Prof.dr hab.n.med Roman Lorenc,
Konsultant Naukowy w Instytucie –Pomnik
Centrum Zdrowia Dziecka
Warszawa Al.Dzieci Polskich 20

**Ocena**

**całokształtu dorobku naukowego dr n. med. Agnieszki Rusińskiej oraz osiągnięcia naukowego na temat „ Uwarunkowania nawracających złamań i zaburzeń gestości mineralnej kości u dzieci „ w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Po zapoznaniu się z nadesłaną dokumentacją dotyczącą dorobku naukowego i zawodowego dr n.med Agnieszki Rusińskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne w dyscyplinie medycyna w załączeniu przedstawiam swoją opinię.

**DANE OSOBOWE i PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ**

Dr n. med. Agnieszka Joanna Rusińska ukończyła Akademę Medyczną w Łodzi w 1997 roku uzyskując dyplom lekarza medycyny .Specjalizację w dziedzinie pediatrii uzyskała w roku *2005* Od 2006 roku jest zatrudniona na etacie adiunkta w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.Uprzednio w latach 1998-2002 pracowała w.w. Klinice w ramach Studium Doktoranckiego a następnie w latach *2002-2006* - jako asystent. W swojej pracy zawodowej dr Agnieszka Rusińska zajmowała się równolegle pracą kliniczną i naukową w 2002 po obronie pracy „Ocena udziału wybranych cytokin w etiopatogenezie samoistnej osteoporozy i osteopenii u dzieci i młodzieży" otrzymała stopień doktora nauk medycznych. Obok pracy lekarskiej aktywnie uczestniczy w kształceniu przed i po dyplomowym oraz s szeregu akcji popularyzatoskich i edukacyjnych.Zainteresowania i aktywność naukowa Kandydatki odznacza się konsekwencją i zdeterminowaniem pod względem tematycznym dotycząc w głownej mierze etiopatogenezy,diagnostyki i kliniki łamliwości kości u dzieci czego podsumowanie stanowi przedstawiona rozprawa habilitacyjna.Pomocnym w rozwoju naukowym Kandydatki jest jej duża umiejętnośc nawiązywania i kultywowania wartościowych kontaktow naukowych z osrodkami krajowymi i zagranicznymi.

***Ocena osiągnięcia naukowego Kandydatki (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.) pod zbiorczym tytułem :" Uwarunkowania nawracających złamań i zaburzeń gęstości mineralnej kości u dzieci „***

W.W. osiągnięcie naukowe składa się z cyklu tematycznie spójnych dziesięciu publikacji **o wartościach łącznych IF 13,232,** wg roku publikacji**: 10,949,** w tym: **1,669** w recenzowanych suplementach**, punktacja MNiSW: 170,** wg roku publikacji: **127,** w tym w suplementach: **30.** W siedmiu z nich Kandydatka jest pierwszym a w dwóch drugim autorem i składającym się z następujących prac:

1. Evaluation of interleukine –1 and –6 in etiopathogenesis of idiopathic osteoporosis and osteopenia in children. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 2005, 53, 257-265*
2. Insulin-like growth factor-I and mineral metabolism markers in children with idiopathic decrease in bone mass. *Clinica Chimica Acta 2006, 336 (1-2): 257-263*
3. Ocena znaczenia osteoprotegeryny w etiopatogenezie niskiej masy kostnej u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia Pediatryczna 2006, 5, 1(14): 39-47*
4. Evaluation of vitamin D metabolites concentrations in children with low bone mass. *Polish Journal of Environmental Studies 2006, 15, 2b: 1029-1033*
5. Evaluation of the influence of state of nutrition and body composition on skeletal mineralization in children with body mass deficiency and body mass excess. *Polish Journal of Environmental Studies 2006, 15, 5b: 754-759*
6. Ocena zależności między densytometrycznymi i ultradźwiękowymi wskaźnikami gospodarki mineralnej kości a występowaniem złamań u dzieci. *Przegląd Pediatryczny 2007, 37, 4: 369-376.*
7. Environmental determinations of multiple bone fractures in children. *Polish Journal of Environmental Studies 2008, 17, 4A: 367-372*
8. Ocena gęstości mineralnej i metabolizmu kostnego u dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2008, 6(6)10,602-612.,*
9. Proteomic analysis of plasma profiles in children with recurrent bone fractures. *Acta Biochimica Polonica 2011, 4(58), 553-561*
10. Recurrent fractures as a new skeletal problem in the course of Angelman syndrome. *Bone 2013, 55, 461-464*)

Prezentowany cykl publikacji dotyczy wielokierunkowych badań nad uwarunkowaniami nawracających złamań u dzieci oraz analizy czynników zwiększających ich ryzyko.Należy

podnieść że podjęta przez Kandydatkę tematyka stanowiła znaczące wyzwanie ze względu na model badań –rosnące dziecko ,oraz zmnieniającą się wraz z wiekiem jakośc i wymiary tkanki kostnej.Należy również podnieść ,że mimo tych trudności temat został spójnie i interesująco przez Kandydatkę zrealizowany.

Pierwsze dwie publikacje dotyczą poszukiwań czynników etiopatogenetycznych samoistnego obniżenia gęstości mineralnej kości których Istotnym nowum stanowi wskazanie przez Kandydatkę udziału cytokin prozapalnych w stymulacji resorpcji i procesów przebudowy kości oraz próbę oceny możliwego związku stężenia interleukiny 1 i 6 w surowicy ze wskaźnikami metabolizmu kostnego oraz występowaniem samoistnych zaburzeń gęstości mineralnej u dzieci.

Ich wyniki ujawniły istnienie związku pomiędzy cytokinami prozapalnymi a metabolizmem kostnym i gęstością mineralną kości u dzieci zwłaszcza ,unikalnych dla tej grupie wiekowej. Na ich podstawie Kandydatka wysunęła hipotezę, iż przewlekły utajony stan zapalny, nawet o niewielkim stopniu nasilenia, może sprzyjać obniżeniu masy kostnej, a tym samym występowaniu złamań u dzieci.

W następnej pracy **(publikacja 2)**, kontynuowano poszukiwania molekuł zaangażowanych w etiopatogenezę samoistnych zaburzeń gęstości mineralnej. Przedmiotem analizy,w tym przypadku stało się stężenie IGF-1 oraz białka wiążącego IGFBP-3 w odniesieniu do wskaźników gospodarki mineralnej u pacjentów z idiopatyczną osteoporozą, osteopenią oraz w grupie porównawczej. Na ich podstawie wykazano, iż średnie stężenie IGF-1 było istotnie statystycznie niższe u dzieci z obniżoną gęstością mineralną w odniesieniu do grupy porównawczej ,wskazując, iż IGF-I może być znaczącym czynnikiem zaangażowanym w etiopatogenezę samoistnych zaburzeń gęstości mineralnej u dzieci.

W **publikacji 3** przedstawiono pionierskie u dzieci badania dotyczące oceny znaczenia nowoodkrytego wówczas układu polipeptydów zaangażowanych w przebieg osteoklastogenezy i wzajemne oddziaływanie osteoblastów i osteoklastów - układu osteoprotegeryna/RANK/RANKL. Analizowano pionierskie u dzieci badania stężeń inhibitora osteoklastogenezy jakim jest osteoprotegeryna i jej rozpuszczalnego liganda sRANKL u pacjentów z samoistnymi zaburzeniami gęstości mineralnej oraz w grupie porównawczej stwierdzając istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika osteoprotegeryna/receptor sRANKL; u dzieci z osteoporozą wynosił on średnio 9,4, z osteopenią 21,6, a w grupie porównawczej 14,2 ($p<0,05$). U dzieci z niską masą kostną stwierdzono wyrażoną wskaźnikiem Z-score w projekcji Spine dodatnią korelację pomiędzy gęstością mineralną a OPG i i wskaźnikiem OPG/sRANKL.

Kolejne dwie prace, (**publikacja 4 i 5**) dotyczą oceny stężenia witaminy D w surowicy u dzieci z małą masą kostną oraz oceny wpływu stanu odżywienia i składu ciała na gęstość mineralną szkieletu .Badając związek( **publikacja 4**) pomiędzy stężeniem 25OHD i 1,25$OH_2D$ a gęstością mineralną i występowaniem samoistnym złamań u dzieci wysunięto interesujący wniosek, iż na brak zależności pomiędzy 25OHD a gęstością mineralną badanych dzieci może wpływać powszechny niedobór witaminy D w populacji wieku rozwojowego w naszej szerokości geograficznej.

W publikacji dotyczącej wpływu stanu odżywienia i składu ciała na gęstość mineralną szkieletu (**publikacja 5**) oceniono ,w grupie 327 pacjentów, zależność pomiędzy parametrami antropometrycznymi i wskaźnikami stanu odżywienia oraz składem ciała mierzonym densytometrycznie a wskaźnikami masy kostnej Analizę przeprowadzono oddzielnie w podgrupie dzieci z niedoborem, nadmiarem i prawidłową masą ciała. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wartościami większości pomiarów antropometrycznych, zwłaszcza wysokością i masą ciała ,oraz beztłuszczową masą ciała a wskaźnikami gęstości mineralnej kości.

Celem **publikacji 6** stało się ustalenie związku pomiędzy występowaniem złamań w wieku rozwojowym a densytometrycznymi i ultradźwiękowymi wskaźnikami gęstości mineralnej . Badaniami objęto grupę 380 dzieci w wieku 5-18 lat. W ocenie gęstości mineralnej wykorzystano badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii promieniowania X o podwójnej energii (DXA) aparatem DPX w projekcji Total body i Spine. Ponadto wykonano ilościowe badanie ultradźwiękowe kości piętowej (QUS) aparatem Achilles Plus Solo oceniając parametry Stiffness, SOS i BUA. Stwierdzono dodatnią korelację o wysokim poziomie znamienności statystycznej pomiędzy parametrami badania DXA i ultradźwiękowego, najwyższe współczynniki korelacji wykazano dla parametru Stiffness i BUA w odniesieniu do gęstości mineralnej w projekcji Total body. Analizując związek wskaźników uwapnienia szkieletu z występowaniem złamań stwierdzono istotnie niższe średnie wartości wskaźników Z-score u dzieci ze złamaniami kręgów (wartości Z-score wynosiły odpowiednio: -1,48 w projekcji Total body i -2,75 w projekcji Spine). W przypadku złamań kości długich ,także po uwzględnieniu szczegółowej analizy w poszczególnych grupach wiekowych, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic dla wartości średnich wszystkich badanych parametrów gospodarki mineralnej pomiędzy pacjentami ze złamaniem i bez złamań.Na podstawie braku różnic wartości średnich parametrów densytometrycznych i ultradźwiękowych pomiędzy dziećmi ze złamaniami i bez złamań kości długich wysunięto sugestię dotyczącą obecności innej, poza gęstością mineralną, przyczyny złamań a

mianowicie zaburzeń struktury części białkowej tkanki kostnej nie wykrywalnych badaniem densytometrycznym czy ultradźwiękowym.

Kolejne dwie prace z cyklu (**publikacja 7 i 8**) dotyczą kompleksowej oceny 81 dzieci u których wystąpiły nawracające (3 lub więcej) złamania kości i 31 w grupie porównawczej. W pierwszej z tych prac (**publikacja 7**) analizowano związek wybranych czynników środowiskowych z występowaniem złamań.Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, iż nawracające złamania kości u dzieci mogą być również uwarunkowane czynnikami środowiskowymi - spośród badanych czynników najsilniejszy związek wykazano dla obniżonej aktywności ruchowej w domu, wykształcenia ojca oraz narażenia na dym tytoniowy.Potwierdzono także, pozytywną rolę aktywności fizycznej w zapobieganiu złamaniom. Kliniczne czynniki ryzyka,jak stwierdzono, stanowią ważny element, który należy uwzględnić szacując ryzyko złamania u pacjenta niezależnie od wartości gęstości mineralnej kośćca.

W **publikacji 8** kontynuowano badania nad uwarunkowaniami nawracających złamań poprzez analizę wskaźników gęstości mineralnej i metabolizmu kostnego u tych samych pacjentów z 3 lub więcej złamaniami niskonergetycznymi. U 64 % pacjentów (52/81) w badaniu DXA stwierdzono obniżenie gęstości mineralnej kości, w tym u 28% (23/81) rozpoznano zgodnie z kryteriami ISCD osteoporozę, gdyż złamaniom towarzyszył wskaźnik gęstości mineralnej Z-score <= -2,0. Średnie wartości wskaźnika Z-score parametrów badania densytometrycznego, zarówno w programie Total body, jak i Spine, jak również wskaźnika Z-score dla parametru Stiffness i SOS badania ultradźwiękowego, były istotnie statystycznie niższe u dzieci z nawracającymi złamaniami, w odniesieniu do tych z grupy porównawczej. Wśród dzieci ze złamaniami stwierdzono większą częstość występowania hiperkalciurii, hipokalciurii, hipermagnezurii i hiperfosfaturii, obniżonego stężenia metabolitu wątrobowego witaminy D. Ponadto stwierdzono zaburzenia metabolizmu kostnego - podwyższone stężenie NTx, zwiększoną aktywność izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej oraz podwyższone stężenie osteokalcyny, co świadczy o przyśpieszonym obrocie kostnym u tych pacjentów. W tej grupie stwierdzono też istotne, ujemne zależności pomiędzy biochemicznymi wskaźnikami kościotworzenia i resorpcji kości a masą kostną, a także niższe wartości DXA Z-score u dzieci z wyższą kalciurią. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, iż obniżenie gęstości mineralnej szkieletu było najczęściej występującym, bo stwierdzonym aż u około 2/3 pacjentów, czynnikiem predysponującym do występowania nawracających złamań kości u dzieci. Ponadto, przyspieszony obrót kostny i nieprawidłowości w zakresie wskaźników gospodarki

wapniowo-fosforanowej wskazują na zaburzenia metabolizmu kostnego jako kolejny czynnik sprzyjający występowaniu złamań.

W **publikacji 9** kontynuowano poszukiwanie czynników etiopatogenetycznych nawracających złamań z wykorzystaniem analizy jakościowej białek osocza metodą proteomiki. Badaniami prowadzonymi we współpracy . z dr hab.M.Swiątkowską z Zakładu Biofizyki Molekularnej i Medycznej objęto pacjentów z nawracającymi niskoenergetycznymi złamaniami kości, u których w dostępnych metodach badawczych nie stwierdzono zaburzeń uwapnienia szkieletu. Badano ponadto pacjentów z wrodzoną łamliwością kości, czyli uwarunkowaną genetycznie chorobą związaną najczęściej z defektem jakościowym i/lub ilościowym kolagenu. Badane próby ,w celu analizy profilu białkowego osocza, rozdzielano metodą elektroforezy dwukierunkowej oraz białka, których ekspresja była zmieniona w porównaniu z próbami grupy kontrolnej poddawano analizie sekwencji aminokwasowej metodą spektrometrii masowej. W badanej grupie pacjentów wykryto szereg białek, których ekspresja była zmieniona w stosunku do kontroli oraz takie, które pojawiały się jedynie u osób chorych. Wyniki tych badań korespondowały z rezultatami pierwszej z prac w prezentowanym cyklu publikacji, gdyż obecność haptoglobiny oraz alfa 1 kwaśnej glikoproteiny należą do białek ostrej fazy,a ich produkcja w wątrobie wzrasta w stanach zapalnych i jest bezpośrednio stymulowana przez cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-6. Związek tych ostatnich z zaburzeniami metabolizmu kostnego Kandydatka podnosiła już w toku wcześniejszych badań (**publikacja 1**).Interesująca spekulacja w tej mierze dotyczy zwiększonej ekspresji haptoglobiny któremu towarzyszyło zwiększone stężenie innych czynników prozapalnych, co nasilało zarówno resorpcję kości jak i ryzyko złamania. Prawdopodobny jest również bezpośredni wpływ haptoglobiny na stymulację resorpcji kości.Na podstawie przeprowadzonych pilotażowych badań metodą proteomiki wysunięto wniosek, iż zwiększona ekspresja niektórych białek będących wskaźnikami ostrej fazy sugeruje udział komponenty zapalnej w przebiegu ciężkiej wrodzonej łamliwości kości, nie występujący u dzieci z prawidłową masą kostną i nawracającymi złamaniami o nieznanej etiologii.

Cykl publikacji zamyka praca kazuistyczna (**publikacja 10**), w której omówiono przypadek pacjentki z nawracającymi niskoenergetycznymi złamaniami kości w przebiegu zespołu Angelmana (ZA)-. Zespół ten jest najczęściej spowodowany mikrodelecją w regionie 15q11-13 cskutkujący utratą funkcji genu *UBE3A*..Najczęstszym stwierdzanym dotychczas objawem ze strony układu kostnego u dzieci było małogłowie i zaburzenia w zakresie kości czaszki pod postacią spłaszczenia potylicy, wystającej żuchwy, nieprawidłowego rozwoju

zębów, a także skolioza. Unikalność zamieszczonej w „Bone „pracy dotyczyła objawów kostnych pod postacią złamań których dotychczas nie opisywano Na podstawie przeprowadzonej analizy wyników pacjenta z ZA wysunięto wniosek ,że za etiologię obserwowanych złamań może odpowiadać niekorzystny efekt przewlekłego leczenia przeciwdrgawkowego, jak również defekt genetyczny leżący u podłoża ZA. Cykl omawianych w.w. prac jest interesującym ,nowatorskim pod kątem dzieci kompendium wiedzy dotyczących występowania zlanań w wieku rozwojowym Kandydatka szeroko omawia w przedstawionych pracach udział układu OPG/RANK/RANKL, IL-6, IL-1, IGF-I ,stanu odżywienia , składu ciała, zaopatrzenie organizmu w witaminę D oraz czynników środowiskowychw etiopatogenezę metabolizmu kostnego i jakości kości w relacji do ich łamliwości.

Uzyskane wyniki umożliwily Kandydatce na wysunięcie szeregu wartościowych implikacji praktycznych. -Złamania kości mogą występować również u dzieci, u których nie stwierdza się zaburzeń w dostępnych badaniach diagnostycznych stanu uwapnienia szkieletu i gospodarki mineralnej, wskazana jest wówczas dalsza obserwacja tych pacjentów i poszukiwanie innych czynników przyczynowych.-U pacjentów z zaburzeniami gęstości mineralnej i/lub nawracającymi złamaniami należy wykluczyć obecność przewlekłego utajonego stanu zapalnego. -W procesie leczenia zaburzeń gęstości mineralnej kośćca w wieku rozwojowym, jak również w profilaktyce nawracających złamań, fundamentalne znaczenie ma normalizacja masy ciała, zwłaszcza u pacjentów z jej niedoborem, a także suplementacja witaminą.-Pacjenci z obniżonymi wartościami wskaźnika Z-score Spine <= -2,0 powinni mieć wykonywane zdjęcie rtg boczne kręgosłupa Ilościowego badanie ultradźwiękowe QUS jest przydatnym narzędziem diagnostycznym we wstępnej, przesiewowej, nieinwazyjnej ocenie jakości szkielet-Edukacja zasad zdrowego stylu życia i odżywiania powinna stanowić podstawę prewencji złamań kości u dzieci i młodzieży. Wiedza o potrzebach ruchowych i żywieniowych dziecka w czasie intensywnego wzrastania powinna być wykorzystana w sposób praktyczny w ustalaniu zaleceń dotyczących profilaktyki nawracających złamań w tym okresie życia.

Podsumowując ten fragment opinii pragnę stwierdzić,że Kandydatka posiada określoną wiedzę i umiejętności,potrafi dostrzegać i analizować ważne problemy naukowe,zastosować adekwatne do celow metody badawcze oraz wyciągać właściwe wnioski.Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi oryginalny wklad autorki w rozwój nauki.Istotny i godny podkreślenia jest również praktyczny aspekt pracy.

**Dorobek naukowy dr n.med.Agnieszki Rusińskiej uzupełniają następujące opracowania:**

Wykonywane w ramach grantu własnego MNiSW/NCN „Znaczenie wybranych składowych szlaku WNT/β-katenina oraz zmienności genu kolagenu typu I w etiologii nawracających złamań kości u dzieci", **badania nad uwarunkowaniami genetycznymi nawracających złamań kości**. W projekcie tym badano geny *COL1A1, LRP5, DKK1* u dzieci z nawracającymi złamaniami w przebiegu osteoporozy samoistnej oraz wrodzonej łamliwości kości. Analizowanow nich związek pomiędzy wykrytymi nieprawidłowościami w zakresie w.w. genów a wskaźnikami gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego a także wybranymi składowymi szlaku WNT/β-katenina. Wyniki tych badań były prezentowano na czterech konferencjach krajowych i zagranicznych.

**Badania nad uwarunkowaniami genetycznymi i diagnostyką molekularną wrodzonej łamliwości kości** zaprocentowały uczestnictwem w pracach grupy roboczej European Molecular Quality Genetics Network (EMQN) oraz publikacją van Dijk F.S., Dalgleish R., Malfait F., Magueri A., **Rusinska A.,** Semler O., Symoens S., Pals G.: Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics 2012, e1-e4; doi: 10.1038/ejhg.2012.210*.

**Badania nad zmiennością fenotypową i heterogennością objawów wrodzonej łamliwości kości oparte** o porównania objawów i opisu klinicznego blisko 100 pacjentów i podsumowane czterema publikacjami

**Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia osteoporozy i wrodzonej łamliwości kości u dzieci**. Dotyczące oceny preparatów farmakologicznych wapnia i witaminy D oraz stosowanych w najcięższych przypadkach bisfosfonianów. Wyniki tych analiz opublikowano w sześciu opracowaniach.

**Ocena zaburzeń gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego u dzieci z chorobami rzadkimi.** Badania te dotyczą pacjentów z różnymi chorobami rzadkimi, między innymi takimi jak dysplazja włóknista kości, neurofibromatoza, artrogrypoza, krzywica hipofosfatemiczna, krzywica witamino-D-oporna, dysplazja obojczykowo-czaszkowa, kręgosłupowo-przynasadowa, achondroplazja, hipochondroplazja, zespół Marfana. Wyniki tych badań opublikowano w czterech pracach.

**Badania populacyjne u zdrowych dzieci dotyczące wpływu spożycia wapnia i witaminy D na stan mineralizacji szkieletu w wieku rozwojowym.** prowadzono w grupie 643

uczniów z łódzkich szkół podstawowych , ukierunkowanych na "Ocenę czynników ryzyka osteoporozy u dzieci łódzkich w wieku 9-13 lat"i podsumowanych w dwóch publikacjach.

**Badania populacyjne dotyczące oceny stanu zdrowia i rozwoju somatycznego dzieci łódzkich uczęszczających do żłobków**. Badaniami tymi objęto grupę 896 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat. Wyniki tej analizy Rozwój somatyczny dzieci łódzkich uczęszczających uczęszczających do żłobków zawarto w dwóch opracowaniach.

**Diagnostyka zaburzeń mineralizacji kośćca w wieku rozwojowym:** badania densytometryczne kości oraz ilościowe badania ultradźwiękowe u dzieci i ich interpretacja, problemy z oceną gęstości mineralnej u małych dzieci, markery obrotu kostnego w diagnostyce zaburzeń metabolizmu kostnego u dzieci ( trzy prace)

**Badania dotyczące wtórnych zaburzeń mineralizacji kośćca u dzieci** w przebiegu między innymi zespołu nerczycowego, kamicy układu moczowego, chorób limfoproliferacyjnych, chorób zapalnych przewodu pokarmowego i zaburzeń wchłaniania(trzy publikacje) Badania dotyczące etiologii, przebiegu klinicznego i leczenia zakażeń uogólnionych, w tym posocznicy i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci.(cztery prace)

Dr med Agnieszka Rusińska brała udział w dziewięciu projektach badawczych w tym w jednym jako kierownik projekt i główny wykonawca, w czterech jako główny wykonawca oraz w pozostałych jako wykonawca.

Całokształt dorobku naukowego Kandydatki przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i i kazuistyczne i zamyka się bilansem punktów **impact factor (IF)** prac bez suplementów **16,257** (wg roku publikacji **13,965**), w tym 12,030 (wg roku publikacji 9,646)

Suma punktów **MNiSW** prac wynosi **356** (wg roku publikacji **279**), w tym 140 (wg roku publikacji 127) przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i kazuistyczne.

Dodatkowo 4 prace oryginalne opublikowane w recenzowanych suplementach – suma punktów **IF 2,400** (wg roku publikacji **2,022**), **60** punktów MNiSW (wg roku publikacji **40**).

**Łącznie IF 18,657 (wg roku publikacji 15,987), MNiSW 416 (wg roku publikacji 319).**

Udział w opublikowanej pracy wieloośrodkowej(uczestnik wymieniony w appendix). To dodatkowe **IF 4,319** oraz łącznie 53 cytowań,

Należy podnieść także współautorstwo **3** monografii oraz **1** rozdziału w podręczniku i **108** komunikatów zjazdowych, **37** streszczeń w konferencjach międzynarodowych i **71** streszczeń z konferencjacji krajowych

**Aktywnie współpracuje z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi w kraju i za granicą w tym** European Society for Paediatric Endocrinology ESPE Bone &

Growth Plate Network , ESPE Bone & Plate Growth Working Group "European Research Projects on Rare Diseases driven by Young Investigators Osteogenesis Imperfecta: Mutational screening and molecular mechanisms underlying genotype-phenotype correlation" współpraca z European Molecular Quality Genetics Network (EMQN) w zakresie ustalania wytycznych dotyczących diagnostyki molekularnej wrodzonej łamliwości kości, opublikowanych następnie jako „EMQN Best Practice Guidelines for the Laboratory Diagnosis of Osteogenesis Imperfecta" *(European Journal of Human Genetics 2012, 20, 11-19)*, a także współpraca i uczestnictwo w międzynarodowym projekcie badawczym IRFFY "International Registry of Fragility Fractures" -, koordynowanym przez prof. M. L. Bianchi, Bone Metabolism Unit, Instituto Auxologico, Milano, Italy.

**Wymieniony wyżej dorobek naukowyKandydatki wskazuje na jej, znaczący,uznany międzynarodowo oraz obiecujący perpektywicznie rozwój naukowy**

**Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne, współpraca z instytucjami naukowymi oraz działalności popularyzująca naukę.**

Dr.n.med A.Rusińska w czasie swojej pracy w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości prowadziła aktywną działalność dydaktyczną z zakresu pediatrii dla studentów III i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz III i IV roku Oddziału Studiów w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Uczestniczyła także, w podyplomowym szkoleniu specjalizacyjnym z zakresu pediatrii jako kierownik specjalizacji z zakresu pediatrii 4 lekarzy, w tym 3 zakończonych i 1 rozpoczętej .Aktywnie wspierała działalność Studenckiego Towarzystwa Naukowego, w tym pełniąc funkcję jurora podczas sesji pediatrycznej konferencji Juvenes pro Medicina 52$^{nd}$ Polish and 10$^{t}$ International Annual Training & Scientific Medical Congress of Students' Scientific Society and Junior Doktor

**Szeroko działała w zakresie popularyzacji nauki oraz wiedzy prozdrowotnej** uczestnicząc w charakterze wykładowcy w seminariach szkoleniowych dla różnych grup odbiorców (lekarzy, rehabilitantów, pielęgniarek, pacjentów) oraz podczas cyklicznych konferencji organizowanych przez Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej w Warszawie a także w ramach Fundacji Pomagającej Dzieciom z Chorobami Narządów Ruchu "Idziemy Razem" m.in. na spotkaniach organizacyjnycch pacjentów

Jest współautorem 3 monografii:„Zdrowe kości. Uwarunkowania rozwoju masy kostnej u dzieci łódzkich w wieku szkolnym". „Diagnostyka i leczenie osteoporozy w wieku

rozwojowym". „Dziecko Łódzkie. Stan zdrowia i rozwój fizyczny dzieci uczęszczających do żłobkóww i 1 rozdziału w podręczniku: „Pediatryczna opieka paliatywna"

**Uczestniczyła w szeregu międzynarodowych i krajowych programów naukowych w tym między innymi odbyła szereg kursów i szkoleń w zakresie GLP,doskonalenia zawodowego,językowego oraz obsługi densytometru a także w 2010** r w projekcie finansowanym z UE organizowanym przez European Molecular Quality Genetics Network (EMQN) dotyczącym spotkania grupy roboczej Osteogenesis Imperfecta Best Practice Meeting w Amsterdamie, Holandia **2009** w projekcie „Akademia Pacjenta" organizowanym przez Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej w Warszawie, finansowanym z grantów The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations oraz The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America we współpracy ze Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych oraz ze środków Ministerstwa Pracy i Polityki Społecznej w ramach Rządowego Programu – Funduszu Inicjatyw Obywatelskich.

**Jest członkiem szeregu międzynarodowych oraz krajowych organizacji i towarzystw naukowych : od 2005** Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego była członkiem Zarządu i Skarbnikiem Fundacji Pomagającej Dzieciom z Chorobami Narządów Ruchu "Idziemy Razem", członkiem Zespołu Badawczo-Organizacyjnego w Polskaiej Fundacji Osteoporozy, Sekcja Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży.

**A od 2012** - członkiem European Paediatric Bone & Growth Plate Network European Society for Paediatric Endocrinology, Bone & Growth Plate Working Group,

**Dr med. Agnieszka. Rusińska w latach 1997 -2014** była wielokrotnie wyróżniana i nagradzana za osiągnięcia naukowe w tym w **2004** - przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zespołowa nagrodą naukową 1-go stopnia za cykl prac dotyczących badań z zakresu chorób metabolicznych kości i monografię pt. "Diagnostyka i leczenie osteoporozy i osteopenii w wieku rozwojowym a **w 2014** - nagrodą naukową 1-go stopnia za cykl publikacji pt. "Badania nad uwarunkowaniami nawracających złamań kości u dzieci"

**WNIOSKI KOŃCOWE:**

Stosując ujęte w rozporządzeniu Ministra NSW założenia w sprawie kryteriów osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego stwierdzam,że osiągnięcia naukowe dr n. med. Agnieszki Rusińskiej są w całkowicie zadawalające zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym.Kandydatka uzyskala szereg oryginalnych wyników mających istotne znaczenie dla wglądu w etiopatogenezę złamań kości u

dzieci..Wykazała się zdolnościami podejmowania ambitnych zadań badawczych i skutecznej ich realizacji.Wysoko oceniam jej osiągnięcia dydaktyczne,popularyzatorskie i organizacyjne. Popieram w pełni wniosek Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o nadanie dr n.med Agnieszce Rusńskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

KONSULTANT NAUKOWY
Zakład Biochemii, Radioimmunologii
Roman S. Lorenc
i Medycyny Doświadczalnej
Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka"

prof. dr hab. n. med. Roman S. Lorenc

Warszawa dnia 20 maja 21015