

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko:

Hanna Lesiewska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

Doktor nauk medycznych w dziedzinie: medycyna

Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Bydgoszczy, grudzień 1999.

Tytuł rozprawy: „Ocena rogówki po operacji zaćmy”, promotor: prof. dr hab. Józef Kałużny, recenzenci: prof. dr hab. Krystyna Raczyńska, prof. dr hab. Janusz Czajkowski

II stopień specjalizacji w zakresie okulistyki- 1992

I stopień specjalizacji w zakresie okulistyki- 1988

Lekarz medycyny, II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku, 1984

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2011 – obecnie – Klinika Chorób Oczu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, adiunkt

1985-2011 - Klinika Chorób Oczu Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, od 2004 - Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, asystent

1984-1985 – staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu im. XXX-lecia PRL (obecnie Szpital Uniwersytecki im. Dr J. Biziele) w Bydgoszczy

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

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Wybrane parametry biochemiczne oraz warianty polimorficzne genów u chorych z zespołem pseudoeksfoliacji.

b) Hanna Lesiewska

Wydawnictwo Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 2017

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

Zespół pseudoeksfoliacji (PEX) spotykany jest na całym świecie, a średnia częstość jego występowania w populacji powyżej 60. roku życia waha się od 10 do 20%. Objawem patognomonicznym dla tego zespołu są osady włókienkowe w przednim odcinku gałki ocznej, powstające w wyniku nadmiernej ich produkcji i/lub niewystarczającego rozkładu. Osady te zbudowane są z mikrofibryli, otoczonych substancją amorficzną. Materiał PEX ma złożoną strukturę glikoprotein/proteoglikanów, zawiera głównie składniki, wchodzące w skład włókien elastycznych. Ostateczne rozpoznanie może być postawione po stwierdzeniu typowych osadów na przedniej powierzchni soczewki po rozszerzeniu źrenicy. Jednakże klasyczny obraz „tarczy osadów” na soczewce odpowiada bardzo zaawansowanemu stadium choroby, które jest poprzedzone długim, przewlekłym, subklinicznym przebiegiem. Zespół PEX od wielu lat wzbudza zainteresowanie okulistów między innymi ze względu na współistnienie jaskry. Jest on najważniejszym zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka jaskry otwartego kąta: 25% wszystkich przypadków jaskry otwartego kąta na świecie, to jaskra związana z zespołem PEX. Drugim ważnym problemem jest zwiększona częstość i poważniejszy przebieg powikłań śród- i pooperacyjnych zabiegu usunięcia zaćmy u chorych z zespołem PEX. Chirurgia zaćmy u chorych z zespołem PEX uważana jest za pewne wyzwanie z powodu osłabienia więzadełek Zinna i słabo rozszerzającej się źrenicy. Powikłania, takie jak zerwanie więzadełek, upływ ciała szklistego, przerwanie bariery krwi-ciecz wodnista, włóknienie torebki przedniej soczewki, zaćma wtórna oraz decentracja czy dyslokacja sztucznej soczewki, występują częściej i mają poważniejszy przebieg u chorych z zespołem PEX.

Zespół PEX występuje znacząco częściej w pewnych rejonach oraz w niektórych grupach ludności. W krajach skandynawskich stwierdzany jest u 20-25% populacji, w Stanach Zjednoczonych - u około 1,6-3,0% wśród rasy białej, a tylko u 0,4%

Afroamerykanów. Za główny powód różnic w częstości występowania zespołu PEX w różnych populacjach uważa się czynniki genetyczne. Oprócz regionalnego występowania, o genetycznym podłożu świadczy występowanie rodzinne, częstsze u bliźniąt jednojajowych, i zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu PEX u krewnych chorego. Badania genetyczne zespołu PEX napotykają jednak na trudności ze względu na późne jego ujawnianie i często bezobjawowy przebieg. Szeroko zakrojone badania wykazały, że trzy polimorfizmy jednonukleotydowe genu LOXL1 są silnie związane z występowaniem zespołu PEX. Ten związek został również potwierdzony w polskiej populacji.

W badaniach nad patogenezą zespołu PEX bierze się też pod uwagę wiele czynników pozagenetycznych: dietę, reakcje autoimmunologiczne, czynniki infekcyjne, urazy. Coraz więcej doniesień wskazuje też, że stres oksydacyjny stanowi główny mechanizm związany z patofizjologią zespołu PEX. Podnosi się również rolę procesów zapalnych i amyloidogenezy; w tych procesach ważną rolę odgrywają enzymy lizosomalne.

Ponieważ materiał PEX stwierdzono też w pozagłukowych lokalizacjach, w tkance łącznej organów wewnętrznych, pojawiły się sugestie, że zespół PEX jest częścią ogólnoustrojowego zaburzenia substancji pozakomórkowej, a u chorych można spodziewać się współistnienia chorób systemowych. Bierze się pod uwagę choroby sercowo-naczyniowe i zaburzenia krążenia w centralnym układzie nerwowym. Stwierdzono też pewne cechy wspólne z chorobą Alzheimera.

Celem pracy była ocena równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej oraz aktywności enzymów lizosomalnych u chorych z zespołem pseudoeksfoliacji. Tematem badań było też sprawdzenie, czy istnieje związek między zespołem PEX a chorobą Alzheimera i chorobami sercowo-naczyniowymi oraz określenie czy polimorfizmy genów CLU i SOD1 mają wpływ na występowanie zespołu PEX w polskiej populacji.

Badania przeprowadzałam u chorych, którzy zgłaszali się do Kliniki Chorób Oczu CM UMK w celu operacji zaćmy. Do grupy badanej włączałam 96 kolejnych osób, u których rozpoznano zespół pseudoeksfoliacji na podstawie badania w lampie szczelinowej po rozszerzeniu źrenic. Do grupy kontrolnej włączałam 91 chorych powyżej 60. roku życia, z zaćmą, lecz bez stwierdzonego zespołu PEX. Wszyscy chorzy poddani zostali dokładnemu badaniu okulistycznemu. U każdego pacjenta sprawdzana była ostrość wzroku z najlepszą korekcją, cwg mierzone było tonometrem bezkontaktowym, po rozszerzeniu źrenic 1% roztworem Tropicamidu oceniałam przedni odcinek w biomikroskopie, a dno oczu- wziernikowaniem prostym. Zbierano dokładny wywiad, pytając o obecne i przebyte choroby oraz stosowane leki. Z badań wyłączałam chorych, których stan mógł mieć wpływ na badane parametry oraz chorych z innymi niż zaćma i zespół pseudoeksfoliacji schorzeniami narządu wzroku. Obliczałam BMI na podstawie wagi i wzrostu chorych. Chorzy mieli pobieraną krew z żyły przedramienia na czczo. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych w erytrocytach była oznaczana w ciągu 1 godziny od pobrania krwi. Oznaczano aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GPx). Oznaczano też stężenie dialdehydu malonowego (MDA) i dienów sprzężonych w erytrocytach i osoczu. Dla pozostałych oznaczeń osocze po odwirowaniu było mrożone w temperaturze -70°C . Oznaczano aktywność enzymów lizosomalnych: Katepsyny D (KAT D), alfa-1-antytrypsyny (A1AT), kwaśnej fosfatazy (AcP) i arylosulfatazy (AS). Poza tym oznaczane było stężenie parametrów lipidowych: cholesterolu całkowitego (TC), triglicerydów (TG), frakcji HDL cholesterolu. Frakcja LDL cholesterolu obliczana była przy pomocy wzoru Friedewalda. Obliczono stężenie non-HDL oraz wartość wskaźników TC/HDL-C i TG/HDL-C. Oznaczano też stężenie białka C-reaktywnego (hsCRP) oraz amyloidów $\beta 40$ i $\beta 42$ w osoczu. U części chorych, u których ostrość wzroku na to pozwalała, wykonano testy screeningowe oceniające funkcje poznawcze: MMSE i Test Rysowania Zegara. Oceniono częstość występowania

wybranych polimorfizmów genów SOD1 i CLU w badanych grupach. Grupy badana i kontrolna nie różniły się statystycznie pod względem wieku i płci. Mediana wieku dla grupy z zespołem PEX wynosiła 76 lat, dla grupy kontrolnej - 75 lat. Wśród chorych z zespołem PEX kobiety stanowiły 73%, w grupie kontrolnej - 64,5%. Obie grupy nie różniły się też pod względem BMI i częstości palenia papierosów - uważa się, że te dwa wskaźniki mogą mieć wpływ na równowagę oksydacyjną organizmu, której markery były przedmiotem niniejszych badań.

Aktywność enzymów antyoksydacyjnych była wyższa u chorych z zespołem PEX; różnicę statystycznie istotną stwierdziłam dla wszystkich badanych enzymów: SOD ($p=0,00008$), GPx ($p=0,03$) i CAT ($p=0,02$). Nie stwierdziłam różnic statystycznie istotnych dla stężenia MDA w osoczu i erytrocytach, stężenie dienów sprzężonych w osoczu i erytrocytach było wyższe w grupie kontrolnej. U chorych z zespołem PEX enzymy antyoksydacyjne były dotychczas badane w surowicy i w tkankach odcinka przedniego oka. Stwierdzono spadek aktywności enzymów antyoksydacyjnych w surowicy chorych z zespołem PEX. Z kolei w przednim odcinku oka aktywność SOD była wyższa u tych chorych. Ponieważ erytrocyty są bardzo wrażliwe na działanie reaktywnych form tlenu, postanowiłam zbadać aktywność tych enzymów właśnie w erytrocytach. Stwierdzony w moich badaniach wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych u chorych z zespołem PEX wskazuje na rolę stresu oksydacyjnego w jego patogenezie oraz na mobilizację mechanizmów obronnych u chorych.

Wśród możliwych czynników odgrywających rolę w patogenezie zespołu PEX wymienia się też procesy zapalne. Do markerów stanu zapalnego należą enzymy lizosomalne. Enzymy te należą do kwaśnych hydrolaz i odpowiadają za hydrolizę składników wewnątrz- i pozakomórkowych. Do destabilizacji lizosomów i uwolnienia ich enzymów dochodzi na wczesnym etapie umiarkowanego stresu oksydacyjnego. W systemie lizosomalnym dochodzi

również do zaburzeń podczas procesu starzenia się. Badania doświadczalne na zwierzętach sugerują, że lizosomalny gen regulujący (LYST), kluczowy dla syntezy białka odpowiedzialnego za funkcjonowanie lizosomów może odgrywać rolę w patogenezie PEX. Według niektórych autorów zaburzenia lizosomów mogą być również odpowiedzialne za powstawanie zmian degeneracyjnych w siatkówce oka, prowadząc do gromadzenia się w niej cytotoksycznych białek. W niniejszej pracy badano aktywność czterech enzymów w osoczu: kwaśnej fosfatazy (AcP), alfa-1-antytrypsyny (AAT), Katepsyny D (KAT D) i arylosulfatazy (AS). Kwaśna fosfataza odgrywa ważną rolę w regulacji gospodarki fosforanowej w tkance kostnej, ale zmiany jej aktywności opisywano w wielu różnych schorzeniach oraz u osób starszych. Alfa-1-antytrypsyna bierze między innymi udział w regulacji procesów zapalnych. Katepsyny biorą udział w wewnątrzlizosomalnej degradacji zużytych białek komórkowych oraz białek, które przedostały się do komórki na drodze endocytozy. Katepsyna D bierze udział w trawieniu ok. 20% białek. Arylosulfataza jest obecna w organizmie ludzkim niemal we wszystkich tkankach i płynach ustrojowych. W niniejszym badaniu aktywność KAT D ($p=0,00003$) i AS ($p<0,000001$) była statystycznie wyższa u chorych z zespołem PEX, a AcP ($p=0,00004$) - niższa w tej grupie. Aktywność A1AT była tylko nieznacznie wyższa u chorych z zespołem PEX i różnica ta nie była statystycznie istotna. Być może ma to związek ze stwierdzoną wyższą aktywnością katepsyny D u chorych z PEX, gdyż A1AT jest inhibitorem katepsyny D. Zaburzenia aktywności badanych enzymów lizosomalnych wskazują na rolę procesów zapalnych w zespole PEX. Zapalenie o umiarkowanym nasileniu oraz zaburzona aktywność enzymów proteolitycznych mogą nasilać odkładanie się typowych dla PEX osadów.

Ponieważ materiał PEX stwierdzono też w pozagątkowych lokalizacjach, w tkance łącznej organów wewnętrznych, pojawiły się sugestie, że zespół PEX jest częścią ogólnoustrojowego zaburzenia substancji pozakomórkowej, a u chorych można spodziewać się współistnienia

chorób systemowych. Bierze się pod uwagę choroby sercowo-naczyniowe i zaburzenia krążenia w centralnym układzie nerwowym. Stwierdzono też pewne cechy wspólne z chorobą Alzheimera.

Według niektórych autorów u chorych z zespołem PEX należy spodziewać się współistnienia chorób ogólnoustrojowych. Stwierdzano współistnienie zespołu PEX z chorobami naczyniowymi, a wśród nich z: dusznicą bolesną, nadciśnieniem tętniczym, zawałem serca, niedokrwieniem mózgu, tętniakiem aorty brzusznej. Silny związek między stężeniem lipidów i białka c-reaktywnego w osoczu a ryzykiem powstania wyżej wymienionych chorób został wielokrotnie potwierdzony. Te obserwacje skłoniły mnie do zbadania zależności między zespołem PEX a stężeniem cholesterolu całkowitego, triglicerydów, frakcji HDL, LDL i non-HDL oraz hsCRP w osoczu. Nie stwierdziłam statystycznych różnic pomiędzy grupami w zakresie stężenia lipidów, wartości wskaźników TC/HDL-C, TG/HDL-C oraz stężenia hs-CRP. Wyniki te nie potwierdzają wniosków niektórych badaczy, wskazujących na podwyższone stężenia cholesterolu i triglicerydów oraz CRP u chorych z zespołem PEX. Badani zostali podzieleni na podgrupy zależnie od ryzyka chorób naczyniowych serca wg AHA: z niskim ryzykiem – stężenie hsCRP $<1,0$ mg%, ze średnim ryzykiem - hsCRP $>1,0$ mg% i $<3,0$ mg% i z wysokim ryzykiem – hsCRP $>3,0$ mg%. Odsetek chorych z różnym ryzykiem chorób naczyniowych serca również nie różnił się pomiędzy grupami. Wyniki te nie wskazują więc na większe ryzyko zachorowania na choroby naczyniowe serca wśród chorych z zespołem PEX.

W literaturze spotyka się opinie o podobieństwach między zespołem PEX a chorobą Alzheimera (AD). Do tych wspólnych cech ma między innymi należeć wpływ stanu zapalnego oraz odkładanie się nierozpuszczalnych białek. Głównym składnikiem blaszek odkładających się w naczyniach kory i opon mózgowych chorych z AD jest amyloid β 39-43. U osób z tą chorobą stwierdzono nieprawidłowy - podwyższony lub obniżony - poziom

amyloidów β 40 i 42 w osoczu. Wyniki badań stężenia peptydów typowych dla AD (A β 38, A β 40, A β 42) w cieczy wodnistej i osoczu chorych z zespołem PEX są sprzeczne: opublikowano zarówno wyniki podwyższonego stężenia u chorych z zespołem PEX, jak i stwierdzono brak różnic w porównaniu do grup kontrolnych. Niektórzy autorzy sugerują, że u pacjentów z chorobą Alzheimera zespół PEX stwierdzany jest częściej niż w zdrowej populacji. W moim badaniu nie stwierdziłam różnic w stężeniach amyloidów A β 40 i A β 42 w osoczu pomiędzy chorymi z zespołem PEX i grupą kontrolną. Istnieją natomiast pozytywne korelacje między stężeniami amyloidów w osoczu a wskaźnikami stresu oksydacyjnego, co potwierdza teorię o indukowaniu stresu oksydacyjnego przez podwyższony poziom amyloidów. Dodatkowo zbadalam funkcje poznawcze pacjentów przy pomocy testu Mini Mental State Examination (MMSE) i Testu Rysowania Zegara. Chorzy poddani tym testom, z zespołem PEX i z grupy kontrolnej, nie różnili się pod względem wykształcenia. Test MMSE jest testem screeningowym w kierunku zaburzeń kognitywnych. Osoby z prawidłowymi funkcjami poznawczymi uzyskują 27-30 punktów, z lekkimi zaburzeniami- 21-26, z umiarkowanymi- 11-20, a z ciężkimi- 0-10 punktów. W obu grupach chorzy uzyskali średnio 26 punktów, czyli wykazywali lekkie zaburzenia kognitywne, które mogą być tłumaczone ich wiekiem. Również w Teście Rysowania Zegara, który polegał na narysowaniu tarczy zegarowej i wskazówek pokazujących „10 minut po godzinie 11”, nie stwierdziłam różnic między grupami. Wyniki własne nie potwierdzają więc związku między zespołem PEX a chorobą Alzheimera. Nie wskazują też na rolę amyloidu w patogenezie tego zespołu.

Wyniki moich badań wskazują, że stres oksydacyjny jest jednym z czynników, biorących udział w patogenezie zespołu PEX. Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) należy do kluczowych enzymów antyoksydacyjnych, przeciwdziałających szkodliwemu działaniu wolnych rodników tlenowych. Katalizuje ona dwuetapową reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego, w której anionorodnik ten zamieniany jest na mniej toksyczną formę tlenu

- nadtlenek wodoru. Istnieją trzy izoenzymy SOD; SOD1 występuje w cytoplazmie i jądrze każdej komórki, a duże stężenie tego izoenzymu stwierdzono między innymi w erytrocytach. Opisane w literaturze polimorfizmy *SOD1* rs10432782 i rs2070424 powodują zmiany aktywności dysmutazy ponadtlenkowej. Ponieważ u chorych z zespołem PEX stwierdziłam wyższą aktywność SOD w erytrocytach, sprawdziłam częstość występowania tych polimorfizmów w badanych grupach. Nie stwierdziłam różnic w częstości występowania badanych polimorfizmów pomiędzy chorymi z zespołem PEX i w grupie kontrolnej. Stwierdzona zwiększona aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach u chorych z zespołem PEX zachęca więc do zbadania innych polimorfizmów genu kodującego SOD1 u chorych z tym zespołem.

Jako gen mogący odgrywać modyfikującą rolę w zespole PEX typowany jest gen *CLU*. Jest to gen kodujący klasterynę i, podobnie jak *LOXLI*, uważany jest za jeden z genów regulujących zarówno produkcję, jak i odkładanie się substancji pozakomórkowej. Klasteryna przeciwdziała wytrącaniu się i gromadzeniu nieprawidłowych pozakomórkowych protein. Uważa się, że niedobór tego białka może prowadzić do powstawania osadów w zespole PEX. Stwierdzenie obecności klasteryny w osadach PEX oraz jej obniżonego stężenia w płynie komory przedniej u chorych z zespołem PEX skłoniło niektórych badaczy do poszukiwania związku między wariantami genu *CLU* a zespołem PEX. Opublikowane wyniki wskazują, że najczęstsze warianty genu *CLU* mogą w pewnym stopniu zwiększać ryzyko zachorowania na zespół PEX w niektórych populacjach: niemieckiej, australijskiej i południowych Indii. Postanowiłam sprawdzić, czy istnieją ewentualne zależności pomiędzy zespołem PEX a dwoma polimorfizmami genu *CLU*: rs3087554 i rs2279590 w polskiej populacji. Częstość występowania alleli u chorych z zespołem PEX i w grupie kontrolnej dla obu badanych polimorfizmów była bardzo zbliżona; różnica nie była statystycznie istotna. Natomiast rozkład częstości haplotypów genu *CLU* różnił się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi

grupami ($p=0,03$). Haplotyp CT zmniejsza ryzyko zespołu PEX 18 razy. Z kolei haplotyp TT prawie dwukrotnie zwiększa ryzyko ujawnienia się zespołu PEX, ale wynik nie był statystycznie istotny. A więc badane warianty genu *CLU* mogą odgrywać pewną rolę w patofizjologii zespołu PEX w polskiej populacji.

Wnioski. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych w erytrocytach jest wyższa u chorych z zespołem pseudoeksfoliacji, co wskazuje na istnienie stresu oksydacyjnego u podłoża tego schorzenia i mobilizację układu obronnego u tych chorych. U chorych z zespołem pseudoeksfoliacji aktywność enzymów lizosomalnych: arylosulfatazy, alfa-1-antytrypsyny i katepsyny D jest wyższa, co świadczy o destabilizacji lizosomów. Może to zaburzać procesy degradacji i powodować akumulację materiału PEX w tkankach. Parametry gospodarki lipidowej i poziom hsCRP w osoczu nie różnią się u chorych z zespołem PEX i z grupy kontrolnej, co świadczy o braku zwiększonego ryzyka chorób naczyniowo-sercowych u w zespole PEX. Nie ma różnic w stężeniu amyloidów $\beta 40$ i $\beta 42$ w osoczu u chorych z zespołem PEX i w grupie kontrolnej, co wraz z brakiem różnic w wynikach testów kognitywnych nie potwierdza związku zespołu pseudoeksfoliacji z chorobą Alzheimera. Polimorfizmy genu *SOD1*: rs10432782 i rs2070424 nie są związane z występowaniem zespołu PEX w polskiej populacji, natomiast polimorfizmy genu *CLU*: rs3087554 i rs2279590 mają związek z występowaniem zespołu PEX w polskiej populacji.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

a) podsumowanie dorobku naukowego

Poza monografią, jestem autorką lub współautorką 35 publikacji naukowych (26 prac oryginalnych, 3 prace poglądowe, 1 opis przypadku, 5 listów do redakcji), w tym 17 jako pierwszy autor. Jestem też autorką lub współautorką trzech rozdziałów w podręcznikach; wydanych przez TNT, Toruń, 2007: *Studia Societatis Scientiarum Torunensis* i Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy, Bydgoszcz, 2014: *Bioimplanty w medycynie*. Sumaryczna

punktacja wszystkich publikacji wynosi: IF=31,545, w tym jako pierwszy autor- 17,208; wartość punktacji KBN/MNiSzW- 483.

Początkowo głównym celem moich zainteresowań badawczych była zaćma. Na ten temat opublikowałam 11 publikacji, z tego 6 po uzyskaniu stopnia doktora (IF wszystkich publikacji=4,126). Zaćma jest często uważana za normalny wynik starzenia się organizmu. Nasze badania wykazały, że wiek polskich pacjentów operowanych z powodu zaćmy obniża się. Może być to wynikiem zmian w dostępności do leczenia, w wymaganiach co do ostrości wzroku czy większej chęci chorych do poddania się operacji. Stwierdziłam również, że wiek polskich pacjentów z zaćmą jest dużo niższy niż operowanych w Norwegii ($p<0,0001$). Trudno to wytłumaczyć wyżej wymienionymi faktami. Różne badania potwierdziły, że zaćma jest chorobą wieloczynnikową, a więc młodszy wiek polskich pacjentów może być spowodowany przez niektóre czynniki ryzyka wpływające na naszą populację. Różnice w częstości występowania badanych czynników ryzyka udało się wykazać jedynie dla spożywania alkoholu i palenia papierosów- częstszego u polskich chorych. Z kolei chorzy w Norwegii częściej mieszkali na wsi. Dalsze publikacje dotyczyły operacji usunięcia zaćmy. Przede wszystkim zajęłam się oceną rogówki po operacji zewnątrztorebkowego usunięcia zaćmy oraz po fakoemulsyfikacji. Stan rogówki w dużym stopniu wpływa na pooperacyjną ostrość wzroku. W badaniach prospektywnych oceniana była grubość rogówki, gęstość komórek śródbłonka oraz niezborność. Jednym z najciekawszych wyników tych badań było stwierdzenie, że nawet dwa lata po operacji zaćmy utrata komórek śródbłonka rogówki następuje w tempie szybszym od fizjologicznego (0,5-0,6% na rok). Wbrew oczekiwaniom, wielkość utraty tych komórek nie zależała od ich przedoperacyjnej gęstości. Badaliśmy również różnice w długości osiowej gałek ocznych przed i po operacji zaćmy i stwierdziliśmy, że różnice te nie są wynikiem zmiany krzywizny rogówki. W innym badaniu oceniane było bezpieczeństwo operacji zaćmy w oczach krótkowzrocznych z długością gałki

powyżej 26 mm. W oparciu o wyniki własne oceniano śród- i pooperacyjne powikłania oraz skuteczność operacji zaćmy. Nasze wyniki dowiodły, że wszczepianie sztucznych soczewek w oczach krótkowzrocznych z zaćmą jest procedurą skuteczną i bezpieczną. Tematem innej publikacji było wszczepianie sztucznych soczewek wewnątrzgałkowych u dzieci i młodzieży. Przez długi czas problem ten pozostawał kontrowersyjny ze względu na rozwój dziecięcej gałki ocznej, jej mniejsze rozmiary, większą reaktywność tkanek i długie życie pacjentów po operacji. Nasze retrospektywne badanie z okresem kontroli do 10 lat potwierdziło opinię, że wszczepianie sztucznych soczewek u dzieci i młodzieży powinno być zalecane. Pseudosoczewkowość jest związana z utratą zdolności akomodacji. Skupiliśmy się na tym problemie w badaniu o „pseudoakomodacji” u młodzieży. Wyniki wszczepiania sztucznych soczewek wieloogniskowych wciąż są niesatysfakcjonujące u chorych, którzy oczekują bardzo dobrego widzenia. W naszym badaniu ocenialiśmy położenie sztucznych soczewek przy pomocy ultradźwięków i stwierdziliśmy, że podczas patrzenia do bliży przesuwają się one do przodu. To przesunięcie może tłumaczyć zauważoną u naszych młodych pacjentów pewnego stopnia pseudoakomodację.

Grubość rogówki po operacji zaćmy. Obserwacje wczesne. Lesiewska-Junk H. Klin. Oczna, 1992, 94:341-342.

Senile and presenile cataract. Survey of patients undergoing cataract surgery. Lesiewska-Junk H. Acta Ophthalmol., 1994, 72:602-605.

Śródbłonek rogówki po operacjach zaćmy. Szweda E., Donotek-Barecka Z., Lesiewska-Junk H. Klin. Oczna, 1994, 96:60-62.

Intraocular lens implantation in myopic eyes. Malukiewicz-Wiśniewska G., Kałużny J., Lesiewska-Junk H. Eur. J. Ophthal., 1996, 6 :356-360.

Intraocular lens implantation in children and youth. Malukiewicz-Wiśniewska G., Kałużny J., Lesiewska-Junk H., Eliks I. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1999, 36:129-133.

Intraocular lens movement and accommodation in eyes of young patients. Lesiewska-Junk H., Kałużny J. J. Cataract. Refract. Surg., 2000, 26:562-565.

Long-term evaluation of endothelial cell loss after phacoemulsification. Lesiewska-Junk H., Kałużny J., Malukiewicz-Wiśniewska G. Eur. J. Ophthalmol., 2002,12: 30-34.

Niezborność po operacji zaćmy. Lesiewska-Junk H., Kałużny J., Malukiewicz-Wiśniewska G. Klin. Oczna, 2002, 104:341-343.

Odległe wyniki utraty komórek śródbłonna po operacji zaćmy. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz-Wiśniewska G. Klin. Oczna, 2002, 104:374-376.

Zaćma starcza i przedstarcza - porównanie pacjentów operowanych w 1990 i 2000 roku. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz-Wiśniewska G. Klin. Oczna, 2002, 104:347-349.

Axial length measurements after cataract surgery in adults. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz-Wiśniewska G. Ophthalmologica, 2002, 216:239-41.

Przedmiotem moich następnych badań stało się zastosowanie optycznej koherentnej tomografii (OCT) w diagnostyce chorób siatkówki. Jestem współautorem pięciu publikacji na ten temat (IF=2,427). OCT jako metoda nieinwazyjna, umożliwiająca uzyskiwanie obrazów przekroju poprzecznego tkanki o dobrej rozdzielczości, jest obecnie wiodącą metodą badania siatkówki oka. W naszych pracach przedstawione zostały wyniki badań u chorych z retinopatią cukrzycową, centralną surowiczą chorioretinopatią i innymi chorobami plamki. Pokazują one, że OCT pozwala na szybką diagnostykę schorzeń siatkówki oraz na śledzenie ewolucji zmian w procesie leczenia. Badania przeprowadzone u chorych z idiopatycznym zapaleniem nerwu wzrokowego wykazały zmniejszenie grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w obszarze przytarczowym. Interesujący jest fakt, że stwierdziliśmy również utratę włókien nerwowych w oku towarzyszącym, bez objawów klinicznych czy zmian w badaniu elektrofizjologicznym. U chorych ze stwardnieniem rozsianym i przebyłym zapaleniem nerwu wzrokowego stwierdziliśmy podobne wyniki. Pacjenci, którzy nie przebyli takiego incydentu, nie wykazywali zmian w warstwie włókien nerwowych siatkówki.

Zastosowanie SOCT w diagnostyce chorób plamki – wybrane przypadki. Brożek-Pestka M., Lesiewska-Junk H., Wojtkowski M., Mierzejewski A. *Studia Societatis Scientiarum Torunensis. Sectio H, Medicina*, 2007 vol. 2 nr 5 - *Acta Medica* T. 5. s. 73-87.

The assessment of morphological changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by Spectral Optical Coherence Tomography. Lesiewska-Junk H., Brożek-Pestka M., Wojtkowski M., Mierzejewski A. *Acta Med.* 2009 T.1, nr 3-4.

Grubość warstwy włókien nerwowych położonych okołotarczowo i w plamce u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Kaźmierczak K., Sikorski B. *Okulistyka*, 2011, 4:21-26.

Grubość warstwy włókien nerwowych w badaniu SOCT u pacjentów po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego. Sikorski B., Kaźmierczak K., Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H. *Okulistyka*, 2011, 4:32-34.

The diagnostics function of OCT in diabetic maculopathy. Sikorski B.L., Malukiewicz G., Stafiej J., Lesiewska-Junk H., Raczyńska D. *Mediat Inflamm* 2013;2013:1-12.

W następnych badaniach zajęłam się problemem centralnej surowiczej chorioretinopatii (CSCR), która, jak to wykazano w publikacjach wyżej wspomnianych, jest obecnie szybko rozpoznawana dzięki badaniu OCT, pozostaje jednak nadal zaburzeniem o niejasnej etiologii. Niektóre dowody przemawiają za rolą czynników psychologicznych. Badaliśmy temperament u chorych z centralną surowiczą chorioretinopatią oraz w grupie zdrowych osób. Nasze badanie wykazało różnice w temperamencie w tych dwóch grupach. U chorych z CSCR cechy temperamentu przypominają psychologiczny model osobowości typu D. U osób z tym typem osobowości istnieje tendencja przeżywania negatywnych emocji bez uwidoczniania ich. Osoby te są częściej narażone na przeżywanie przewlekłych dolegliwości. A więc branie pod uwagę możliwej roli czynników psychologicznych w zachorowaniu na CSCR może mieć znaczenie w leczeniu tych chorych. (IF=1,058)

Ocena temperamentu chorych z centralną surowiczą retinopatią. Doniesienie wstępne. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz G., Jaracz M., Brożek- Pestka M., Borkowska A. Klin. Oczna, 2010, nr 1-3: 42-44.

Temperament profile in patients with Central Serous Chorioretinopathy. A case-control study. Piskunowicz M., Jaracz M., Lesiewska H., Malukiewicz G., Brożek-Pestka M., Borkowska A. Eur. J. Ophthalmol., 2014,24:392-395.

Pięć publikacji poświęconych było jaskrze (IF=1.958). Na świecie na jaskrę choruje około 70 milionów ludzi. Jest ona drugą najczęstszą przyczyną ślepoty na świecie. Dlatego też tak ważne jest skuteczne leczenie tej choroby. W trzech artykułach omówione były wyniki trabekuloplastyki laserowej u chorych z jaskrą z otwartym kątem, jeden to praca poglądowa na temat farmakoterapii w jaskrze, jeden- opis przypadku: przebieg choroby u pacjenta, u którego zmiany jaskrowe maskowały guza przysadki.

Diurnal Intraocular Pressure After Successful Primary Laser Trabeculoplasty. Elsas T., Junk H., Johnsen H.: Am .J. Ophthalmol., 1991,112:67-69.

Skuteczność wielokrotnej trabekuloplastyki laserowej. Malukiewicz-Wiśniewska G., Lesiewska-Junk H. Klin. Oczna, 1996, 98: 303-306.

Gęstość komórek śródbłonna rogówki i jej grubość po trabekuloplastyce laserowej. Lesiewska-Junk H, Malukiewicz-Wiśniewska G. Klin Oczna, 1999,101: 189-190.

Farmakoterapia w jaskrze. Malukiewicz-Wiśniewska G., Lesiewska-Junk H. Magazyn Okulistyczny, 1/2005

Jaskra u chorego z guzem przysadki- opis przypadku. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz G. Klin. Oczna, 2009, nr 10-12: 336-338.

W innej pracy przedstawiono dokładną analizę 100 stanowisk pracy w zakładach elektronicznych. Przedstawiono wnioski dotyczące poprawy warunków pracy na tych stanowiskach.

Analiza stanowisk regulacji przekątnika C-11 w Zakładach Elektronicznych "Telkom-Telfa" w Bydgoszczy pod kątem higieny wzroku. Weiss J., Kałużny J., Lesiewska-Junk H. Klin. Oczna, 1992, 94:99-100.

W innej pracy analizowano wybrane czynniki ryzyka przedarciowego odwarstwienia siatkówki u młodych chorych. Stwierdzono, że najczęstszym czynnikiem ryzyka w badanej grupie był przebyty uraz (52,7%). Krótkowzroczność stwierdzono w 27,7%, a wrodzone zaburzenia budowy gałki ocznej w 8,3% przypadków; 8,3% chorych przebyło uprzednio operację zaćmy.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki u dzieci i młodzieży - wybrane cechy epidemiologiczne. Malukiewicz-Wiśniewska G., Lesiewska-Junk H. Klin. Oczna 2004,106: 453-455.

Następna praca to opis przypadku obustronnego przewlekłego obrzęku tarczy nerwu wzrokowego u 52-letniej kobiety. Omówiono możliwe miejscowe i ogólne przyczyny tego stanu. Wyniki badania krwi oraz elektromiografii były decydujące dla rozpoznania hypoparatyroidyzmu.

Przewlekły obustronny obrzęk tarczycy nerwu wzrokowego – opis przypadku. Brożek-Pestka M., Lesiewska-Junk H., Mierzejewski A. Studia Societatis Scientiarum Torunensis. Sectio H, Medicina, 2007 vol. 2 nr 5 - Acta Medica T. 5. Toruń: TNT, 2007 s. 89-102.

W następnej pracy badano widzenie barwne i czułość na kontrast u chorych z cukrzycą typu 2, bez cech retinopatii. Stwierdzono istnienie zaburzeń badanych funkcji: obniżenie czułości na kontrast i zaburzenia widzenia barwnego (zwłaszcza w osi niebiesko-żółtej) we wczesnym okresie choroby.

Zaburzenia widzenia barwnego i wrażliwości na kontrast u chorych z cukrzycą typu II bez cech retinopatii. Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Kaźmierczak K. Klinika Oczna, 2009, 11: 221-223.

Kolejne badania, w których brałam udział, poświęcone były zespołowi pseudoeksfoliacji (IF=20,337). Pierwsza praca dotyczyła chorych z rozpoznanym zespołem PEX, u których zbadano trzy jednonukleotydowe polimorfizmy (SNP) genu kodującego oksydazę lizylową (*LOXLI*). Oksydaza lizylowa jest to enzym odgrywający zasadniczą rolę w powstawaniu

włókien elastyny. Bierze on udział w modyfikowaniu tropoelastyny, podstawowego składnika elastyny i katalizuje proces cross-linking kolagenu, elastyny i monomerów fibryliny. Dlatego też wydaje się możliwe, że defekt tego białka, zaburzając produkcję elastyny, może wpływać na powstawanie osadów włókiennych, typowych dla zespołu PEX. Polimorfizm jednonukleotydowy (ang. Single Nucleotide Polymorphism) polega na zmianie pojedynczego nukleotydu (A, T, C lub G) w sekwencji DNA: w regionach kodujących, niekodujących lub w regionach międzygenowych. Badaliśmy dwa SNP w eksonie 1 (odcinku kodującym genu): rs1048661 (R141L) i rs3825942 (G153D) i jeden w pierwszym intronie (odcinku niekodującym genu): rs216524. Stwierdziliśmy, że częstość alleli rs1048661 i rs3825942 jest w równowadze Hardy'ego-Weinberga, czyli genotypy występują z częstościami przewidzianymi na podstawie prawa Hardy'ego-Weinberga. Nie znaleziono zależności pomiędzy SNP rs1048661 a zespołem PEX w badanej populacji. Stwierdzono natomiast taką zależność dla SNP rs3825942. Również dla SNP rs216524 istnieje statystycznie znamienne związki z zespołem PEX. Oba te SNP wykazują wysoką czułość dla zespołu PEX; dla SNP rs3825942 wartość ta wynosi 100%: we wszystkich przypadkach stwierdzono allele G. Natomiast specyficzność jest dużo niższa, co zmniejsza wartość określania tych polimorfizmów jako testu diagnostycznego w kierunku zespołu PEX. Haplotyp (GGT) złożony z trzech alleli ryzyka występował znacząco częściej (u 87,5%) u chorych z zespołem PEX w porównaniu do grupy kontrolnej (u 60%), co oznacza prawie 5-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zespołu PEX u osób z tymi allelami ($p=0,003$). Ponieważ ryzyko rozwinięcia się jaskry u chorych z zespołem PEX ocenia się na ok. 60%, testy genetyczne dla wczesnego wykrycia tego zespołu mogą okazać się bardzo przydatne. Zależność między polimorfizmami *LOXLI* a występowaniem zespołu PEX znaleziona w niektórych populacjach, a potwierdzona w niniejszej pracy dla populacji polskiej, skłania do rozważenia badania tych SNP w celu wykrycia zespołu PEX przed wystąpieniem jego klinicznych

objawów. Wśród genów, mogących odgrywać rolę modyfikującą w ujawnieniu zespołu PEX bierze się pod uwagę geny kodujące m.in. CLU (klasterynę), APOE (apolipoproteinę E), GST (transferazę glutationową), CNTNAP2 (contactin-associated protein-2). Związek CNTNAP2 z zespołem PEX udowodniono w badaniach na populacji niemieckiej. Nie został on natomiast potwierdzony w populacji włoskiej. Badaliśmy zależność między dwoma jednonukleotydowymi polimorfizmami genu *CNTNAP2* w intronie 11: rs2107856 i rs2141388. Stwierdziliśmy, że rozkład genotypów badanych SNP znajduje się w równowadze Hardy'ego-Weinberga. Częstość występowania alleli u chorych z zespołem PEX nie różniła się w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdziliśmy różnic w częstości występowania haplotypów pomiędzy grupami. Haplotyp GC stwierdzony u 72% chorych z zespołem PEX i 65% osób z grupy kontrolnej zwiększa ryzyko zachorowania na PEX jedynie 1,4 raza. Interesujący wydaje się fakt, że w niemieckiej populacji, tak bliskiej geograficznie, częstość haplotypów badanych SNP jest inna i udało się tam wykazać związek między haplotypem TT a zespołem PEX. Te sprzeczne wyniki w obu populacjach mogą świadczyć o genetycznej heterogeniczności populacji europejskiej. Niektóre badania wskazują na współistnienie zespołu PEX z chorobami naczyniowymi serca. Dysfunkcję śródbłónka naczyniowego uważa się za niezależny wskaźnik prognozujący przyszłe epizody sercowo-naczyniowe. Stwierdzenie takiej dysfunkcji u chorych z zespołem PEX mogłoby wskazywać na zwiększone ryzyko chorób naczyniowych w tej grupie chorych. Powiązania między czynnikami zapalnymi a markerami dysfunkcji śródbłónka wskazują na możliwą rolę stanu zapalnego w etiopatogenezie chorób naczyniowych. Czynniki von Willebranda (vWF) jest glikoproteiną, syntetyzowaną przez komórki śródbłónka i megakariocyty, skąd jest uwalniany do krwi. Pełni on kluczową rolę w mechanizmach pierwotnej hemostazy oraz jest białkiem nośnikowym dla VIII czynnika krzepnięcia krwi. Jest on odpowiedzialny za adhezję płytek do uszkodzonych miejsc w śródbłónku naczyń, co wiąże się z późniejszą agregacją płytek oraz

chroni czynnik VIII przed jego inaktywacją. vWF przez wiele lat znany był jedynie jako czynnik warunkujący procesy hamowania krwawienia. Obecnie coraz częściej podkreślana jest jego rola jako markera uszkodzenia oraz dysfunkcji śródbłonna i jako taki uważany jest za biomarker zmian miażdżycowych naczyń krwionośnych. Selektyny to rodzina białek odgrywających zasadniczą rolę w reakcjach zapalnych. Działają one zawsze w połączeniu ze śródbłonkiem, ponieważ ich zasadniczą funkcją jest przyłączenie leukocytów do śródbłonna. Pełnią więc one kluczową rolę w rekrutacji leukocytów do ogniska zapalnego. Następnie dochodzi do aktywacji leukocytów, wytwarzania przez nie szeregu cytokin prozapalnych, a także powstawania połączeń między leukocytami i komórkami śródbłonna. Umożliwia to migrację leukocytów przez ścianę naczyń krwionośnych i dotarcie do ogniska zapalnego. W ten sposób może być realizowana reakcja obronna organizmu przed czynnikami zapalnymi. E selektyna pośredniczy w adhezji neutrofilów do aktywowanych komórek śródbłonna, przy czym zasadniczo odpowiada ona za przejście z etapu „toczenia się” do ścisłej adhezji. Tym samym jest ona nieobecna na niestymulowanych komórkach śródbłonna i dla jej aktywacji konieczne jest oddziaływanie na śródbłonek mediatorów zapalnych. Selektyna P zlokalizowana jest w płytkach krwi. Po stymulacji przez kaskadowo aktywowane czynniki krzepnięcia krwi, np. trombinę, błyskawicznie przechodzi na powierzchnię komórek śródbłonna, a następnie przemieszcza się do błony komórkowej, gdzie pośredniczy w adhezji neutrofilów i monocytów w stanach zapalnych oraz w procesie krzepnięcia krwi. W badaniu własnym oznaczaliśmy stężenie czynnika von Willebranda oraz selektyny E i P w osoczu chorych z zespołem PEX. Stwierdzony brak różnic w stężeniach tych wskaźników pomiędzy chorymi z zespołem PEX i grupy kontrolnej sugeruje, że nie ma powiązania pomiędzy zespołem PEX a dysfunkcją śródbłonna. Wyniki niniejszej pracy pośrednio potwierdzają brak związku pomiędzy zespołem PEX a chorobami naczyniowymi.

Następne publikacje były wstępnymi doniesieniami, a po rozszerzeniu badań tematyka ta została omówiona w monografii. Pierwsza praca dotyczyła równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej u chorych z zespołem PEX. Badana była aktywność antyoksydacyjnych enzymów: dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GPx) oraz stężenie dialdehydu malonowego (MDA) w erytrocytach. Stwierdzono statystycznie większą aktywność enzymów SOD i GPx w erytrocytach chorych z PEX. Relatywnie niski wzrost aktywności CAT z jednocześnie wyraźnym wzrostem aktywności GPx może być wyjaśniony faktem, że aktywność GPx pojawia się, gdy ponad 98% CAT jest inaktywowane. Natomiast brak było różnic w stężeniu MDA. W kolejnym badaniu określano aktywność czterech enzymów lizosomalnych w osoczu: kwaśnej fosfatazy (AcP), alfa-1-antytrypsyny (A1AT), Katepsyny D (KAT D) i arylosulfatazy (AS). Było to pierwsze badanie aktywności KAT D i AS u chorych z zespołem PEX. Aktywność A1AT i AS była statystycznie wyższa u chorych z PEX, a AcP - niższa w tej grupie. Aktywność KAT D była tylko nieznacznie wyższa u chorych z zespołem PEX i różnica ta nie była statystycznie istotna ($p=0,5$). Być może ma to związek ze stwierdzoną wyższą aktywnością A1AT u chorych z zespołem PEX, gdyż enzym ten, jako inhibitor Katepsyny D, może wpływać na jej aktywność. W następnej pracy przedstawiliśmy wyniki badania nad możliwymi związkami między chorobą Alzheimera a zespołem PEX. Ocenialiśmy poziom amyloidów A β 40, A β 42 w osoczu, a także A β 40 w płynie komory przedniej, pobieranym podczas operacji zaćmy. Zbadaliśmy też funkcje poznawcze chorych przy pomocy testów skreeningowych: Mini Mental State Examination (MMSE) i Testu Rysowania Zegara. Nie stwierdziliśmy różnic w stężeniach amyloidów A β 40 i A β 42 w osoczu oraz A β 40 w płynie komory przedniej pomiędzy chorymi z zespołem PEX i grupą kontrolną. Nie było też różnic w wynikach badania funkcji kognitywnych pomiędzy grupami. We wcześniejszej pracy wykazano zwiększoną aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach u chorych z zespołem

PEX. Zbadaliśmy więc częstość występowania polimorfizmów genu *SOD1*: rs10432782 i rs2070424, które powodują zmiany aktywności dysmutazy ponadtlenkowej u chorych z zespołem PEX i w grupie kontrolnej. Było to pierwsze badanie polimorfizmów *SOD1* u chorych z zespołem PEX. Nie stwierdziliśmy różnic w częstości występowania tych polimorfizmów w obu grupach. W kolejnej pracy na temat zespołu pseudoeksfoliacji badany był ewentualny związek między tym schorzeniem a markerami chorób sercowo-naczyniowych: stężeniami cholesterolu całkowitego, triglicerydów, frakcji LDL, współczynników aterogenności TC/HDL i TG/HDL oraz hsCRP. Brak statystycznych różnic pomiędzy chorymi z PEX i bez tego zespołu nie wskazuje na zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

Analysis of LOXL1 single nucleotide polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Linkowska K., Mielnik M., Grzybowski T., Sulima N. *Acta Ophthalmol*, 2011;89:64-6.

Analysis of *CNTNAP2* polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Linkowska K., Grzybowski T., Kaźmierczak K. *Acta Ophthalmol*, 2012;90:660-1.

Endothelial Cell Markers in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. Stafiej J., Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Roś D., Kaźmierczak K. *ScientificWorldJournal*, 2012;2012:1-4.

Erythrocytes' oxidative stress markers in patients with pseudoexfoliation syndrome. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz G., Olszewska-Słonina D., Woźniak A., Jung S. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:648-9.

Lysosomal enzyme activity in patients with pseudoexfoliation syndrome. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz G., Olszewska-Słonina D., Woźniak A. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:170-1.

Amyloid β peptides and cognitive functions in patients with pseudoexfoliation syndrome. Lesiewska H., Malukiewicz G., Bagniewska-Iwanier M., Mańkowska-Cyl A., Sypniewska G. *Curr Eye Res*. 2016;41:622-6.

Analysis of *SOD1* polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. Lesiewska H., Malukiewicz G., Linkowska K., Grzybowski T. *Acta Ophthalmol*, 2015;91:322-3.

Lipids and C-reactive protein as vascular risk markers in pseudoexfoliation syndrome.

Lesiewska H., Malukiewicz G., Mańkowska-Cyl A., Odrowąż-Sypniewska G. Acta Ophthalmol. 2016, 94:380-1.

W kolejnej pracy zajęliśmy się możliwą rolą mikroelementów w patogenezie pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Poziom cynku (Zn), żelaza (Fe), miedzi (Cu) i kadmu (Cd) był oznaczany we krwi pacjentów po przebytym pozagałkowym demienilizacyjnym oraz izolowanym zapaleniu nerwu wzrokowego, przy pomocy atomowej absorpcyjnej spektroskopii. Stwierdzone zaburzenia w stężeniach Cd, Cu i Fe mogą być związane z procesem zapalnym (IF=1,639).

Blood Plasma Levels of Microelements in Patients with History of Optic Neuritis. Kaźmierczak K., Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Laudenska A., Szady-Grad M., Klawe J., Nowicki K. Curr Eye Res. 2014;39:93-98.

Najnowsza praca jest pracą pogładową na temat zastosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych z retinopatią cukrzycową. Omówiono działanie tych leków podawanych do worka spojówkowego, w iniekcjach doszklistkowych i ogólnie.

Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for diabetic retinopathy. (Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu retinopatii cukrzycowej) Malukiewicz G., Stafiej J., Lesiewska H., Sikorski B. Klin. Oczna, 2016,1:44-47.

b) Udział w konferencjach naukowych

Przedstawiałam wyniki naszych badań na zjazdach naukowych krajowych i zagranicznych w dziedzinie okulistyki; wśród nich:

Zjazdy międzynarodowe

1.	Xth Congress of European Society of Ophthalmology, Mediolan, 25-29. 06. 1995.	Malukiewicz-Wiśniewska G., Kałużny J., Lesiewska-Junk H.	Intraocular lens implantation in myopic eyes
2.	XXVIIIth International Congress of Ophthalmology, Amsterdam, 21-26. 06. 1998.	Malukiewicz-Wiśniewska G., Kałużny J., Lesiewska-Junk H.	The effect of repeated laser trabeculoplasty.

3.	XVIth Congress of the ESCRS, Nicea, 6-9.09.1998	Lesiewska-Junk H., Kałużny J., Jaworowska-Cieślińska I.	Ultrasound assessment of PC IOL movements
4.	XVIIth Congress of the ESCRS, Wiedeń, 04-08.09.1999.	Lesiewska –Junk H., Malukiewicz-Wiśniewska G., Baranowska G.	Eye axial length change after ECCE+IOL in adults.

Zjazdy krajowe

1.	II Sympozjum Sekcji Wszczepów Wewnątrzgałkowych i Chirurgii Refrakcyjnej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. 30.09. -01. 10. 1994.	Malukiewicz-Wiśniewska G., Kałużny J., Lesiewska-Junk H.	Sztuczne soczewki wewnątrzgałkowe w oczach krótkowzrocznych.
2.	V Forum Okulistyki Dziecięcej, Katowice, 24-25. 05. 1996.	Malukiewicz-Wiśniewska G., Kałużny J., Lesiewska-Junk H., Eliks I.	Odległe wyniki wszczepienia sztucznych soczewek u dzieci i młodzieży.
3.	III Sympozjum Sekcji Wszczepów Wewnątrzgałkowych i Chirurgii Refrakcyjnej, Warszawa, 18-19. 10. 1996.	Lesiewska-Junk H., Kałużny J., Malukiewicz-Wiśniewska G.	Odległe wyniki implantacji sztucznych soczewek progresywnych
4.	I Symposium Glaucomatologicum. Wrocław, 17-18. 04. 1998.	Malukiewicz- Wiśniewska G., Kałużny J., Lesiewska –Junk H.	Skuteczność wielokrotnej trabekuloplastyki laserowej.
5.	V Sympozjum Wszczepów Wewnątrzgałkowych i Chirurgii Refrakcyjnej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Bydgoszcz, 23-25. 11. 2000.	Lesiewska-Junk H., Malukiewicz-Wiśniewska G.	Pacjenci z zaćmą starczą i przedstarczą- porównanie grup z 1990 i 2000 roku.
6.	V Sympozjum Wszczepów Wewnątrzgałkowych i Chirurgii Refrakcyjnej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Bydgoszcz, 2.-25. 11. 2000.	Lesiewska-Junk H., Malukiewicz-Wiśniewska G.	Odległe wyniki utraty komórek śródbłonna po operacji zaćmy.
7.	XLI Ogólnopolski Zjazd PTO, Gdańsk, 16-17. 06. 2004.	Malukiewicz- Wiśniewska G., Lesiewska-Junk H.	Przedarciowe odwarstwienie siatkówki u dzieci i młodzieży – wybrane cechy epidemiologiczne,
8.	XLII Zjazd Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Bydgoszcz, 20-23.06. 2007	Malukiewicz-Wiśniewska G., Lesiewska-Junk H., Kaźmierczak K.	Zaburzenia widzenia barwnego i wrażliwości na kontrast u chorych z cukrzycą typu II bez cech retinopatii proliferacyjnej
9.	XXIX Sympozjon Retinologiczny, Gdańsk, 16-18.04. 2009	Kaźmierczak K., Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H.	Zaburzenia widzenia barwnego i wrażliwości na kontrast u chorych z cukrzycą typu II bez cech retinopatii proliferacyjnej w obserwacji ponad 2-letniej
10.	XLIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Okulistycznego,	Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Linkowska K., Mielnik M.,	Analiza polimorfizmów jednonukleotydowych w genie LOXL1 u

	Warszawa, 10-13. 06.2010	Grzybowski T., Sulima N.	pacjentów z PEX w populacji polskiej
11.	Konferencja „Optyczna Koherentna Tomografia w Okulistyce”, Bydgoszcz, 30.09.2010,	Lesiewska-Junk H., Malukiewicz G., Brożek-Pestka M., Mierzejewski A.	Ocena zmian morfologicznych w ostrej śródkowej surowiczej chorioretinopatii w SOCT
12.	II Konferencja Badań Podstawowych w Okulistyce, Kraków, 18-19.11.2011	Lesiewska-Junk H., Malukiewicz G., Woźniak A., Olszewska-Słonina D.	Niektóre enzymy antyoksydacyjne w erytrocytach chorych z zespołem pseudoeksfoliacji
13.	II Konferencja Badań Podstawowych w Okulistyce, Kraków, 18-19.11.2011	Stafiej J., Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Roś D., Kaźmierczak K., Jaworowska-Cieślińska I.	Wybrane markery śródbłonkowe w osoczu chorych z zespołem pseudoeksfoliacji
14.	II Konferencja Badań Podstawowych w Okulistyce, Kraków, 18-19.11.2011	Kaźmierczak K., Laudenska A., Malukiewicz G., Lesiewska-Junk H., Szady-Grad M., Klawe J.	Ocena wybranych mikroelementów w surowicy krwi chorych po przebytym zapaleniu nerwu wzrokowego
15.	XXX Sympozjon Retinologiczny. Poznań, 26-28.04. 2012.	Lesiewska-Junk H., Piskunowicz M., Jaracz M., Malukiewicz G, Borkowska A, Brożek-Pestka M.	Profil temperamentu i charakteru chorych z centralną surowiczą retinopatią.

6. Dodatkowe informacje

a) o osiągnięciach dydaktycznych i sprawowanej opiece naukowej nad studentami, lekarzami w toku specjalizacji lub doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego wraz z wykazem przewodów doktorskich,

Istotnym elementem mojej pracy jest działalność dydaktyczna z zakresu okulistyki oraz zaangażowanie w organizację i koordynację zajęć dydaktycznych. Obecnie moja działalność dydaktyczna obejmuje:

- zajęcia dydaktyczne w zakresie okulistyki dla studentów IV i VI roku Wydziału Lekarskiego,
- zajęcia dydaktyczne w języku angielskim w zakresie okulistyki dla studentów Wydziału Lekarskiego,
- zajęcia dydaktyczne w zakresie okulistyki dla studentów III roku kierunku „Optyka okularowa”, opieka naukowa nad pracą licencjacką na tym kierunku,
- wykłady i seminaria z okulistyki na studiach podyplomowych z zakresu tyflopedagogiki, organizowanych przez Towarzystwo Wiedzy Powszechnej i Gdańską Wyższą Szkołę Humanistyczną,
- zajęcia w ramach szkolenia podyplomowego dla lekarzy specjalizujących się w medycynie rodzinnej.

W poprzednich latach prowadziłam też wykłady na warsztatach szkoleniowych organizowanych przez Polski Związek Niewidomych oraz ćwiczenia dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego z przedmiotu „Podstawy oceny badań medycznych”.

b) o współpracy z instytucjami lub organizacjami będącymi zgodnie z postanowieniami ich statutów towarzystwami naukowymi albo działającymi w zakresie sztuki w kraju lub za granicą,

-Członkostwo w Polskim Towarzystwie Okulistycznym; przez dwie kadencje - skarbnik, przez jedną - sekretarz Oddziału Kujawsko-Pomorskiego.

c) o odbytych stażach w krajowych lub zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich,

W 1992 roku przebywałam na stypendium Norwegian Research Council for Science and the Humanities, w Klinice Okulistyki Region Sykehuset, Trondheim, Norwegia.

d) aktywność organizacyjna

Udział w Komitecie organizacyjnym V Sympozjum Wszczepów Wewnątrzgałkowych i Chirurgii Refrakcyjnej, Bydgoszcz, 2000, XLII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Bydgoszcz, 2007 oraz 1. Bydgoskich Spotkań Okulistycznych, 2013.

e) działalność redakcyjna

-Recenzje dla Current Eye Research - 2015 i 2016

Katarzyna Leniowska