdżycę tętnic kończyn dolnych (PAD). Na podstawie wybranych wskaźników angiogenezy wykazano wzrost stężenia VEGF: A we krwi chorych na PAD świadczący o wzmożonej aktywacji procesu angiogenezy oraz istotne obniżenie stężenia sVEGFR-2 , które może być efektem związania znacznych ilości VEGF z receptorem sVEGFR-2 w mechanizmie jego zablokowania. Uzupełnieniem tej pracy badawczej była ocena stężenia VEGF: A i rozpuszczalnych form receptorów VEGF - sVEGFR-1 i sVEGFR-2 we krwi chorych z objawową miażdżycą tętnic kończyn dolnych (PAD) w zależności od stopnia odżywienia. W grupie chorych na PAD i współistniejącą nadwagą lub otyłością zaobserwowano odpowiednio wyższe stężenie VEGF: A i sVEGFR-2 w porównaniu z chorymi na PAD i prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI). Nie uzyskano znaczących różnic w stężeniach sVEGFR-1 u chorych na PAD w zależności od BMI. Zaobserwowano istotną statystycznie dodatnią korelację między wskaźnikiem BMI a średnimi stężeniami sVEGFR-2. W podsumowaniu wyników badania stwierdzono, że współistnienie nadwagi lub otyłości u chorych na PAD może mieć wpływ na nasilenie procesu angiogenezy (praca nr 36 i 37).

Wyniki powyższych badań zostały opublikowane w następujących publikacjach:

33. Rość D., Iwan-Ziętek I., Michalska M., Gniłka w., Dąbrowiecki S., Góralczyk K., Sumińska-Jasińska K., Ciszzyńska M., **Gadomska G.**, Zastawna E., Koprowska E. *Vascular endothelium activation in morbid obesity. Pathophysiol Haemost Thromb. 2009/2010; 37 (suppl.1): A92.*
34. Ruszkowska-Ciastek B., Sokup A., Socha M.W., Ruprecht Z., Hałas L., Góralczyk B., Góralczyk K., **Gadomska G.**, Rość D. *A preliminary evaluation of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. J Zhejiang Univ Sci B. 2014; 15(6): 575-581. (IF: 1.278, KBN/MNiSW: 20.000).*
35. Wieczór R., **Gadomska G.**, Ruszkowska-Ciastek B., Stankowska K., Budzyński J., Fabisiak J., Suppan K., Pulkowski G., Rość D. *Impact of type 2 diabetes on the plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptors type 1 and type 2 in patients with peripheral arterial disease. J Zhejiang Univ Sci B. 2015; 16(11): 948-956. (IF: 1.303, KBN/MNiSW: 20.000).*
36. Wieczór R., **Gadomska G.**, Góralczyk B., Stankowska K., Budzyński J., Fabisiak J., Suppan K., Pulkowski G., Rość D. *Selected angiogenic factors in plasma of patients with lower limb symptomatic peripheral arterial disease - preliminary report. Int Angiol. 2015; 34 (6): 545-551. (IF: 0.899, KBN/ MNiSW: 15.000)*
37. Wieczór R., Wieczór A.M., **Gadomska G.**, Stankowska K., Fabisiak J., Suppan K., Pulkowski G., Budzyński J., Rość D. *Overweight and obesity versus concentrations of VEGF-A, sVEGFR-1 and VEGFR-2 in patients with lower limb chronic ischemia. J Zhejiang Univ Sci B. 2016; 17(1): 842-849. (IF: 1.676, KBN/MNiSW: 20.000).*

Kolejne publikacje dotyczyły próby oceny zależności stężenia VEGF-A i rozpuszczalnej formy receptora VEGF-A - sVEGFR-1 we krwi chorych na objawową miażdżycę kończyn dolnych jako wskaźnika przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Wyniki badania zostały przedstawione na kongresie „23rd Biennial International Congress on Thrombosis” w Walencji w 2014r. (praca nr 38).

38. Rość D., Wieczór R., Stankowska K., Góralczyk B., **Gadomska G.**, Budzyński J., Fabisiak J., Pulkowski G., Suppan K. *Plasma VEGF-A/sVEGFR-1 ratio as a potential ischemic marker in patients with symptomatic peripheral arterial disease - preliminary report. Thromb Res. 2014;133 (suppl.3): 95.*



Poza 38 omówionymi powyżej pracami jestem także współautorką 35 innych prac, a wśród nich 13 publikacji pełnotekstowych zamieszczonych w czasopismach polskojęzycznych i o zasięgu międzynarodowym oraz 4 w materiałach pozazjazdowych, a także 18 opublikowanych doniesień zjazdowych z 13 zjazdów krajowych i 6 zagranicznych. Tematyka tych prac dotyczy wielu zagadnień związanych z zasadniczym nurtem moich naukowych zainteresowań, ale jestem w nich najczęściej jednym z wielu współautorów. Problematyka tych badań to zaburzenia hemostazy w różnych chorobach układu krwiotwórczego, takich jak: zespoły mielodysplastyczne, ostra i przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka limfatyczna. Wiele prac dotyczy badań genetycznych w przewlekłej białaczce szpikowej, przewlekłej białaczce limfatycznej, zespołach mielodysplastycznych i zespole hipereozynofilowym. Są także publikacje poświęcone badaniom progenitorowych komórek śródbłonna u ludzi zdrowych, w nowotworach meeloproliferacyjnych, a także w cukrzycy. W 2 publikacjach pełnotekstowych zawarte są wyniki badań udziału czynników hemostazy w procesie gojenia ran po zabiegach neurochirurgicznych.

#### **6.1. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego poświadczona przez Bibliotekę Medyczną (w załączeniu)**

Analiza bibliometryczna mojego dorobku naukowego obejmuje:

- oryginalne, pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach posiadających „impact factor” - 17 (IF=27.223; KBN/MNiSW=370.000),
- oryginalne, pełnotekstowe prace naukowe prace w czasopismach bez „impact factor” – 11 (KBN/MNiSW=50.000),
- pracę poglądową w czasopiśmie z „impact factor” – 1 (IF=0,783; KBN/MNiSW=15.000),
- rozdziały w podręcznikach międzynarodowych – 10 (KBN/MNiSW=52.000),
- monografię w języku polskim (osiągnięcie naukowe) -1 (KBN/MNiSW=25.000),
- streszczenia ze zjazdów: międzynarodowych - 9, ze zjazdów krajowych – 23,
- publikację pełnotekstową w suplemencie czasopisma nie posiadającego „impact factor”- 1 (KBN/MNiSW= 4.0000; IC=4.730),

- list do redakcji czasopisma posiadającego „impact factor” – 1 (IF=13.160; KBN/MNiS=50.000).

**Łączna wartość punktacji KBN/MNiSW: 566.000**

**Wartość wskaźnika IF: 41.170**

**Cytowania (Web of Science): 75**

**Cytowania (Scopus): 76**

**Index H=5 (Web of Science)**

**Index H=5 (Scopus)**

## **6.2. Współpraca naukowa**

1. Katedra Patofizjologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, w ramach działalności statutowej realizacja projektu - zaburzenia hemostazy w nowotworach mieloproliferacyjnych,
2. Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu - badanie genetyczne podłoża nowotworów układu krwiotwórczego,
3. Katedra Endokrynologii i Diabetologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu - badanie angiogenezy u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u chorych na cukrzycę i powikłaniami naczyniowymi,
4. Klinika Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu - badanie angiogenezy u chorych z objawową miażdżycą tętnic kończyn dolnych,
5. Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego i Neurochirurgicznego, Katedra Pielęgniarstwa Zabiegowego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu - badanie angiogenezy w procesie gojenia ran u chorych po operacjach neurochirurgicznych.

## **6.3. Udział w projektach badawczych**

1. 1999r. - 2004r. - „Trombinogeneza i plazminogeneza w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych” - zadanie badawcze realizowane w ramach projektu



prowadzonego przez Katedrę Patofizjologii Collegium Medicum w Bydgoszczy - jako badacz.

2. 2012r. – 2016r. - „Zaburzenia hemostazy w chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego”- zadanie badawcze realizowane w ramach działalności statutowej - utrzymanie potencjału badawczego, Oddział Kliniczny Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu - jako osoba kierująca badaniem.
3. 2014r. - 2015r. – „ Angiogeneza w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego” - zadanie badawcze realizowane w ramach działalności statutowej, utrzymanie potencjału badawczego, Oddział Kliniczny Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu - jako osoba kierująca badaniem.
4. 2016r. - 2018r. - „Zaburzenia hemostazy i angiogenezy w nowotworach mieloproliferacyjnych” zadanie badawcze realizowane w ramach działalności statutowej, utrzymanie potencjału badawczego, Klinika Hematologii CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu - jako osoba kierująca badaniem.

#### **6.4. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach**

- prezentacja doświadczeń w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową w Oddziale Hematologii w Bydgoszczy na spotkaniach Grupy Roboczej Przewlekłej Białaczki Szpikowej organizowane przez Klinikę Hematologii i Transplantologii w Gdańsku w latach 2011-2013,
- wygłoszenie referatu na konferencji pt. „ 50 urodziny chromosomu Ph” w Bydgoszczy w 2010 roku, pt.: „Białaczki Ph (+) w województwie kujawsko-pomorskim – doświadczenie ośrodka bydgoskiego”,
- wygłoszenie referatu na spotkaniu Oddziału Bydgosko-Toruńskiego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w 2013 roku na temat: „Charakterystyka kliniczna i ocena czynników prognostycznych u pacjentów z zespołami MDS leczonych w latach 2008-2012 w ośrodku bydgoskim”,
- prezentacja pracy posterowej na temat: „TF and TFPI in essential thrombocythemia” na „23rd International Congress on Thrombosis” w Walencji w 2014 roku.

## 6.5. Członkostwo w krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

Jestem członkiem w następujących towarzystwach naukowych:

1. Oddziału Bydgosko - Toruńskiego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, a od 2008r. zastępcą zarządu tego oddziału,
2. Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG),
3. Polskiej Grupy Szpiczakowej,
4. Polskiej Grupy Roboczej Przewlekłej Białaczki Szpikowej,
5. Polskiej Grupy ds. Hemostazy PTHiT.

## 7. Działalność dydaktyczna

1. W latach 2009-2012 zatrudniona byłam na stanowisku asystenta w Katedrze Patofizjologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu, prowadziłam zajęcia z przedmiotu „Patofizjologia” ze studentami III roku Wydziału Lekarskiego.
2. W 2010 roku byłam współinicjatorką powołania Oddziału Klinicznego Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego w struktury Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu, brałam czynny udział w organizacji tego oddziału oraz w tworzeniu programu nauczania przedmiotu „Choroby wewnętrzne – hematologia”.
3. W latach 2011–2013 pełniłam funkcję p.o. kierownika Oddziału Klinicznego Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego na Wydziale Lekarskim CM w Bydgoszczy i asystenta prowadzącego zajęcia ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego z przedmiotu „Choroby wewnętrzne – hematologia”.
4. Od 2014r. do czerwca 2018r. prowadziłam zajęcia ze studentami III roku Wydziału Lekarskiego z przedmiotu „Propedeutyka chorób wewnętrznych”, ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego z przedmiotu „Choroby wewnętrzne” oraz ze studentami IV i V roku Wydziału Lekarskiego z przedmiotu „Choroby wewnętrzne – hematologia”.

W ramach swojej działalności dydaktycznej byłam promotorem trzech prac magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym CM w Bydgoszczy na następujące tematy:

1. „VEGF: A w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych” (2011r.),



2. „Komórki progenitorowe śródbłonka w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych” (2013r.),
3. „TF i TFPI w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych” (2013r.).

Pełniąc funkcję ordynatora Oddziału Hematologii, następnie p.o. kierownika Oddziału Klinicznego Hematologii w latach 2005-2013, sprawowałam nadzór merytoryczny nad lekarzami medycyny odbywającymi staże: podyplomowe, kierunkowe z hematologii w ramach specjalizacji z chorób wewnętrznych, hematologii i onkologii klinicznej.

W latach 2010-2011 prowadziłam wykłady z hematologii na kursie przygotowawczym do specjalizacji z pielęgniarstwa zachowawczego – moduł pielęgniarstwa hematologicznego.

Od 2008 roku prowadzę wykłady z hematologii dla diagnostów laboratoryjnych w ramach cyklicznych kursów z „Diagnostyki niedokrwistości i hematologicznych zespołów rozrostowych”, prowadzonych przez Katedrę Patofizjologii CM w Bydgoszczy.

#### **8. Inne aspekty działalności organizacyjnej na rzecz Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

W celu sprostania wymogom określonym w standardach leczenia chorych na ostre białaczki uczestniczyłam w latach 2010-2011 w realizacji programu zdrowotnego pt.: „Narodowy program zwalczania nowotworów”, nazwa zadania: „ Program doskonalenia diagnostyki i leczenia białaczek ostrych u dorosłych w Polsce z dostosowaniem do zaleceń Unii Europejskiej i Współpracy z European Leukemia NET” finansowanego przy współudziale funduszy europejskich. Pozyskane fundusze pozwoliły na zakup sprzętu medycznego dla Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy. Zakup obejmował: czterostanowiskowy system nadzoru hematologicznego z nadzorem centralnym i defibrylatorem, defibrylator przenośny, komorę laminarną, cytometr przepływowy, ultrasonograf przenośny, pompy infuzyjne objętościowe przepływowe oraz wirówkę laboratoryjną z chłodzeniem i systemem termostatycznym.

#### **9. Dodatkowe umiejętności, kursy i szkolenia**

Nieustannie podnoszę swoje kwalifikacje zawodowe i naukowe uczestnicząc regularnie w:

- Zjazdach Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT),
- Międzynarodowych Konferencjach Szkoleniowych PTHiT,
- konferencjach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych,
- spotkaniach Grupy Roboczej Przewlekłej Białaczki Szpikowej,
- sympoziach naukowych Polskiej Grupy Szpiczakowej,
- cyklach konferencji „Innowacje w Hemostazie”,
- spotkaniach Polskiej Grupy ds. Hemostazy PTHiT,
- cyklu konferencji „Postępy w Hemostazie”,
- w corocznych konferencjach Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH),
- w corocznych konferencjach Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA),
- w konferencjach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO),
- innych: warsztatach szkoleniowych, tematycznych konferencjach edukacyjnych itp.

Zdobyłam certyfikaty z następujących szkoleń w zakresie:

- „Podstawy diagnostyki ultradźwiękowej” organizowane przez Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Warszawie (19-20.10.1987r.),
- „Postępy w immunologii i transfuzjologii” organizowane przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (26.05-28.05.1998r.).

Posiadam wiele certyfikatów potwierdzających mój udział w licznych kongresach, zjazdach i sympoziach tematycznych.

Dnia 29.09.2017r. otrzymałam nagrodę zespołową II<sup>o</sup> JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy za osiągnięcia naukowo-badawcze za 2016r.

Grażyna Gadomska

Bydgoszcz, 31.10.2018r.