

AUTOREFERAT

Anna Socha-Banasiak

Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

Łódź, 2023

1. Imię i nazwisko

Anna Socha-Banasiak

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

- 2008 lekarz
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wydział Lekarski
- 2014 stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP)
Temat rozprawy doktorskiej:
„Ocena wpływu podaży kwasu foliowego u kobiet przed i w okresie ciąży na rozwój alergii u ich dzieci”.
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Barbara Kamer
Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Teresa Woźniakowska-Gęsicka
Prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarek
- 2014 specjalista w dziedzinie pediatrii
- 2018 specjalista w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych:

- 2007-2008 – lekarz stażysta, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi.
- 2008–2013 – lekarz rezydent, II Klinika Pediatrii i Alergologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.
- 2013–2014 – lekarz rezydent, Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.
- 2014 – do chwili obecnej – adiunkt, Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Wybrane aspekty żywienia w fizjologii i patofizjologii noworodków, dzieci i młodzieży. Badania na modelu doświadczalnym (zwierzęcym) oraz u człowieka.

4.2. Spis publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Prace oryginalne:

Socha-Banasiak A, Pierzynowski S, Woliński J, Grujic D, Boryczka M, Grzesiak P, Szczurek P, Czkwianianc E, Westrom B, Goncharova K. The pig as a model for premature infants - the importance of immunoglobulin supplementation for growth and development. J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Jan-Mar;31(1):87-92 (IF=1,397, MNiSW=20 pkt). Publikacja na prośbę edytora pisma została przeredagowana na formę Listu do Reakcji, jednak zawiera wyniki i formę oryginalnej pracy badawczej.

Indywidualny wkład: autor odpowiedzialny za aspekt kliniczny prowadzonych badań – planowanie i interpretacja uzyskanych wyników; uczestnictwo w eksperymencie – zarówno na etapie obserwacji zwierząt, jak również w procesie badań sekcyjnych; próba przełożenia uzyskanych wyników badań z modelu zwierzęcego na patofizjologię noworodków; napisanie finalnej wersji manuskryptu oraz jego korekta po uwagach współautorów oraz recenzentów.

Socha-Banasiak A, Pierzynowski SG, Szczurek P, Woliński J, Wesołowska A, Czkwianianc E, Pierzynowska K. Gut response to pasteurized donor human milk in a porcine model of the premature infant. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Nov-Dec;34(6):2003-2015. doi: 10.23812/20-272-A (IF= 1,711, MNiSW=70 pkt).

Indywidualny wkład: autor korespondencyjny odpowiedzialny za aspekt kliniczny prowadzonych badań – planowanie i interpretacja uzyskanych wyników; uczestnictwo

w eksperymencie – zarówno na etapie obserwacji, jak również w procesie badań sekcyjnych; próba przełożenia uzyskanych wyników badań z modelu zwierzęcego na patofizjologię noworodków; napisanie finalnej wersji manuskryptu oraz jego korekta po uwagach współautorów oraz recenzentów.

Socha-Banasiak A, Michalak A, Pacześ K, Gaj Z, Fendler W, Socha A, Głowacka E, Kapka K, Gołąbek V, Czkwianianc E. Klotho and fibroblast growth factors 19 and 21 serum concentrations in children and adolescents with normal body weight and obesity and their associations with metabolic parameters. BMC Pediatr. 2020 Jun 16;20(1):294. doi: 10.1186/s12887-020-02199-2 (IF= 2,125, MNiSW=100 pkt).

Indywidualny wkład: autor korespondencyjny; autor koncepcji pracy; wnioskowanie i uzyskanie finansowania na realizację prac badawczych, rekrutacja pacjentów do badania, nadzór nad zabezpieczeniem materiału biologicznego do badań; interpretacja wyników; napisanie finalnej wersji manuskryptu oraz jego korekta po uwagach współautorów oraz recenzentów.

Pierzynowski SG, **Socha-Banasiak A**, Sobol M, Skiba G, Raj S, Dovban O, Ushakova G, Woliński J, Mosiichuk N, Szczurek-Janicka P, Pieszka M, Kamyczek M, Święch E, Shmigel H, Sonta M, Czkwianianc E, Pierzynowska K. Difference in Performance of EPI Pigs Fed Either Lipase-Predigested or Creon®-Supplemented Semielemental Diet. Biomed Res Int. 2021 Jul 8;2021:6647734. doi: 10.1155/2021/6647734 (IF=3,246, MNiSW=70 pkt).

Indywidualny wkład: autor odpowiedzialny za aspekt kliniczny prowadzonych badań – interpretacja uzyskanych wyników; próba przełożenia uzyskanych wyników badań z modelu zwierzęcego na patofizjologię dzieci; napisanie finalnej wersji manuskryptu oraz jego korekta po uwagach współautorów oraz recenzentów.

Praca pogładowa:

Socha-Banasiak A, Pawłowska M, Czkwianianc E, Pierzynowska K. From Intrauterine to extrauterine Life - The Role of Endogenous and Exogenous Factors in the Regulation of the Intestinal Microbiota Community and Gut Maturation in Early Life. Front Nutr. 2021 Dec 17;8:696966. doi: 10.3389/fnut.2021.696966 (IF= 6,590, MNiSW=70 pkt).

Indywidualny wkład: autor korespondencyjny odpowiedzialny za koncepcję pracy; przegląd i interpretacja dostępnej literatury; napisanie finalnej wersji manuskryptu oraz jego korekta po uwagach współautorów oraz recenzentów.

ŁĄCZNY IMPACT FACTOR CYKLU PUBLIKACJI: 15,069

ŁĄCZNA PUNKTACJA MNiSW CYKLU PUBLIKACJI: 330

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Cykl publikacji wskazany jako osiągnięcie wynikające z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). jest wynikiem mojej aktywności klinicznej i badawczej w obszarze gastroenterologii dziecięcej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Kierunek badań i cel pracy:

Podstawowym kierunkiem prowadzonych przeze mnie badań jest ocena możliwości zapewnienia wsparcia żywieniowego jak również analiza skutków nieprawidłowego żywienia w grupie noworodków, dzieci i młodzieży.

Projekty były prowadzone w ramach współpracy międzyośrodkowej (w tym międzynarodowej). Badania rozpoczęto w 2015 roku. Część z nich finansowano ze środków, o które wnioskowałam, przyznanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (2015/III/27-SZB).

Pierwszym aspektem badawczym było stworzenie modelu zwierzęcego, odpowiadającego ludzkiemu wcześniakowi, w celu możliwości oceny tolerancji i wpływu na rozwój organizmu różnych mieszanek żywieniowych. Eksperymenty były prowadzone na przedwcześnie urodzonych prosiakach z uwagi na anatomiczne i fizjologiczne podobieństwa wykazywane do noworodka ludzkiego. Ponadto biorąc pod uwagę częsty problem niedożywienia u pacjentów z mukowiscydozą, przeprowadzono doświadczalne badania na modelu świni z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w celu porównania stanu odżywienia przy zastosowaniu dodatkowej podaży diety z klasyczną terapią enzymatyczną lub immobilizowaną lipazą. Byłam osobą odpowiedzialną za kliniczny aspekt projektów – przede wszystkim przełożenie modelowych wyników badań na ich potencjalne zastosowanie w praktyce pediatrycznej i gastroenterologicznej. Z uwagi na zwiększone ryzyko występowania nadmiernego przyrostu masy ciała u dzieci

urodzonych przedwcześnie, podjęłam również próbę analizy wybranych czynników hormonalnych u pacjentów z nadwagą i otyłością.

Prowadzone przeze mnie badania mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia potrzeb żywieniowych w grupie noworodków, dzieci i młodzieży. Wielopłaszczyznowy charakter prowadzonych analiz zawiera zarówno aspekt wsparcia karmienia enteralnego wcześniaków, pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, jak również problem otyłości, który dotyczy coraz większego odsetka dzieci i młodzieży. Uzyskane wyniki badań mogą mieć w przyszłości wpływ na optymalizację zaleceń żywieniowych dla populacji pediatrycznej – zarówno na etapie profilaktyki, jak również leczenia wybranych chorób.

Wprowadzenie:

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia ponad 13 milionów dzieci w ciągu roku zostaje urodzonych przedwcześnie [1]. Odpowiednie postępowanie żywieniowe ma szczególne znaczenie dla rozwoju tej grupy noworodków. Wczesne wprowadzenie karmienia enteralnego m.in. stymuluje rozwój przewodu pokarmowego, w tym pozytywnie wpływa na skład mikrobiomu, zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób zapalnych w tym martwiczego zapalenia jelit (ang. necrotizing enterocolitis, NEC) [2]. Biorąc pod uwagę wartość odżywczą oraz właściwości immunomodulujące mleka kobiecego, uważa się, że karmienie naturalne jest najlepszym sposobem żywienia wcześniaków [3]. W przypadku braku możliwości podaży mleka matki, zaleca się stosowanie pokarmu z banku mleka kobiecego. Proces pasteryzacji mleka ludzkiego metodą Holdera doprowadza jednak nie tylko do eliminacji patogenów, ale destrukcyjnie wpływa na jego wybrane składniki, w tym m.in. enzymy i czynniki immunologicznie czynne. W przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie, szczególnie tych z bardzo niską urodzeniową masą ciała (ang. very low birth weight, VLBW), karmienie naturalne w zwykłe zalecanych objętościach nie zapewnia odpowiedniego stanu odżywienia noworodka, co może przyczyniać się do zaburzeń wzrastania, pogorszenia rozwoju psychoruchowego oraz zwiększenia ryzyka wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz retinopatii. W związku z powyższym zalecana jest podaż wzmacniacza mleka kobiecego, w celu zapewnienia pokrycia zapotrzebowania żywieniowego, szczególnie na białko, wapń i fosforany [4, 5]. Aktualnie preferowany jest sposób suplementacji składników pokarmowych w sposób indywidualny, jednak w większości oddziałów noworodkowych na świecie nadal stosowane są gotowe preparaty wzmacniacza [4]. Niektórzy autorzy podkreślają, że zastosowanie wzmacniaczy na bazie mleka krowiego może zwiększać ryzyko wystąpienia NEC [5]. Z uwagi na wysoką częstość

występowania wcześniactwa oraz szczególne wymagania żywieniowe tej grupy noworodków nadal prowadzone są badania w celu zapewnienia optymalnego sposobu ich żywienia.

Zarówno obserwacja kliniczna, jak również dane z piśmiennictwa wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia otyłości u dzieci urodzonych przedwcześnie [6]. Zgodnie z hipotezą Barkera dotyczącą programowania metabolicznego, dieta matki w ciąży, jak również wybrane czynniki działające po urodzeniu dziecka, z uwzględnieniem sposobu żywienia, wywołują modyfikacje epigenetyczne. Wykazano zależność pomiędzy niską masą urodzeniową a występowaniem m.in. chorób sercowo-naczyniowych, otyłości, insulinooporności, i cukrzycy typu 2 w wieku dorosłym [7]. Mechanizmy, które mogą być odpowiedzialne za zwiększone ryzyko otyłości u wcześniaków nie są dokładnie poznane. Wśród nich wyróżnia się przetrwały proces zapalny, zwiększenie wydzielania hormonów stresu (w tym kortyzolu) oraz hiperbilirubinemię, która może wykazywać działanie neurotoksyczne, a w konsekwencji zaburzenia rozwoju psychoruchowego, nieprawidłową regulację apetytu oraz snu. Ponadto wykazano, że zbyt wysoka podaż energetyczna u dzieci urodzonych przedwcześnie zwiększa ryzyko wystąpienia otyłości, jednocześnie nie wykazuje pozytywnego wpływu na rozwój poznawczy [6]. Jednocześnie podkreśla się rolę karmienia mlekiem matki jako czynnika prewencyjnego w tym zakresie. Wykazano, że wyłącznie karmienie naturalne niemowląt jest związane z niższą masą tkanki tłuszczowej w kolejnych latach życia. Wynika to między innymi z prawidłowej regulacji apetytu, adekwatnej podaży białka, metabolicznej aktywności leptyny pochodzącej z mleka kobiecego, pozytywnego wpływu na rozwój mikrobiomu [8].

Aktualnie szacuje się, że otyłość występuje u co trzeciego dziecka na świecie (29% chłopców oraz 27% dziewcząt) [9]. Zbyt wysoka podaż energetyczna oraz brak odpowiedniego wysiłku fizycznego pozostają głównymi czynnikami predysponującymi do nadmiernego przyrostu masy ciała. W zakresie moich zainteresowań pozostają też czynniki hormonalne, których działanie może mieć związek ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych i otyłości. Podkreślić jednak należy, że leczenie dietetyczne polegające na zmniejszeniu podaży kalorycznej przy prawidłowo zbilansowanym jadłospisie oraz wysiłek fizyczny pozostają najważniejszymi sposobami leczenia tej choroby.

Z drugiej strony, w praktyce pediatrycznej dużym wyzwaniem jest również grupa pacjentów, u których stwierdza się niedożywienie. Taki stan kliniczny dotyczy m.in. pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, w tym dzieci i młodzieży

z mukowiscydozą. Stan odżywienia u pacjentów z mukowiscydozą jest istotnym czynnikiem prognostycznym przebiegu choroby, z określeniem zachowania wydolności układu oddechowego i przeżyciem. Niedożywienie doprowadza do zahamowania wzrastania, sprzyja zmniejszonej wydolności fizycznej, pogarsza funkcje układu odpornościowego i koreluje ze złym rokowaniem. Zaburzenia stanu odżywienia w tej grupie chorych są wieloczynnikowe, związane przede wszystkim ze zwiększonym wydatkiem energetycznym wynikającym ze zmian oskrzelowo-płucnych, przewlekłym procesem zapalnym, ale również zaburzeniem trawienia białek i tłuszczów uwarunkowanych obniżeniem aktywności lipazy i trypsyny [10]. W związku z powyższym poszukiwane są nowe terapie enzymatyczne, które pozytywnie wpływałyby na proces trawienia i wchłaniania.

Omówienie publikacji składających się na osiągnięcie naukowe:

Socha-Banasiak A, Pierzynowski S, Woliński J, Grujic D, Boryczka M, Grzesiak P, Szczurek P, Czekwianianc E, Westrom B, Goncharova K. The pig as a model for premature infants - the importance of immunoglobulin supplementation for growth and development. J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Jan-Mar;31(1):87-92.

Cykl publikacji otwiera praca eksperymentalna, której celem było stworzenie modelu zwierzęcego, odpowiadającego ludzkiemu noworodkowi urodzonemu przedwcześnie, aby w przyszłości umożliwić prowadzenie prób tolerancji mieszanek żywieniowych oraz ocenić ich potencjalny wpływ na rozwój organizmu. Jako model zastosowano przedwcześnie urodzone prosięta z uwagi na podobieństwa wykazywane w stosunku do wcześniaka w zakresie przybliżonej urodzeniowej masy ciała, niedojrzałości przewodu pokarmowego, jak również innych narządów i układów. Ponadto u tych zwierząt wykazano zwiększone ryzyko występowania martwiczego zapalenia jelit, jak również zaburzeń trawienia i wchłaniania, co wymaga szczególnego postępowania żywieniowego [11].

Elementami innowacyjnymi przy koncepcji stworzenia odpowiedniego modelu zwierzęcego było uzyskanie długotrwałego przeżycia przedwcześnie urodzonych zwierząt, u których zostanie zastosowane wyłącznie żywienie enteralne. Podczas planowania eksperymentu uwzględniono istotne aspekty fizjologii świni, między innymi odrębności z zakresu immunologii. Prosięta w okresie wzrostu płodowego nie otrzymują od maciory immunoglobulin w drodze przezłożyskowej [11]. Uzyskanie matczynych przeciwciał

istotnych do dalszego przeżycia i rozwoju jest możliwe po spożyciu siary. W związku z powyższym w omawianym eksperymencie podjęto próbę podania immunoglobulin zwierzętom tuż po urodzeniu i ocenę ich wpływu na przeżycie i dobrostan przez czas trwania doświadczenia (14 dni).

Badania zostały przeprowadzone wśród 39 prosiąt, w tym 15 z nich zostało urodzone przedwcześnie drogą cięcia cesarskiego (115. dzień ciąży), co odpowiada ludzkiemu wcześniakowi urodzonemu około 32 hbd (eksperyment 2.). Pozostałe zwierzęta (n=24) zostały urodzone o czasie, siłami natury i oddzielone od maciory w celu uniknięcia spożycia siary (eksperyment 1.). W trakcie eksperymentu 1., zwierzęta podzielono na 4 grupy. 3 grupy otrzymały po urodzeniu odpowiednio: świńskie immunoglobuliny i.v. (306,75 mg IgG/ml), świńską surowicę i.v. (25,22 mg IgG/ml), siarę p.o. (10 ml/kg m.c., co 2h przez pierwsze 12h życia). 4. grupa zwierząt nie otrzymała immunoglobulin (grupa kontrolna). W trakcie eksperymentu 2., wszystkie zwierzęta po urodzeniu otrzymały świńskie immunoglobuliny (306,75 mg IgG/ml). Z uwagi na dużą aktywność zwierząt i tendencję do ewakuacji sondy żołądkowej zastosowano innowacyjny sposób żywienia enteralnego. W trakcie zabiegu operacyjnego prosiętom założono katetery bezpośrednio do żołądka, które umocowano przy pomocy nici chirurgicznej. Powyższe postępowanie umożliwiło kontynuację karmienia enteralnego przez cały okres trwania doświadczenia. W czasie trwania eksperymentów, prosięta otrzymywały żywienie enteralne mieszanką mleczną (10-15 ml/kg m.c. co 2h).

Analizując uzyskane wyniki badań stwierdzono istotny wzrost masy ciała u zwierząt, które otrzymały wlew immunoglobulin lub siarę. U prosiąt z grupy kontrolnej zanotowano utratę masy ciała. Wykazano ponadto istotny wzrost stężenia białka całkowitego oraz IgG w surowicy zwierząt, które otrzymały wlew immunoglobulin lub siarę po urodzeniu. Stężenia badanych parametrów nie uległy istotnej zmianie w trakcie trwania eksperymentu 2. (14 dni).

Obserwacja kliniczna prosiąt, które otrzymały wsparcie w postaci podaży immunoglobulin wykazała ich dobry stan ogólny. Prosięta nie prezentowały żadnych cech martwiczego zapalenia jelit oraz uogólnionej infekcji. Nie wymagały wsparcia układu krążenia ani układu oddechowego. Zwierzęta wykazywały się wysoką aktywnością oraz akceptacją podawanego pokarmu. Z drugiej strony prosięta, które nie otrzymały immunoglobulin były apatyczne, oddawały rozluźnione stolce.

Prowadzone eksperymenty umożliwiły stworzenie modelu zwierzęcego odpowiadającemu ludzkiemu wcześniakowi. Innowacyjność modelu wynika głównie

z możliwości wykazania długotrwałego przeżycia zwierząt, przy zastosowaniu wyłącznie karmienia enteralnego. Wnioski wskazują na pozytywny wpływ dożylniej podaży immunoglobulin po urodzeniu. Zastosowanie innowacyjnego kateteru wprowadzonego do żołądka umożliwia sprawne prowadzenie karmienia oraz kontrolę ewentualnych zalegań.

Socha-Banasiak A, Pierzynowski SG, Szczurek P, Woliński J, Wesołowska A, Czkwianianc E, Pierzynowska K. Gut response to pasteurized donor human milk in a porcine model of the premature infant. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Nov-Dec;34(6):2003-2015. doi: 10.23812/20-272-A.

Praca przedstawia wyniki eksperymentu prowadzonego na modelu zwierzęcym odpowiadającym ludzkiemu wcześniakowi. Jest formą kontynuacji działań opisanych w pierwszej publikacji.

Celem pracy była ocena tolerancji pasteryzowanego ludzkiego mleka (ang. Pasteurized Donor Human Milk, PDHM) podawanego osobno lub z dodatkiem wzmacniaczy mleka kobiecego i/lub długołańcuchowych, wielonienasyconych kwasów (ang. Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids, LC PUFA). Ponadto poddano obserwacji wpływ powyższych sposobów żywienia na rozwój zwierząt. Mleko kobiece z banku jest zalecane do żywienia wcześniaków w przypadku braku laktacji u matki. Przed podaniem zostaje poddane procesowi pasteryzacji, zwykle metodą Holdera. Powyższy proces doprowadza nie tylko do eliminacji potencjalnych patogenów, ale również działa destrukcyjnie na czynniki immunologiczne, enzymy, hormony oraz inne ważne składniki. W związku z powyższym może negatywnie wpływać na proces trawienia oraz w konsekwencji wzrost i rozwój, co wykazano we wcześniejszych badaniach [12, 13]. Ponadto biorąc pod uwagę zwiększone zapotrzebowanie wcześniaków na LC PUFA związane głównie z intensywnym rozwojem OUN, ich suplementacja w tej grupie docelowej jest uzasadniona [14].

Eksperyment prowadzono z udziałem 20 zwierząt urodzonych przedwcześnie, drogą cięcia cesarskiego, w 107. dniu trwania ciąży (co odpowiada wcześniakowi urodzonemu w 30-32 hbd). Prosięta po urodzeniu otrzymały immunoglobuliny oraz miały założone katetery do żołądka zgodnie z procedurami opisanymi w pierwszej publikacji. Zwierzęta zostały losowo przydzielone do 5 grup otrzymujących enteralnie następujące konfiguracje mleka:

1. PDHM.

2. PDHM+LC PUFA, w tym kwas arachidonowy (ang. Arachidonic Acid, ARA) + kwas dokozaheksaenowy (ang. Docosahexaenoic Acid, DHA).
3. PDHM+LC PUFA (ARA+DHA) + wzmacniacz mleka kobiecego w proszku na bazie mleka krowiego.
4. PDHM+LC PUFA (ARA+DHA) + wzmacniacz mleka kobiecego w płynie, zawierający hydrolizat białka mleka krowiego.
5. Mleko ludzkie, nie pasteryzowane (ang. Row Human Milk, RHM).

Zwierzęta otrzymywały mleko co 2h, w stopniowo zwiększanych ilościach, w celu uzyskania podaży przynajmniej 135 ml/kg m.c./dobę zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) dotyczącymi żywienia dzieci urodzonych przedwcześnie [15].

W trakcie trwania eksperymentu prowadzono obserwację kliniczną zwierząt (m.in. żywotność, aktywność, stan nawodnienia, cechy sugerujące NEC). Wprowadzono system punktowej oceny stanu klinicznego, który uwzględniał: brak możliwości do utrzymania pozycji stojącej, oziębienie kończyn, wzdęcie powłok brzusznych, cechy odwodnienia, wymioty. Stolce oceniano wg klinicznej skali BITSS (ang. Brussels Infant and Toddler Stool Scale) [16]. Po tygodniu trwania eksperymentu dokonano eutanazji zwierząt. Przeprowadzono badania autopsyjne ze szczególnym uwzględnieniem oceny ewentualnych cech NEC (rozdęcie pętli jelitowych, wybroczyny w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, obecność pneumatozy).

Obserwacja kliniczna zwierząt wykazała, że w ciągu pierwszych trzech dni eksperymentu większość zwierząt wykazywała dobry stan ogólny. W okresie 4.-7. dnia prosięta z grup żywionych PDHM lub PDHM z dodatkiem LC PUFA i wzmacniacza mleka kobiecego w proszku oraz w formie płynnej (grupy 1., 3., 4.) prezentowały sumarycznie najwięcej patologicznych objawów, co wykazano na podstawie systemu punktowej oceny stanu klinicznego (odpowiednio 41 pkt, 39 pkt oraz 26 pkt). Zwierzęta karmione RHM oraz PDHM z dodatkiem wyłącznie LC PUFA prezentowały mniej objawów (odpowiednio 2 pkt i 8 pkt). Wszystkie prosięta po urodzeniu oddały smółkę. Od 4. doby u niektórych zwierząt obserwowano biegunkę (głównie grupa żywiona PDHM). Wybrane prosięta z grupy 1., 3. oraz 4. oddawały luźne stolce (typ 7. wg skali BITTS) z domieszką krwi. Zwierzęta karmione RHM oddawały stolce prawidłowe (5. i 6. typ wg skali BITSS). Podczas eksperymentu obserwowano zgony 4. zwierząt: w dniu 4. (pojedyncze osobniki z grupy 1. i 3.) oraz w dniu 7. (pojedyncze osobniki z grupy 3. i 4.).

Badanie autopsyjne wykazało cechy NEC u wszystkich zwierząt, których zgon stwierdzono w trakcie prowadzenia doświadczenia. U prosiąt ze wszystkich grup obserwowano różne nasilenie rozdęcia pętli jelitowych (słabo nasilone u zwierząt z grupy 5.). Zwierzęta z wszystkich grup z wyjątkiem tych z grupy 2. i 5. wykazywały cechy NEC.

Wyniki przeprowadzonego doświadczenia wykazały dobrą tolerancję RHM przez przedwcześnie urodzone prosięta. Gorsza akceptacja PDHM podawanego samodzielnie lub z dodatkiem wzmacniaczy może wskazywać na negatywny wpływ procesu pasteryzacji metodą Holdera na jego skład.

Socha-Banasiak A, Pawłowska M, Czkwianianc E, Pierzynowska K. From Intrauterine to Extrauterine Life-The Role of Endogenous and Exogenous Factors in the Regulation of the Intestinal Microbiota Community and Gut Maturation in Early Life. *Front Nutr.* 2021 Dec 17;8:696966. doi: 10.3389/fnut.2021.696966.

Prezentowana praca ma charakter poglądowy i stanowi bezpośrednio tematyczną ciągłość z publikacjami omówionymi powyżej. Opisałam w niej proces dojrzewania jelita w okresie płodowym i noworodkowym, z zaznaczeniem wpływu czynników endo- i egzogennych (w tym sposobu żywienia) na rozwój mikrobiomu.

Krytycznym okresem, w którym zachodzą modyfikacje epigenetyczne jest 1000 pierwszych dni życia człowieka. Wyniki badań ostatnich lat wskazują na oddziaływanie mikrobioty matki i jej metabolitów na genom płodu, co wpływa na jego dalszy rozwój [17]. W pracy omówiono również czynniki środowiskowe, które mają znaczenie w determinacji składu mikrobioty oraz maturacji przewodu pokarmowego dziecka w okresie porodu oraz wczesnego dzieciństwa. Poza wpływem rodzaju i terminu porodu podkreślono znaczenie sposobu żywienia noworodków i niemowląt. Powstający ekosystem układu pokarmowego z jednej strony kształtowany m.in. poprzez sposób żywienia, równolegle umożliwia transformację dostarczanego pokarmu w formę „funkcjonalną” z zapewnieniem efektu immunomodulacyjnego.

Rozpoczęcie karmienia enteralnego determinuje dalszy rozwój mikrobioty jelitowej, stymuluje m.in. produkcję enzymów trawiennych oraz rozwój odporności swoistej [18]. Istotne znaczenie w określeniu stałości składu indywidualnego ekosystemu odgrywają receptory Toll-like receptor 5 (TLR5). Najbardziej zalecanym sposobem żywienia enteralnego jest karmienie naturalne. Szczególnie istotna jest podaż siary, która zawiera substancje immunomodulujące, enzymy, hormony oraz żywe mikroorganizmy

w stosunkowo niewielkiej objętości [19]. W pracy omówiono różnice w składzie mikrobioty jelitowej dzieci karmionych mlekiem matki (dominacja rodzaju *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus*), mlekiem kobiecym po procesie pasteryzacji (większa kolonizacja bakteriami z rodziny Saphylococcaceae, Clostridoidiaceae oraz Pasteurellaceae) oraz sztucznie mieszkankami mlecznymi (zaznaczona różnorodność mikrobioty z dominacją Clostridoidiaceae oraz Enterobacteriaceae) [19, 20, 21]. Podkreślono ponadto znaczenie czynników immunologicznie czynnych (w tym immunoglobulin) oraz immunomodulujących (w tym oligosacharydów) na kolonizację jelita z oraz procesy metaboliczne stymulujące rozwój kolonocytów. [18, 22, 23].

W pracy zwrócono uwagę na proces dojrzewania odporności swoistej, która jest stymulowana w okresie odstawiania od piersi oraz wprowadzania pokarmów uzupełniających. Podkreślono rolę oddziaływania mikrobioty i pochodzących z diety metabolitów na limfocyty regulatorowe, których aktywność jest kluczowa w procesie hamowania potencjalnego zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Ponadto omówiono zmiany składu mikrobioty związane z wprowadzaniem produktów stałych (selekcja bakterii z rodziny Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae). Wg aktualnego stanu wiedzy, rozszerzanie diety u dzieci karmionych naturalnie jest zalecane po 6 m.ż. Zbyt wczesne wprowadzanie produktów stałych może mieć związek z zaburzeniem składu mikrobioty oraz zwiększeniem ryzyka wystąpienia otyłości w przyszłości [23, 24, 25].

Zaprezentowana praca pogładowa stanowi istotne wprowadzenie do tematu znaczenia żywienia w procesie dojrzewania przewodu pokarmowego, jak również prewencji występowania chorób w przyszłości, w tym otyłości.

Socha-Banasiak A, Michalak A, Pacześ K, Gaj Z, Fendler W, Socha A, Głowacka E, Kapka K, Gołabek V, Czekwianianc E. Klotho and fibroblast growth factors 19 and 21 serum concentrations in children and adolescents with normal body weight and obesity and their associations with metabolic parameters. BMC Pediatr. 2020 Jun 16;20(1):294. doi: 10.1186/s12887-020-02199-2.

Prezentowana praca, która została ujęta w cykl publikacji dotyczy grupy pacjentów, u których obserwowano skutki nieprawidłowego żywienia w postaci występowania otyłości prostej. Jej celem była ocena stężenia wybranych czynników wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factors, ang. FGFs) 19 i 21 oraz białko Klotho

u pacjentów z otyłością, nadwagą oraz prawidłową masą ciała. Ponadto analizowano związek pomiędzy stężeniem ww. czynników a występowaniem zespołu metabolicznego oraz jego składowych. Dane literaturowe wskazują na istotną rolę FGF 19 i 21 w metabolizmie węglowodanów i lipidów [26]. Białko Klotho należy do potencjalnych regulatorów adipogenezy [27]. Temat badawczy podjęłam z uwagi na brak danych literaturowych w tym zakresie w grupie dzieci i młodzieży.

Badanie miało charakter obserwacyjny, prospektywny. Do udziału włączano pacjentów hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii ICZMP w latach 2015-2019, u których stwierdzono otyłość lub nadwagę. Grupę kontrolną stanowiły dzieci z prawidłową masą ciała. Oznaczenia FGF 19, FGF 21 oraz białka Klotho przeprowadzono metodą ELISA. Rozpoznanie zespołu metabolicznego opierało się na spełnieniu kryteriów IDF (International Diabetes Federation) z 2007 roku [28]. Insulinooporność stwierdzano na podstawie wyniku wskaźnika Homa po uwzględnieniu płci i stopnia dojrzewania [29].

Do badania włączono 174 dzieci i młodzieży w wieku 6.-17. lat, u których stwierdzono otyłość (n=92), nadwagę (n=34) lub prawidłową masę ciała (n=48). Wyniki badań wykazały wyższe stężenie FGF21 u dzieci i młodzieży z zespołem metabolicznym, w porównaniu do pacjentów nie spełniających kryteriów jego rozpoznania [136,2 pg/ml (86,5 - 239,9) vs 82,6 pg/ml (41,8 – 152,4), $p = 0,0286$]. Ponadto obserwowano dodatnią korelację między stężeniem FGF21 a klinicznymi cechami i biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego (otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia w lipidogramie). W pracy wykazano różnice w stężeniu FGF19 w zależności od stopnia insulinooporności (ujemna korelacja pomiędzy stężeniem FGF19, a wartościami wskaźnika HOMA; $R = -0,313$, $p < 0,0001$). Podjęta analiza modelu wieloczynnikowego wykazała, że FGF19 jest niezależnym faktorem predysponującym do wystąpienia insulinooporności po uwzględnieniu stopnia dojrzewania oraz Z-score BMI. Prezentowane w publikacji wyniki badań wskazują ponadto na istotny wzrost stężenia białka Klotho u pacjentów otyłych [168,6 pg/ml (90,2 - 375,9)] w porównaniu do dzieci z nadwagą [131,3 pg/ml (78,0 – 313,0)] oraz tych z prawidłową masą ciała [116,6 pg/ml (38,5 – 163,9)], ($p = 0,0334$). Wykazano ponadto wyższe stężenie białka Klotho u dzieci, u których rozpoznano insulinooporność w porównaniu do dzieci z prawidłowym wskaźnikiem HOMA [185,3 pg/ml (102,1 - 398,2) vs. 132,6 pg/ml (63,9 to 275,6)], $p = 0,0283$.

Uzyskane wyniki mogą potwierdzać hipotezę, wg której w otyłości centralnej dochodzi do zwiększonego wydzielania FGF21 w związku z obniżeniem ekspresji

koreceptora dla FGF (beta Klotho). Biorąc pod uwagę podobne działanie metaboliczne FGF19 i insuliny, można wnioskować, iż w przypadku insulinooporności te dwa hormony mogą oddziaływać na siebie w sposób hamujący, co doprowadza do obniżenia stężenia FGF19 w przypadku insulinooporności. Białko Klotho jest jednym z regulatorów procesu adipogenezy. We wcześniej przeprowadzonych badaniach *in vitro* wykazano, że Klotho zwiększa proces różnicowania adipocytów, co może częściowo tłumaczyć uzyskane przez mnie wyniki [27].

Przeprowadzone analizy wskazują na zaburzenia wydzielania badanych hormonów u dzieci i młodzieży z otyłością, insulinoopornością oraz wykazujących cechy zespołu metabolicznego. Planuję kontynuację prowadzenia badań z zastosowaniem obserwacji pacjentów po kilku latach od procesu rekrutacji w celu weryfikacji stężeń badanych czynników w zależności od stanu odżywienia i występowania potencjalnych zaburzeń metabolicznych.

Pierzynowski SG, **Socha-Banasiak A**, Sobol M, Skiba G, Raj S, Dovban O, Ushakova G, Woliński J, Mosiichuk N, Szczurek-Janicka P, Pieszka M, Kamyczek M, Święch E, Shmigel H, Sonta M, Czkwianianc E, Pierzynowska K. Difference in Performance of EPI Pigs Fed Either Lipase-Predigested or Creon®-Supplemented Semielemental Diet. Biomed Res Int. 2021 Jul 8;2021:6647734. doi: 10.1155/2021/6647734.

Powyższa praca została ujęta w cykl publikacji z uwagi na poruszenie w niej ważnego zagadnienia z praktyki pediatrycznej i gastroenterologicznej, jakim jest zaburzenie stanu odżywienia w pacjentów zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (ZNT). Badanie przeprowadzono na modelu zwierzęcym – świni z eksperymentalnie wytworzoną ZNT, a jego celem była ocena porównawcza działania klasycznej terapii enzymatycznej oraz immobilizowanej lipazy w zakresie wzrastania, składu ciała, ekspresji wybranych białek w mózgowiu oraz struktury błony śluzowej jelita.

Badanie przeprowadzono z udziałem 32 zwierząt. Świnie pomiędzy 28. a 35. dniem życia otrzymywały dietę wysokotłuszczową (20% tłuszczu), następnie w 35. dniu dokonano randomizacji na następujące grupy:

- zwierzęta zdrowe, n=8 (grupa H)
- zwierzęta, u których dokonano ligacji dróg trzustkowych w celu indukcji ZNT, n=24.

Zwierzęta przez kolejne 4. tygodnie otrzymywały dietę wysokotłuszczową (25% tłuszczu) o wartości energetycznej 160 kcal/kg m.c./dobę. Pomiedzy 64. a 74. dniem eksperymentu

podtrzymano podaż powyższej diety, dodatkowo wprowadzano nocną podaż mieszanki Peptamen AF (Nestlé Health Science, Stockholm, Sweden) o wartości energetycznej 48 kcal/kg/dobę, bez dodatkowej substytucji enzymatycznej dla grupy zwierząt zdrowych (grupa H) oraz z suplementacją dla zwierząt z ZNT: z dodatkiem klasycznej terapii enzymatycznej (Creon 25000) (grupa P, n=11) lub immobilizowanej lipazy pochodzenia bakteryjnego (lipaza 534641, Sigma-Aldrich) (grupa L, n= 13). W 75. dniu doświadczenia u zwierząt przeprowadzono badanie składu ciała metodą densytometryczną (ang. Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA), w którym oznaczono: beztłuszczową masę ciała [kg], tłuszczową masę ciała [kg], zawartość minerału tkanki kostnej (ang. bone mineral content, BMC) [g], gęstość mineralną kości (ang. bone mineral density, BMD) [g/cm²]. Następnie dokonano eutanazji zwierząt, pobrano i zabezpieczono materiał biologiczny – tkankę mózgową (do oceny stężenia kwaśnego białko włóknienkowego (ang. Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) oraz nerwowej cząsteczki adhezyjnej (ang. Neural Cell Adhesion Molecule, NCAM), fragmenty jelita cienkiego w celu oceny histopatologicznej kosmków jelitowych, jak również kość ramienną do oceny długości [mm], powierzchni [cm²], masy [g], BMC [g] oraz BMD [g/cm²] metodą DEXA.

Wyniki przeprowadzonego badania wykazały istotnie niższą masę ciała u zwierząt z ZNT w porównaniu do grupy zwierząt zdrowych (4 tygodnie po zabiegu) ($p<0,05$). Przyrosty masy ciała w grupie P i L przed włączeniem wsparcia żywieniowego (35.-64. dzień doświadczenia) były podobne i wynosiły odpowiednio 30% i 26% przyrostów obserwowanych w grupie zwierząt zdrowych. Po włączeniu żywienia nocnego uzyskano wyższe przyrosty masy ciała wynoszące 64% i 49% odpowiednio w grupie P i L. Badania densytometryczne wykazały niższe wartości beztłuszczowej masy ciała ($p<0,01$) i tłuszczowej masy ciała ($p<0,001$) w grupach P i L w stosunku do zwierząt zdrowych. Kość ramienna w grupach P i L wykazywały podobną masę, długość, powierzchnię, BMC oraz BMD. Długość kości ramiennej i jej powierzchnia w grupach P i L były niższe niż te obserwowane w grupie H ($p<0,05$). Z drugiej strony BMD były wyższe w grupie P i L w stosunku do zwierząt zdrowych ($p<0,05$). W badaniu histopatologicznym fragmentów jelita czczego wykazano: skrócenie kosmków jelitowych, niższą grubość błony śluzowej i mięśniowej oraz głębokość krypt ($p<0,0001$) w grupie L w stosunku do zwierząt z grupy H i P. Wykazano ponadto różnice w zakresie stężeń NCAM w mózgowiu zwierząt, głównie z obszaru hipokampa polegające na wzroście jego stężenia w grupie zwierząt po dokonanej ligacji dróg trzustkowych w porównaniu do zwierząt zdrowych ($p<0,05$). Stężenia

neurospecyficznych białek zarówno w obrębie hipokampa i mózdku w grupie L były zbliżone do tych obserwowanych w grupie H.

Przedstawione wyniki badań wskazują na kliniczne uzasadnienie stosowania półelementarnej diety jako dodatku żywieniowego w przypadku ZNT. W pracy wykazano niższą skuteczność zastosowania immobilizowanej lipazy w stosunku do klasycznej terapii enzymatycznej w przypadku ZNT w zakresie przyrostu masy ciała. Wykazana poprawa zastosowania klasycznej terapii enzymatycznej w zakresie parametrów histopatologicznych jelita może wynikać z pozytywnego wpływu proteazy na dojrzewanie nabłonka błony śluzowej. Podobne wartości densytometryczne w grupach P i L wskazują na porównywalną skuteczność stosowanych terapii w zakresie składu ciała. Badania stężeń neurospecyficznych białek w zakresie hipokampa i mózdku sugerują pozytywny wpływ zastosowanej lipazy w prewencji zaburzeń neurologicznych, które mogą towarzyszyć przebiegowi ZNT.

Omówienie wykorzystania badań:

Wyniki prezentowanych badań, składające się na cykl prac mają charakter naukowy. Stanowią jednak podstawę do kontynuacji prowadzenia dalszych analiz w tym zakresie i mogą w przyszłości mieć znaczenie kliniczne.

Stworzenie i opisanie modelu zwierzęcego dla dziecka urodzonego przedwcześnie, który może być karmiony wyłącznie enteralnie i być obserwowany przez dłuższy czas, stanowi podstawowy element do możliwości prowadzenia dalszych eksperymentów dotyczących tolerancji wybranych mieszanek żywieniowych. Wykazanie na modelu dla wcześniaka gorszej tolerancji mleka pasteryzowanego metodą Holdera w stosunku do mleka nie poddawanego procesowi pasteryzacji, wskazuje na konieczność kontynuacji badań w tym zakresie i rozważenia zastosowania innych metod utrwalania pokarmu kobiecego, np. metody wysokich ciśnień (ang. high pressure processing, HPP). Wyniki doświadczenia prowadzonego z udziałem zwierząt modelowych dla ZNT poszerzają wiedzę dotyczącą porównania terapii enzymatycznych i są szczególnie innowacyjne w zakresie wpływu na OUN. Należy jednak podkreślić, że są to wyniki badań eksperymentalnych na modelu zwierzęcym, które wymagają ostrożnej interpretacji i analizy ich znaczenia w przypadku kontynuacji badań u ludzi.

Ocena stężeń wybranych czynników endokrynnych u pacjentów z otyłością prostą umożliwia analizę zmian regulacji hormonów w przypadku występowania choroby. Jest to szczególnie istotne w związku z doniesieniami prób na modelu zwierzęcym

z zastosowaniem wybranych adipokin (w tym FGF 21) w celu leczenia otyłości i zaburzeń jej towarzyszących [30]. Biorąc pod uwagę zalecenia wydane pacjentom rekrutowanym do badania – zarówno żywieniowe oraz związane z intensyfikacją wysiłku fizycznego, planowana jest wspomniana wcześniej ponowna obserwacja kliniczna i badania laboratoryjne w tej grupie docelowej. Wyniki follow-up mogą przyczynić się do poszerzenia wiedzy w badanym zakresie.

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

Współpraca międzynarodowa polsko-szwedzka

W latach 2015-2018 brałam czynny udział w doświadczeniach prowadzonych w ramach współpracy pomiędzy ICZMP a Zakładem Biologii, Uniwersytetu w Lund pod przewodnictwem prof. Stefana Pierzynowskiego. Eksperymenty dotyczyły stworzenia modelu zwierzęcego (świnia) odpowiadającego ludzkiemu wcześniakowi w celu późniejszego prowadzenia badań wpływu różnych sposobów żywienia na stan ogólny i ich rozwój. Wyniki wybranych doświadczeń zostały przedstawione w publikacjach ujętych w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe opisane wcześniej. Brałam czynny udział w procesie koncepcyjnym doświadczeń. W trakcie ich trwania byłam odpowiedzialna za planowanie sposobu żywienia, analizę stanu zdrowia i przyrostów masy ciała prosiąt. Uczestniczyłam w badaniach sekcyjnych zwierząt. W okresie pracy w Laboratorium przy Wydziale Biologii Uniwersytetu w Lund (Szwecja) w 2016 r. prowadziłam zajęcia ze studentami w zakresie zasad prowadzenia eksperymentu i odniesienia modelu zwierzęcego do fizjologii i patofizjologii noworodka urodzonego przedwcześnie.

- Grudzień 2015

Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego Polskiej Akademii Nauk, Jabłonna, Polska.

„Tasting safety, tolerance and efficacy of enteral feeding with pre-term PREFIC hydrolyzed milk formula in in a porcine model with gastrointestinal and pancreatic immaturity that mimics pre-term infants”

- Listopad 2016

Uniwersytet w Lund, Wydział Biologii, Lund, Szwecja.

„Testing safety, tolerance and efficacy of enteral feeding with PrEFIC hydrolyzed infant formula and fortified donor milk supplemented with DHA and AA in a porcine model with gastrointestinal and pancreatic immaturity that mimics preterm infants ~30 weeks of age”

- Kwiecień 2017

Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego Polskiej Akademii Nauk, Jabłonna, Polska.

„Testing feed tolerance in a pre-term piglet model, 7-day study”.

- Sierpień 2017

Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego Polskiej Akademii Nauk, Jabłonna, Polska.

„Dose finding study of DHA and AA supplemented in fortified fresh moms milk in a pre-term piglet model - EFIC fed for 2 weeks”.

- Grudzień 2018

Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego Polskiej Akademii Nauk, Jabłonna, Polska.

„Testing PrEFIC in simulating NICU conditions of enteral feeding in the preterm piglets”.

Współpraca międzynarodowa polsko-niemiecka

Od 2016 r. do 2022 r. byłam w zespole prowadzącym badania nad poszukiwaniem czynników genetycznych predysponujących do wystąpienia atrezji przełyku (GWAS) pod przewodnictwem prof. J. Schumachera (Instytut Genetyki Człowieka, Uniwersytecki Szpital w Bonn, Niemcy). Uczestniczyłam w procesie rekrutacji pacjentów i zabezpieczenia materiału biologicznego w ICZMP. Analiza uzyskanych wyników wykazała 3 loci (*CTNNA3*, *FOXF1/FOXC2/FOXL1* oraz *HNF1B*) związane z ryzykiem wystąpienia atrezji przełyku i została przedstawiona w publikacji:

Gehlen J, Giel AS, Köllges R, Haas SL, Zhang R, Trcka J, Sungur AÖ, Renziehausen F, Bornholdt D, Jung D, Hoyer PD, Nordenskjöld A, Tibboel D, Vlot J, Spaander MCW, Smigiel R, Patkowski D, Roeleveld N, van Rooij IA, de Blaauw I, Hölscher A, Pauly M, Leutner A, Fuchs J, Niethammer J, Melissari MT, Jenetzky E, Zwink N, Thiele H, Hilger AC, Hess T, Trautmann J, Marks M, Baumgarten M, Bläss G, Landén M, Fundin B, Bulik CM, Pennimpede T, Ludwig M, Ludwig KU, Mangold E, Heilmann-Heimbach S, Moebus S, Herrmann BG, Alsabeah K, Burgos CM, Lilja HE, Azodi S, Stenström P, Arnbjörnsson

E, Frybova B, Lebensztejn DM, Debek W, Kolodziejczyk E, Kozera K, Kierkus J, Kaliciński P, Stefanowicz M, **Socha-Banasiak A**, et al. First genome-wide association study of esophageal atresia identifies three genetic risk loci at *CTNNA3*, *FOXF1/FOXC2/FOXLI*, and *HNF1B*. HGG Adv. 2022 Jan 25;3(2):100093. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100093.

Współpraca międzyośrodkowa (Polska)

Zagadnieniem naukowym, który pozostaje w kręgu moich zainteresowań jest etiopatogeneza i przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Badania w tym zakresie prowadzę w ramach zawiązanej współpracy między ICZMP a Uniwersytetem Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Projekt, którego jestem pomysłodawcą dotyczy analizy zmiennej ekspresji metalotionein w biopsji pacjentów z rozpoznaną chorobą w porównaniu do populacji osób zdrowych. Ponadto w ramach współpracy oceniana jest rola ekspresji periostyny, markerów przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego SLUG i e-kadheryny, beta kateniny oraz TGF-beta w etiopatogenezie choroby. Aktualnie jestem osobą odpowiedzialną za rekrutację pacjentów w ICZMP i zabezpieczanie materiału biologicznego do przyszłych analiz.

Wyniki badań prezentowałam podczas 51 Zjazdu ESPGHAN w Genewie, Szwajcaria, 2018 (prezentacja posterowa):

Socha-Banasiak A, Kobierzycki C, Pacześ K, Piotrowska P, Glatzel-Plucińska N, Grzegorzółka J, Dzięgiel P, Sordyl B, Durko A, Romanowicz H, Kolejwa M, Czekwianianc E. Usefulness of Metallothioneins in diagnostics and monitoring of Inflammatory Bowel Diseases – a preliminary study.

Pozostałe wyniki badań będące efektem prowadzonych prac pozostają w trakcie przygotowania do publikacji.

Od 2020 r. w ramach współpracy badaczami z Kliniki Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych UM w Poznaniu uczestniczę w realizacji projektu pt: „Metylacja DNA jako czynnik modyfikujący odpowiedź na leki tiopurynowe u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit”. Biorę udział w procesie rekrutacji i zabezpieczania materiału biologicznego do przyszłych analiz. Projekt pozostaje w fazie realizacji.

W ramach kontynuacji badań naukowych w zakresie etiopatogenezy i przebiegu NChZJ u dzieci, od 2021 r. współpracuję z grupą naukowców z Katedry Cytobiochemii

Uniwersytetu Łódzkiego. Głównym celem badawczym jest cena ekspresji adhezyjnych receptorów oddziałujących z białkami G u dzieci z chorobą Leśniowskiego – Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Ponadto planowane jest określenie potencjalnych związków ekspresji/lokalizacji specyficznych adhezyjnych receptorów oddziałujących z białkami G, cytokin/chemokin oraz białek zaangażowanych w połączenia szczelinowe z charakterystyką kliniczną dzieci i młodzieży z NChZJ. Brałam udział w tworzeniu koncepcji pracy. Aktualnie czynnie uczestniczę w procesie rekrutacji. Badanie pozostaje w fazie realizacji.

W związku z zainteresowaniem problemem enteropatii wysiękowej, w 2020 r. nawiązałam współpracę z pracownikami Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie (Klinika Kardiologii Dziecięcej oraz Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia) w celu realizacji badań dotyczących oceny mikrobioty jelitowej oraz miRNA w grupie pacjentów po operacji Fontana. W roku 2021 r. uzyskałam finansowanie projektu pt.: „Ocena miRNA w kale jako wczesnego markera enteropatii w grupie pacjentów po zabiegu Fontana – badanie pilotażowe”, którego jestem pomysłodawcą (Grant wewnętrzny ICZMP 3GW/II/2021). Poza naukowcami z ośrodka krakowskiego, w realizacji badań uczestniczą pracownicy ICZMP z Kliniki Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii, Kliniki Kardiologii oraz Zakładu Genetyki ICZMP. Projekt pozostaje w okresie realizacji.

W ostatnich latach współpracowałam również z badaczami z Oddziału Klinicznego Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu oceny częstości występowania nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Nadwrażliwość na NLPZ stanowi trudny proces diagnostyczny u dzieci. Do badania włączono 56 dzieci w wieku 4.-18. lat, skierowanych do Poradni Alergologicznej z powodu wystąpienia działań niepożądanych w trakcie stosowania NLPZ. U wszystkich pacjentów przeprowadzono punktowe testy skórne, lekowy test prowokacyjny oraz diagnostykę w kierunku pokrzywki przewlekłej. Wśród wszystkich badanych nadwrażliwość na NLPZ stwierdzono u 17 pacjentów (30,1%), a najczęstszą manifestacją kliniczną były obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka. Wykazano 31 (55,4%) reakcji natychmiastowych, najczęstszym lekiem wywołującym nadwrażliwość był ibuprofen. Badano również wpływ kofaktorów na ryzyko wystąpienia reakcji – wykazano, że niedobór witaminy D w surowicy krwi był czynnikiem ryzyka nadwrażliwości na NLPZ. Wyniki badań zostały przedstawione w poniższej publikacji:

Daniela Podlecka, **Anna Socha-Banasiak**, Joanna Jerzyńska, Joanna Nodzykowska, Agnieszka Brzozowska Practical Approach to Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Children. *Pharmaceuticals* 2023; 16(9): 1237. Doi: 10.3390/ph16091237.

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

A. Rola kierownika specjalizacji:

Po uzyskaniu specjalizacji z pediatrii w 2014 r. zostałam opiekunem sześciu lekarzy kształcących się w tym zakresie:

- Lekarze, którzy uzyskali specjalizację: lek. Barbara Ślusarek, lek. Krzysztof Pacześ, lek. Anna Socha (dwoje z nich pozostało na etatach w Klinice)
- Lekarze w trakcie szkolenia specjalizacyjnego: lek. Malwina Bielewicz, lek. Joanna Czyżewska, lek. Jakub Liszewski (aktualnie pod nadzorem innego kierownika).

Po uzyskaniu specjalizacji z gastroenterologii dziecięcej w 2018 r. zostałam opiekunem jednego lekarza kształcącego się w tym zakresie (lek. Krzysztof Pacześ).

B. W latach 2018-2021 pełniłam rolę opiekuna wszystkich lekarzy rezydentów będących w trakcie specjalizacji w dziedzinie pediatrii w ICZMP. Organizowałam seminaria naukowe w celu promowania poszerzenia wiedzy. Wygłaszałam wykłady z zakresu gastroenterologii i hepatologii dziecięcej.

C. Jestem opiekunem naukowym projektu młodego naukowca lek. Karoliny Kapki pt.: „Znaczenie polimorfizmu IL-10 i TGF β w rozwoju tolerancji pokarmowej u dzieci z wcześniej rozpoznaną nadwrażliwością na jajo kurze” (numer projektu: 2015/IV/53-MN).

D. W latach 2018-2021 prowadziłam zajęcia praktyczne z zakresu pediatrii ze studentami 6. roku Wydziału Lekarskiego studiów anglojęzycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

E. W roku akademickim 2020/2021 prowadziłam zajęcia praktyczne z zakresu pediatrii ze studentami 6. roku Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

F. Recenzowałam prace naukowe w czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

- International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health.
- Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench

- G. W okresie grudzień 2020 r. - sierpień 2021 r. byłam członkiem Rady Naukowej ICZMP.
- H. Byłam jednym z organizatorów seminarium naukowego, które odbyło się w marcu 2016 r. w ramach współpracy międzynarodowej między ICZMP a Uniwersytetem w Lund. Celem spotkania było omówienie problematyki wybranych zaburzeń metabolicznych, gastroenterologicznych oraz neurologicznych występujących u dzieci oraz noworodków przedwcześnie urodzonych. Prowadziłam wykład dotyczący omówienia modelu zwierzęcego odpowiadającemu ludzkiemu noworodkowi urodzonemu przedwcześnie.
- I. Byłam współorganizatorem konferencji naukowej dla lekarzy: Dysbioza – diagnostyka i leczenie za pomocą żywienia i probiotyków, Łódź, 2016.
- J. W 2018 r. brałam czynny udział w utworzeniu Pracowni Oceny Disacharydaz Rąbka Szczoteczkowego Jelita Cienkiego w ramach struktur naukowo-badawczych Kliniki Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii ICZMP (decyzja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 9131/E-526/R/2018).
- K. W latach 2018-2019 brałam czynny udział w procesie tworzenia Regionalnego Banku Mleka Kobiecego oraz Laboratorium Banku Mleka Kobiecego w ICZMP.
- L. W trakcie trwania pandemii wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2, w latach 2020-2023 brałam czynny udział w organizacji działań medycznych w Klinice Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii ICZMP mających na celu minimalizację szerzenia zakażenia, jak również zapewnienia ciągłości opieki medycznej dzieci z chorobą przewlekłą. Byłam lekarzem dyżurującym całodobowo w Izolatorium ICZMP, w którym podejmowałam diagnostykę i leczenie dzieci i młodzieży z chorobą COVID-19. W trakcie trwania pandemii starałam się kontynuować pracę naukową w zakresie prowadzonych projektów. Brałam również udział w ocenie parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów pediatrycznych po przebyciu COVID-19, hospitalizowanych w ICZMP (dane w trakcie opracowania).
- M. W ramach promowania wiedzy medycznej prowadziłam wykłady dla pielęgniarek i lekarzy, jak również brałam udział w audycjach telewizyjnych i radiowych skierowanych do ogółu społeczeństwa:
- 1) Wykład dla pielęgniarek i położnych z cyklu „Edukacja i medycyna - Opieka nad matką i dzieckiem w praktyce pielęgniarki i położnej”. Tytuł wykładu: „Bioaktywne składniki mleka kobiecego wpływające na odporność i rozwój mózgu”, marzec 2019 r.

- 2) Czynny udział w konferencji pediatrycznej on-line, Net4doctor, prezentacja wykładu pt.: „Profilaktyka otyłości u dzieci”, luty 2021 r.
- 3) Liczne wykłady z zakresu pediatrii i gastroenterologii dziecięcej prowadzone w latach 2009-2021 w ramach spotkań naukowych dla lekarzy z pionu pediatrycznego ICZMP oraz wewnętrznej działalności II Kliniki Pediatrii oraz Kliniki Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii ICZMP.
- 4) Omówienie znaczenia karmienia naturalnego dla zdrowia dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem wcześniaków – zostałam zaproszona jako ekspert do programu „Potęga zdrowia” telewizji Toya, sierpień 2019 r.
- 5) Udział w edukacyjnym cyklu „Akademia Matki Polki”, opracowanie merytoryczne i realizacja filmu edukacyjnego pt.: „Czy warto stosować probiotyki?”, lipiec 2020 r.
- 6) Edukacja społeczeństwa w zakresie przebiegu i profilaktyki zakażeń dróg oddechowych u dzieci, w tym zakażenia RSV; promowanie szczepień ochronnych, Radio Łódź oraz Radioklinika, październik-listopad 2021 r.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Praca naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora

W trakcie studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, z uwagi na zainteresowanie patofizjologią przewodu pokarmowego, uczestniczyłam w spotkaniach Studenckiego Koła Naukowego przy Oddziale Klinicznym Gastroenterologii Ogólnej i Onkologicznej USK im. N. Barlickiego w Łodzi. Po uzyskaniu tytułu zawodowego lekarza i odbyciu stażu podyplomowego, rozpoczęłam szkolenie specjalizacyjne z pediatrii jako lekarz rezydent w II Klinice Pediatrii i Alergologii ICZMP w Łodzi. W pierwszych latach pracy skupiałam się głównie na doskonaleniu umiejętności diagnostyki i leczenia dzieci. Wykazywałam również zainteresowanie pracą naukową. Uczestniczyłam w procesie przygotowywania publikacji prezentującej rzadki przypadek występowania łuszczycy u niemowlęcia:

Kamer B, Pyziak K, Krawczyk T, **Socha-Banasiak A**, Rotsztejn H. A rare case of psoriasis resembling diaper dermatitis. Przegl Pediatr 2012, 42(3): 159-160.

W pracy zaprezentowano 10. tygodniowe niemowlę, które wykazywało nasilone zmiany o charakterze pieluszkowego zapalenia skóry. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zmiany rumieniowe, ostro odgraniczone w okolicy pieluszkowej, rozszerzające się na otaczającą skórę. Wyniki badania histologicznego potwierdziły rozpoznanie łuszczycy, która bardzo rzadko występuje u niemowląt. Włączono leczenie miejscowe glikokortykosteroidami z uzyskaniem remisji zmian skórnych. W pracy podkreślono, że u niemowląt z przewlekłym przebiegiem pieluszkowego zapalenia skóry należy przeprowadzać diagnostykę różnicową z uwzględnieniem łuszczycy.

Podczas odbywania specjalizacji z pediatrii brałam również czynny udział w projektach naukowych realizowanych wówczas w Klinice pod przewodnictwem prof. dr hab. n. med. Barbary Kamer. Badania dotyczyły m.in. oceny przeprowadzania szczepień ochronnych u dzieci z alergią pokarmową. Uczestniczyłam w procesie analizy uzyskanych wyników badań oraz ich prezentacji podczas zjazdów krajowych:

Kamer B, Pasowska R, Pyziak K, **Socha A**, Sobczyńska K, Sujecka K, Kulig K. Szczepienia ochronne u dzieci w pierwszych sześciu latach życia z rozpoznaną alergią pokarmową. *Pediatr Współcz* 2010: T.12, Supl.1, s.21, poz.14. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, 21-23 maja 2010 r., Mikołajki.

Kamer B, **Socha A**, Pasowska R. Ocena okresu poszczepiennego u dzieci z alergią na białko jaja kurzego. *Prz Pediatr* 2011: T.41, Supl.1, s.100, poz. P4-34.XXXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego 9-11 czerwca 2011r., Szczecin.

Brałam również udział w realizacji projektu dotyczącego oceny narażenia dzieci na dym tytoniowy i jego wpływ na ich stan zdrowia. Zaangażowanie w jego realizację umożliwiło mi zapoznanie się z planowaniem pracy badawczej, zasadami poszukiwania piśmiennictwa, procesem rekrutacji pacjentów, analizą uzyskanych wyników, przygotowaniem publikacji pracy oryginalnej. Efektem prowadzonych badań były artykuły opublikowane w pismach o zasięgu międzynarodowym:

Kamer B, Pasowska R, Mateczak-Rynkowska A, **Socha-Banasiak A**, Kałużna-Czaplińska J, Grys W, Rynkowski J. Evaluation of Cotinine as an Index of Exposure to Tobacco Smoke In Children with Recurrent Respiratory Tract Infections Using HPLC Method. *American Journal of Analytical Chemistry* 2013, 4: 54-62.

Badanie przeprowadzono wśród 141 dzieci hospitalizowanych w II Klinice Pediatrii i Alergologii ICZMP. W pracy analizowano wskaźnik kotynina/kreatynina w moczu u dzieci z narażeniem na działanie dymu tytoniowego w warunkach domowych. Badano również zależność pomiędzy wartością wskaźnika kotyniny w moczu a częstością występowania infekcji układu oddechowego u dzieci. Wykazano istotnie wyższe wartości wskaźnika kotynina/kreatynina w moczu u dzieci narażonych na działanie dymu tytoniowego i z nawracającymi infekcjami układu oddechowego w porównaniu do tych narażonych, u których nie stwierdzano nawrotowych infekcji. Stwierdzono ponadto, że dzieci rodziców młodszych, z niższym poziomem edukacji, żyjących w gorszych warunkach są częściej narażone na działanie dymu tytoniowego. W publikacji podkreślono konieczność edukacji społeczeństwa w zakresie szkodliwości biernego palenia na zdrowie dzieci.

Kamer B, Pasowska R, Grys W, **Socha-Banasiak A**, Kamer-Bartosńska A, Matczak-Rynkowska A, Kałużna-Czaplińska J, Rynkowski J. Pre and postnatal exposure of children to tobacco smoke during the first four years of life-observations of the authors. *Ann Agric Environ Med* 2014, 21(4): 753-759.

W pracy analizowano częstość narażenia dzieci na działanie dymu tytoniowego w okresie prenatalnym i po urodzeniu. Badaniem objęto 318 dzieci hospitalizowanych w II Klinice Pediatrii i Alergologii ICZMP w latach 2010-2011. Wykazano, że 173 dzieci (54,4%) było narażonych na bierne palenie, z czego 54 (17%) również w okresie prenatalnym. Narażenie w okresie płodowym wiązało się z częstszym występowaniem wcześniactwa oraz niższą masą urodzeniową. Podobnie jak we wcześniejszym badaniu wykazano, że częściej na dym tytoniowy były narażone dzieci młodszych rodziców, z niższym poziomem edukacji, żyjące w gorszych warunkach mieszkaniowych.

Uczestniczyłam również w procesie analizy danych, przygotowaniu publikacji pracy dotyczącej oceny częstości współwystępowania objawów z przewodu pokarmowego i układu oddechowego u niemowląt z refluksem żołądkowo-przełykowym:

Kamer B, Jasińska-Jaskuła I, Pyziak K, Blomberg A, **Socha-Banasiak A**. Coexistence of symptoms from digestive and respiratory tracts in children with gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Pol* 2013, 88(3): 247-251.

Badania przeprowadzono u 285 dzieci, wśród których refluks żołądkowo-przełykowy został potwierdzony u 90 pacjentów (31,6%). Wykazano, że izolowane objawy z układu oddechowego lub przewodu pokarmowego były obserwowane odpowiednio u 21,1% oraz 30% badanych. Większość pacjentów prezentowała objawy mieszane (48,9%). Ponadto w pracy

podkreślono, że u badanych dzieci z refluksem żołądkowo-przelykowym większe nasilenie refluksu powoduje częstsze współwystępowanie objawów z dwóch układów.

W roku 2011 rozpoczęłam badania, pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Barbary Kamer, dotyczące wpływu stosowania kwasu foliowego przez kobiety w ciąży na rozwój alergii u ich dzieci. Podjęcie tego tematu wynikało z zainteresowania zagadnieniami z zakresu alergologii, immunologii i genetyki (wpływ modyfikacji epigenetycznych na rozwój układu odpornościowego płodu i dziecka). Uzyskałam finansowanie na prowadzenie badań (Grant Młodego Naukowca nr 2011/IV/22-MN). Byłam autorem projektu badawczego oraz brałam czynny udział w każdym z jego etapów: rekrutacja pacjentów, samodzielna praca w laboratorium (w tym analiza odsetka limfocytów regulatorowych $CD4^+CD25^+FoxP3$), uczestnictwo w procesie przeprowadzania analizy polimorfizmu *MTHFR* C677T, analiza wyników. Uzyskane rezultaty badań integrujące elementy wywiadu, obraz kliniczny alergii u pacjentów oraz badania laboratoryjne w zakresie immunologii i genetyki molekularnej pozwoliły na złożenie i obronę przewodu doktorskiego pt.: „Ocena wpływu podaży kwasu foliowego u kobiet przed i w okresie ciąży na rozwój alergii u ich dzieci”.

Praca naukowa po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych rozpoczęłam pracę w Klinice Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii ICZMP na stanowisku adiunkta pod przewodnictwem prof. dr hab. n. med. Elżbiety Czekwianianc. Kontynuowałam pracę kliniczną lekarza oraz prowadziłam badania naukowe.

Opublikowałam prace, które tematycznie były związane z problematyką poruszaną w pracy doktorskiej:

Socha-Banasiak A, Kamer B, Gach A, Wysocka U, Jakubowski L, Głowacka E, Czekwianianc E. Folate status, regulatory T cells and *MTHFR* C677T polymorphism study in allergic children. *Adv Med Sci*. 2016 Apr 8; 61(2): 300-305. doi: 10.1016/j.advms.2016.03.010.

W pracy analizowałam stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi dzieci do 3. r.ż., u których stwierdzono alergię oraz dzieci zdrowych. Badano ponadto występowanie polimorfizmu *MTHFR*C677T oraz korelację pomiędzy stężeniem folianów a ekspresją FoxP3 limfocytów regulatorowych. Grupę badaną i kontrolną stanowiło odpowiednio 83 oraz 49 pacjentów. W pracy wykazano wyższe stężenie folianów u dzieci z alergią pokarmową w porównaniu do pacjentów z alergią wziewną. Występowanie genotypu TT wiązało się

z niższym stężeniem folianów. Wykazano ujemną korelację pomiędzy ekspresją FoxP₃ limfocytów CD4⁺CD25^{high}FoxP₃ a stężeniem kwasu foliowego w surowicy - zależność była szczególnie zaznaczona w grupie dzieci z alergią. Wyniki badań wskazują na potencjalny wpływ folianów w mechanizmie epigenetycznym na limfocyty regulatorowe, co w konsekwencji może odgrywać rolę w etiopatogenezie i przebiegu alergii u dzieci.

Socha-Banasiak A, Kamer B, Pacześ K, Ślusarek B, Pawlikowski B, Czekwianianc E. Trends in folic acid supplementation during pregnancy - the effect on allergy development in children. *Postępy Dermatol Alergol.* 2018 Apr;35(2):139-144. doi: 10.5114/pdia.2017.68785.

W powyższej publikacji oceniłam wpływ podaży kwasu foliowego kobietom w ciąży na rozwój alergii u ich potomstwa uwzględniając typ alergii oraz dawkę stosowanych folianów. Badanie miało charakter retrospektywny. Analizowano dane z wywiadu na podstawie opracowanego kwestionariusza u matek i dzieci z alergią oraz tych zdrowych (do badania włączono odpowiednio 203 oraz 104 pacjentów). W pracy wykazano, że matki dzieci z alergią częściej stosowały kwas foliowy niż matki dzieci zdrowych. Obserwowano ponadto, że matki dzieci z chorobą alergiczną otrzymywały dawki wyższe niż są zalecane (>0,4 mg/dobę), co wynikało z łączenia preparatów kwasu foliowego z preparatami wielowitaminowymi. Zależność była szczególnie zaznaczona u dzieci z alergią mieszaną (pokarmową i wziewną). Wyniki badań wskazują na potencjalny wpływ stosowania kwasu foliowego szczególnie w wysokich dawkach przez kobiety w ciąży na rozwój alergii u ich potomstwa. W pracy zaznaczono jednak, że z uwagi na udowodniony prewencyjny wpływ stosowania kwasu foliowego na występowanie wad wrodzonych (w tym szczególnie wad cewy nerwowej) należy bezwzględnie nadal zalecać go kobietom w ciąży.

Wyniki badań przedstawiałam również w ramach sesji posterowej podczas zjazdów Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego – uzyskałam dwukrotnie pierwszą nagrodę za prezentację wyników:

Socha-Banasiak A, Kamer B, Ślusarek B, Pacześ K, Czekwianianc E. Kwas foliowy - czy to zawsze bezpieczna witamina? Konferencja „Dziecko Łódzkie”, Łódź, grudzień 2015.

Socha-Banasiak A, Kamer B, Gach A, Wysocka U, Jakubowski L, Głowacka E, Czekwianianc E. Ocena stężeń folianów oraz odsetka limfocytów regulatorowych u dzieci z chorobą alergiczną z uwzględnieniem polimorfizmu genu *MTHFR* C677T. XXXIII Zjazd PTP, Wrocław, wrzesień 2015.

Projekty związane z tworzeniem żywności funkcjonalnej

W latach 2014-2015 brałam czynny udział w przygotowywaniu projektów naukowych, których celem było stworzenie żywności funkcjonalnej, zawierającej alfa-ketoglutaran (AKG), wykazującego m.in. działanie przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe. Projekty były planowane w ramach zawiązanych konsorcjów naukowych, w którego skład wchodził naukowcy w Uniwersytecie z Lund (Szwecja), Instytutu Medycyny Wsi, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, Instytutu Fizjologii i Żywienia Zwierząt PAN, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz pracownicy sektora gospodarczego. Brałam czynny udział w planowaniu zadań badawczych, opracowaniu danych do wniosków grantowych oraz ich wysłaniu do NCBiR.

W 2014 i 2015 r. aplikowałam wraz z konsorcjum o uzyskanie finansowania projektu z NCBiR w ramach konkursu Biostrateg:

Tytuł projektu: „Zastosowanie innowacyjnej żywności funkcjonalnej z implementacją alfa-ketoglutaranu (AKG) w prewencji starzenia się i utrzymaniu dobrostanu ludzi starszych”.

Projekt został pozytywnie oceniony przez recenzentów. Nie uzyskał finansowania.

W 2015 r. aplikowałam wraz z konsorcjum o uzyskanie finansowania projektu z NCBiR w ramach konkursu Strategmed:

Tytuł projektu: „Ocena wpływu Ca-AKG na podniesienie wydolności fizycznej i psychicznej oraz poprawę elastyczności naczyń krwionośnych u kobiet w wieku 50-60 lat z uwzględnieniem przeciwmiażdżycowego działania substancji”.

Projekt nie otrzymał finansowania.

Żywienie noworodków urodzonych przedwcześnie

W kolejnych latach pracy podjęłam działalność naukową związaną z żywieniem dzieci, szczególnie tych urodzonych przedwcześnie. Dzięki nawiązanej współpracy z naukowcami z Zakładu Biologii Uniwersytetu w Lund (Szwecja) mogłam połączyć pracę eksperymentalną na modelu zwierzęcym z próbą przełożenia uzyskanych wyników na poziom kliniczny. Wyniki eksperymentów stanowiły podstawę do przedstawienia ich w formie doniesień podczas 49 Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) w Atenach, 2016 r.

Socha-Banasiak A, Grujic D, Goncharova K, Wolinski J, Boryczka M, Grzesiak, P, Ushakova G, Kovalenko T, Osadchenko I, Vasylyk J, Semchyshyn O, Vasylykovska R, Kirko S, Donatelli A, Czkwianianc E, Pierzynowski S. Formula feeding by gastric port in preterm pigs as a model of enteral feeding in preterm infants. JPGN, Vol. 62, Supplement 1, 852-853, May 2016.

Praca została doceniona przez komisję oceniającą. Uzyskałam nagrodę za najlepszą prezentację posterową w dziedzinie żywienia dzieci.

Wyniki i wnioski z prowadzonych badań zostały również zaakceptowane do prezentacji ustnej. Praca, której jestem pierwszym autorem (**Socha-Banasiak A**, Pierzynowski S, Woliński J, Weström B, Szczurek P, Mosiichuk N, Pieszka M, Wesołowska A, Czkwianianc E, Pierzynowska K. The safety and tolerance of raw versus pasteurized human milk in a porcine model of premature infants), została nominowana do nagrody „**Annual Jean Rey Prize**” w dziedzinie żywienia dzieci podczas 6. Światowego Kongresu ESPGHAN w Kopenhadze w 2020 r. Z uwagi na pandemię wywołaną przez wirusa SARS-CoV2 kongres nie odbył się.

Wyniki prowadzonych doświadczeń zostały ponadto zawarte w publikacjach, które zostały włączone do cyklu publikacyjnego i omówione wcześniej:

Socha-Banasiak A, Pierzynowski S, Woliński J, Grujic D, Boryczka M, Grzesiak P, Szczurek P, Czkwianianc E, Westrom B, Goncharova K. The pig as a model for premature infants - the importance of immunoglobulin supplementation for growth and development. J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Jan-Mar;31(1):87-92.

Socha-Banasiak A, Pierzynowski SG, Szczurek P, Woliński J, Wesołowska A, Czkwianianc E, Pierzynowska K. Gut response to pasteurized donor human milk in a porcine model of the premature infant. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Nov-Dec;34(6):2003-2015. doi: 10.23812/20-272-A.

Praca eksperymentalna na modelu zwierzęcym była dla mnie inspiracją do kontynuacji pracy naukowej w dziedzinie żywienia wcześniaków. W latach 2018-2019, jako jeden z pomysłodawców, brałam czynny udział w planowaniu stworzenia Banku Mleka Kobięcego oraz Laboratorium Banku Mleka Kobięcego w ICZMP. W 2018 r. podczas spotkania dla Przedstawicieli Biznesu i Nauki organizowane przez ICZMP w Łodzi prezentowałam możliwości technologiczne, które potencjalnie mogłyby być wprowadzone w celu poprawy sposobu utrwalania mleka kobiecego. Powstanie banku mleka w ICZMP miało szczególne znaczenie dla zapewnienia zapotrzebowania żywieniowego dla dzieci urodzonych

przedwcześnie, jak również tych z wadami wrodzonymi serca, przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego. Po otwarciu Laboratorium Mleka Kobiecego w ICZMP w 2019 r. rozpoczęłam pracę naukową nad składem mleka kobiecego w zależności od diety matki. Byłam pomysłodawcą zadania badawczego pt.: „Wpływ stosowania suplementacji diety wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi u kobiet w okresie ciąży i laktacji na skład mleka kobiecego”. Brałam udział w przygotowywaniu ankiety, zawierającej dane z wywiadu okołoporodowego oraz uwzględniającej zwyczaje żywieniowe kobiet (w tym suplementację DHA), która była wykorzystana do ustalenia niezbędnych danych do przyszłych analiz. Analizowano skład mleka pochodzących od dawczyń w wyznaczonych punktach czasowych pod względem wartości energetycznej, zawartości poszczególnych składników odżywczych oraz stężenia wybranych kwasów tłuszczowych. Projekt jest realizowany w ramach współpracy z pracownikami ICZMP z Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Kliniki Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii, Centrum Badań nad Mlekiem Kobiecym oraz Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Aktualnie do badania włączono 49 pacjentek hospitalizowanych w ICZMP w celu porodu. Przeprowadzono z nimi wywiad żywieniowy, w próbkach mleka oznaczono składniki odżywcze oraz stężenie wybranych kwasów tłuszczowych. Analiza wyników badań pozostaje w opracowaniu.

Otyłość u dzieci i młodzieży

W tym samym okresie rozpoczęłam badania związane w tematyką otyłości u dzieci, jako powikłaniem nieprawidłowego stylu życia, w tym żywienia. Moje zainteresowania naukowo-badawcze ukierunkowane są szczególnie na zaburzenia regulacji gospodarki lipidowo-węglowodanowej, które są obserwowane w tej grupie docelowej jako powikłanie hiperalimentacji i braku odpowiedniej aktywności fizycznej. Pierwszym etapem działań naukowych w tym zakresie była koncepcja pracy dotyczącej oceny wybranych czynników hormonalnych u dzieci z otyłością. Uzyskałam finansowanie w ramach statutowego zadania badawczego ICZMP projektu pt.: „Wpływ nadwagi i otyłości u dzieci a także towarzyszących im zaburzeń metabolicznych na stężenia FGF19, FGF21, IGF-1 oraz białka Klotho w surowicy krwi (2015/III/27-SZB), którego byłam kierownikiem. Wyniki uzyskanych badań zaprezentowałam w pracy wchodzącej w skład cyklu publikacyjnego omówionego wcześniej (**Socha-Banasiak A**, Michalak A, Pacześ K, Gaj Z, Fendler W, Socha A, Głowacka E, Kapka K, Gołabek V, Czekwianianc E. Klotho and fibroblast growth factors 19 and 21 serum concentrations in children and adolescents with normal body weight and obesity and their

associations with metabolic parameters. BMC Pediatr. 2020 Jun 16;20(1):294. doi: 10.1186/s12887-020-02199-2).

Byłam również współautorem pracy, w której oceniano częstość występowania zespołu metabolicznego u dzieci z otyłością:

Szabelska-Zakrzewska K, Durko A, **Socha-Banasiak A**, Majewska M, Kolejwa M, Kazanek-Zasada J, Czekwianianc E. Metabolic syndrome in overweight or obese children and adolescents based on own material. Dev Period Med. 2018;22(4):351-357. doi: 10.34763/devperiodmed.20182204.351357.

Kontynuując pracę naukową w nurcie zaburzeń metabolicznych będących konsekwencją głównie hiperalimentacji, postanowiłam zgłębić wiedzę na temat wchłaniania fruktozy u dzieci z otyłością w porównaniu do dzieci zdrowych. Byłam autorem koncepcji zadania badawczego pt.: „Znaczenie jelitowej ekspresji transporterów fruktozy (GLUT2, GLUT5) w etiopatogenezie otyłości u dzieci i młodzieży”, które uzyskało finansowanie w ramach konkursu NCN Miniatura 3 (2019/03/X/NZ5/00990). Podjęcie takiej tematyki wynikało z danych literaturowych wskazujących na zwiększoną konsumpcji syropu glukozowo-fruktozowego przez dzieci i młodzież, co w konsekwencji wielu badaczy łączy ze wzrostem częstości występowania otyłości. Moje zainteresowania naukowe skupione są na ocenie zmiany ekspresji transporterów fruktozy w jelicie cienkim u dzieci z otyłością, co zwiększałoby ryzyko jej wystąpienia. Wg mojej wiedzy do tej pory nie prowadzono takich badań w grupie pediatrycznej. Celem pracy była ocena ekspresji transporterów fruktozy GLUT2 i GLUT5 w błonie śluzowej jelita na poziomie mRNA oraz białka u dzieci i młodzieży z otyłością oraz tych z prawidłową masą ciała. Do badania włączono 106 pacjentów w wieku 12.-18. lat (odpowiednio n=66 z otyłością oraz n=40 z prawidłową masą ciała - grupa porównawcza). Poziom ekspresji transporterów dla fruktozy badano w biopsjach z dwunastnicy pobranych podczas endoskopii. U dzieci z otyłością stwierdzono istotnie wyższą ekspresję jelitową białka GLUT5 w porównaniu do grupy kontrolnej. Powyższe wyniki mogą sugerować występowanie dodatniej regulacji ekspresji preferencyjnego transportera fruktozy poprzez nadmierne spożycie produktów bogatych w syrop glukozowo-fruktozowy przez dzieci i młodzież z otyłością.

Wyniki badań zostały opisane w pracy, która pozostaje w trakcie procesu publikacyjnego:

Socha-Banasiak A, Kolejwa M, Sakowicz A, Gaj Z, Gach A, Elżbieta Czekwianianc. Intestinal fructose transporters GLUT5 and GLUT2 in children and adolescents with obesity and metabolic disorders ((Frontiers, Insights in Pediatric Obesity)

Nieswoiste choroby zapalne jelit

Od roku 2015 r. jestem członkiem grupy badawczej, której celem działania jest poszukiwanie czynników promujących wystąpienie NChZJ, a także modulujących przebieg choroby u dzieci. Podjęłam próbę oceny tkankowej (jelitowej) ekspresji metalotionein (MT-I/II) oraz Ki-67 zarówno pomiędzy grupą pacjentów z NChZJ oraz osobami zdrowymi, jak również chorymi z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG). Ponadto analizowałam zależność pomiędzy stężeniem kalprotektyny w kale, CRP w surowicy krwi oraz ekspresją badanych markerów w poszczególnych odcinkach jelita. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w ekspresji badanych markerów między grupą osób chorych i zdrowych. Jednak wstępne pilotażowe wyniki badań wskazują na możliwość użyteczności MT-I/II w różnicowaniu ChLC i WZJG. Badania są nadal kontynuowane w celu potwierdzenia uzyskanych wyników i analizy zależności ekspresji markerów od czasu trwania i sposobu leczenia NChZJ.

Wyniki badań pilotażowych prezentowałam podczas zjazdów krajowych i międzynarodowych:

Socha-Banasiak A, Kobierzycki C, Pacześ K, Piotrowska P, Glatzel-Plucińska N, Grzegorzółka J, Dzięgiel P, Sordyl B, Durko A, Romanowicz H, Kolejwa M, Czkwianianc E. Usefulness of Metallothioneins in diagnostics and monitoring of Inflammatory Bowel Diseases – a preliminary study. 51st ESPGHAN Annual Meeting, Geneva, Switzerland, maj 2018.

Socha-Banasiak A, Kobierzycki C, Pacześ K, Piotrowska P, Glatzel-Plucińska N, Grzegorzółka J, Dzięgiel P, Sordyl B, Durko A, Romanowicz H, Kolejwa M, Czkwianianc E. Znaczenie metalotionein w diagnostyce i różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit – badanie pilotażowe. X Zjazd PTGHiŻDz, Lublin, 2018.

Prowadzenie badań w tym zakresie było inspiracją do napisania pracy zawierającej przegląd dotychczasowego piśmiennictwa w temacie znaczenia metalotionein w etiopatogenezie NChZJ oraz możliwości zastosowania potencjalnej terapii związanej z modulacją ich jelitowej ekspresji. Praca została opublikowana w piśmie o zasięgu międzynarodowym:

Socha-Banasiak A, Sputa-Grzegorzółka P, Grzegorzółka J, Pacześ K, Dzięgiel P, Sordyl B, Romanowicz H, Czkwianianc E. Metallothioneins in Inflammatory Bowel Diseases: Importance in Pathogenesis and Potential Therapy Target. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 24;2021:6665697. doi: 10.1155/2021/6665697.

Jestem również ostatnim autorem publikacji, w której omówiona została problematyka zaburzeń metabolizmu kostnego u pacjentów z NChZJ:

Olczyk M, Czekwianianc E, **Socha-Banasiak A**. Metabolic Bone Disorders in Children with Inflammatory Bowel Diseases. Life (Basel). 2022 Mar 15;12(3):423. doi: 10.3390/life12030423.

W ciągu ostatnich lat aktywnie uczestniczyłam w zjazdach gastroenterologicznych „Zakopiańskie Dni Jelitowe”, w których są omawiane najnowsze wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z NChZJ. Kilkakrotnie prezentowałam ustnie przypadki pacjentów podczas sesji („Polipy czy nie polipy? Kontrowersyjny obraz zmian w jelicie grubym u dziewczynki”, 2017 r.; „Konsekwencje stosowania niekonwencjonalnych metod leczenia u dziewczynki z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego”, 2018 r.; „Wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz zespół nakładania AIH/PSC – przypadek 7. letniego chłopca”, 2019 r.; „Nietypowy przebieg zapalenia naczyń związanego z IgA u 9. letniego chłopca”, 2021 r.).

Zaburzenia trawienia

W związku z utworzeniem w 2018 r. decyzją Ministra Nauki i Szkolnictwa wyższego Pracowni Oceny Disacharydaz Rąbka Szczoteczkowego Jelita Cienkiego w ramach struktur naukowo-badawczych Kliniki Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii ICZMP, rozpoczęłam badania naukowe służące weryfikacji referencyjnych wartości aktywności disacharydaz w rąbku szczoteczkowym błony śluzowej dwunastnicy w zależności od wieku. Aktualnie ICZMP jest jedynym ośrodkiem w Polsce, w którym oznaczana jest aktywność tych enzymów. Temat badawczy został podjęty z uwagi na brak w piśmiennictwie norm dla różnych grup wiekowych w pediatrii. W przyszłości planowana jest ocena aktywności disacharydaz w różnych stanach chorobowych przewodu pokarmowego jak również korelacje z uwarunkowaniami genetycznymi. Od początku utworzenia ww. pracowni czynnie uczestniczyłam w procesie jej wyposażenia, jak również planowania i przeprowadzania opisanych zadań naukowych. Do tej pory zebrano grupę 490 pacjentów w różnych grupach wiekowych w celu opracowania norm aktywności disacharydaz. Badanie zostało zakończone, a jego wyniki pozostają w opracowaniu statystycznym w celu ich publikacji.

Jestem współautorem pracy poglądowej dotyczącej roli disacharydaz w procesie trawienia, jak również znaczenia ich niedoboru u dzieci i dorosłych:

Kluch M, **Socha-Banasiak A**, Pacześ K, Borkowska M, Czekwianianc E. The role of disaccharidases in the digestion - diagnosis and significance of their deficiency in children and adults. Pol Merkur Lekarski. 2020 Aug 22;49(286):275-278.

Zaparcie stolca u dzieci

W trakcie pracy w klinice o profilu gastroenterologicznym brałam również udział w badaniach naukowych dotyczących problematyki zaparcia czynnościowego u dzieci. Jestem współautorem pracy poruszającej temat roli enterohormonów w etiopatogenezie choroby zaparciowej:

Czkwianianc E, Kolejwa M, Bossowski A, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Glowacka E, Makosiej A, Goscik J, **Socha-Banasiak A**, Makosiej R. Ghrelin, Obestatin and Their Receptors As Well As Metabotropic Glutamate Receptor Assessment in Chronic Functional Constipation in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Aug 1;73(2):203-209. doi: 10.1097/MPG.0000000000003124.

W pracy badano znaczenie ghreliny, obestatyiny oraz glutaminianu, jak również ich receptorów w rozwoju zaparcia czynnościowego u dzieci. Do badania włączono 157 dzieci w wieku 4-17 lat, w tym n=121 z zaparciem (grupa badana) oraz n=36 bez zaparcia (grupa kontrolna). Badano ocenę stężenia enterohormonów w surowicy krwi oraz oceniano ekspresję ich receptorów (mRNA) w biopsjach z przewodu pokarmowego. Wykazano niższe stężenie ghreliny u pacjentów z grupy badanej niż kontrolnej (1,9 ng/ml vs 2,6 ng/ml, $p<0,05$). Stężenia ghreliny negatywnie korelowały z czasem pasaży w jelicie grubym w grupie pacjentów z zaparciem ($p=0,01$, $\rho = -0,23$). Ponadto stwierdzono wyższą ekspresję receptora metabotropowego 7 dla glutaminianu w żołądku (32,48 vs 31,47, $p<0,05$) i niższą w okrężnicy (31,76 vs 32,62, $p<0,05$) w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki pracy wskazują na rolę badanych enterohormonów i ich receptorów w patogenezie zaparcia czynnościowego u dzieci.

Alergia na niesteroidowe leki przeciwzapalne u dzieci

W ostatnich latach współpracowałam również z badaczami z Oddziału Klinicznego Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu oceny częstości występowania nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Wyniki współpracy opisane w pkt 5., zostały również przedstawione w publikacji:

Daniela Podlecka, Anna Socha-Banasiak, Joanna Jerzyńska, Joanna Nodzykowska, Agnieszka Brzozowska Practical Approach to Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Children. Pharmaceuticals 2023; 16(9): 1237, doi: 10.3390/ph16091237.

Osiągnięcia i nagrody:

1. Nagroda za najlepszą pracę w dziedzinie żywienia prezentowaną podczas 49 Zjazdu ESPGHAN w Atenach, 2016 r.
Tytuł pracy: Formula feeding by gastric port in preterm pigs as a model of enteral feeding in preterm infants. **Socha-Banasiak A**, Grujic D, Goncharova K, Wolinski J, Boryczka M, Grzesiak P, Ushakova G, Kovalenko T, Osadchenko T, Vasylyk J, Semchyshyn O, Vasylovskaya R, Kirko S, Donatelli A, Czekwianianc E, Pierzynowski S (poster presentation).
2. I nagroda za prezentację posterową podczas XXXIII Zjazdu PTP, Wrocław, 2015.
Tytuł pracy: Ocena stężeń folianów oraz odsetka limfocytów regulatorowych u dzieci z chorobą alergiczną z uwzględnieniem polimorfizmu genu *MTHFR* C677T. **Socha-Banasiak A**, Kamer B, Gach A, Wysocka U, Jakubowski L, Głowacka E, Czekwianianc E.
3. I nagroda za prezentację posterową podczas konferencji „Dziecko Łódzkie”, Łódź, 2015.
Tytuł pracy: Kwas foliowy- czy to zawsze bezpieczna witamina? **Socha-Banasiak A**, Kamer B, Ślusarek B, Pacześ K, Czekwianianc E.
4. Jestem finalistką konkursu Supertalenty w Medycynie w 2017 r.
5. Otrzymałam nominację do nagrody „**Annual Jean Rey Prize**” w dziedzinie żywienia dzieci za pracę pt.: „The safety and tolerance of raw versus pasteurized human milk in a porcine model of premature infants”, którą miałam prezentować ustnie podczas 6. Światowego Kongresu ESPGHAN w Kopenhadze w 2020 r. Kongres nie odbył się z uwagi na pandemię wywołaną przez wirusa SARS-CoV2. Nominacja została nadana na podstawie streszczenia pracy.
6. W 2022 r. otrzymałam nagrodę II stopnia za wybitne osiągnięcie naukowe przyznaną przez Dyrektora ICZMP (cykl publikacji pt.: „Rola czynników endogennych i egzogennych w dojrzewaniu i funkcji jelita).

Literatura:

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Thoenes M, Anderson-Berry A. Early Enteral Feeding in Preterm Infants: A Narrative Review of the Nutritional, Metabolic, and Developmental Benefits. *Nutrients*. 2021 Jul 1;13(7):2289. doi: 10.3390/nu13072289.
3. <https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Nutrition/2022-enteral-nutrition>

4. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr*. 2019 Mar 22;7:76. doi: 10.3389/fped.2019.00076.
5. Lucas A, Boscardin J, Abrams SA. Preterm Infants Fed Cow's Milk-Derived Fortifier Had Adverse Outcomes Despite a Base Diet of Only Mother's Own Milk. *Breastfeed Med*. 2020 May;15(5):297-303. doi: 10.1089/bfm.2019.0133.
6. Gnawali A. Prematurity and the Risk of Development of Childhood Obesity: Piecing Together the Pathophysiological Puzzle. A Literature Review. *Cureus*. 2021 Dec 19;13(12):e20518. doi: 10.7759/cureus.20518.
7. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
8. Uwaezuoke SN, Eneh CI, Ndu IK. Relationship Between Exclusive Breastfeeding and Lower Risk of Childhood Obesity: A Narrative Review of Published Evidence. *Clin Med Insights Pediatr*. 2017 Feb 16;11:1179556517690196. doi: 10.1177/1179556517690196.
9. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>.
10. Wilschanski M, Braegger CP, Colombo C, et al. Highlights of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants and Children With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Dec;63(6):671-675. doi: 10.1097/MPG.0000000000001349.
11. Sangild PT, Thymann T, Schmidt M, et al. Invited review: the preterm pig as a model in pediatric gastroenterology. *J Anim Sci*. 2013 Oct;91(10):4713-29. doi: 10.2527/jas.2013-6359.
12. Casper C, Carnielli VP, Hascoet JM, et al. rhBSSL improves growth and LCPUFA absorption in preterm infants fed formula or pasteurized breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):61-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000365.
13. Hård AL, Nilsson AK, Lund AM, et al. Review shows that donor milk does not promote the growth and development of preterm infants as well as maternal milk. *Acta Paediatr*. 2019 Jun;108(6):998-1007. doi: 10.1111/apa.14702.
14. Klevebro S, Juul SE, Wood TR. A More Comprehensive Approach to the Neuroprotective Potential of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Preterm Infants Is Needed-Should We Consider Maternal Diet and the n-6:n-3 Fatty Acid Ratio? *Front Pediatr*. 2020 Jan 10;7:533. doi: 10.3389/fped.2019.00533.
15. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
16. Vandenplas Y, Szajewska H, Benninga M, et al. BITSS Study Group. Development of the Brussels Infant and Toddler Stool Scale ('BITSS'): protocol of the study. *BMJ Open*. 2017 Mar 29;7(3):e014620. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014620.
17. D'Argenio V. The Prenatal Microbiome: A New Player for Human Health. *High Throughput*. 2018 Dec 11;7(4):38. doi: 10.3390/ht7040038. PMID: 30544936; PMCID: PMC6306741.
18. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Mar 20;12(3):823. doi: 10.3390/nu12030823.
19. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb;60(1):49-74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
20. Granger CL, Embleton ND, Palmer JM, et al. Maternal breastmilk, infant gut microbiome and the impact on preterm infant health. *Acta Paediatr*. 2021 Feb;110(2):450-457. doi: 10.1111/apa.15534.
21. Parra-Llorca A, Gormaz M, Alcántara C, et al. Preterm Gut Microbiome Depending on Feeding Type: Significance of Donor Human Milk. *Front Microbiol*. 2018 Jun 27;9:1376. doi: 10.3389/fmicb.2018.01376.
22. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012 Sep;22(9):1147-62. doi: 10.1093/glycob/cws074. Epub 2012 Apr 18.
23. Ganai-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science*. 2020 May 8;368(6491):604-607. doi: 10.1126/science.aba0478.
24. Agostoni C, Przyrembel H. The timing of introduction of complementary foods and later health. *World Rev Nutr Diet*. 2013;108:63-70. doi: 10.1159/000351486.
25. Caroline C. Kim, Shanthi G. Parkar, et al. Developing infant gut microflora and complementary nutrition. *Journal of the Royal Society of New Zealand*. 2020, 50:3, 384-396, DOI: [10.1080/03036758.2020.1718716](https://doi.org/10.1080/03036758.2020.1718716)
26. Zhang F, Yu L, Lin X, et al. Minireview: Roles of Fibroblast Growth Factors 19 and 21 in Metabolic Regulation and Chronic Diseases. *Mol Endocrinol*. 2015 Oct;29(10):1400-13. doi: 10.1210/me.2015-1155.
27. Chihara Y, Rakugi H, Ishikawa K, et al. Klotho protein promotes adipocyte differentiation. *Endocrinology*. 2006 Aug;147(8):3835-42. doi: 10.1210/en.2005-1529.

28. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
29. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100-6. doi: 10.4274/jcrpe.v2i3.100.
30. Liu C, Schönke M, Zhou E, et al. Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2022 Jan 29;118(2):489-502. doi: 10.1093/cvr/cvab076.


Dr n. med. Anna Socha-Banasiak