

Autoreferat

Spis treści

	Strona
1. Imię i nazwisko	2
2. Wykaz posiadanych dyplomów i stopni naukowych	2
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	2
4. Przebieg pracy zawodowej	3
5. Osiągnięcie naukowe i jego omówienie	5
6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	15
7. Działalność dydaktyczna	24
8. Inne osiągnięcia	25

1) Imię i nazwisko

Mariusz Paweł Stępień

2) Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania

- 1985 r. – uzyskanie dyplomu lekarza medycyny – Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Łodzi
- 1989 r. – specjalizacja I⁰ w zakresie chorób wewnętrznych - Łódź
- 1994 r. – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych – na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w dniu 27 czerwca 1994 roku, promotor prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski, tytuł rozprawy doktorskiej „Badania skutków interakcji doksorubicyny z werapamilem w zakresie układu krążenia u królików”
- 1995 r. – specjalizacja II⁰ w zakresie farmakologii klinicznej – z wyróżnieniem Warszawa
- 1999 r. – specjalizacja II⁰ w zakresie chorób wewnętrznych – z wyróżnieniem – Łódź

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

01.11.1985-31.10.1986 – staż podyplomowy na stanowisku asystenta stażysty Zakładu Radiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi.

01.11.1986-30.04.2000 – praca na stanowisku asystenta Pracowni, a następnie Zakładu Farmakologii Klinicznej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Łodzi (utworzonym od 14.06.1991 r. W ZOZ dla Szkół Wyższych Palma w Łodzi).

Od 01.05.2000 r. praca na stanowisku adiunkta Zakładu Farmakologii Klinicznej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych (od 2003 roku Uniwersytetu Medycznego) w Łodzi, a od grudnia 2005 do 19.09.2006 praca na stanowisku adiunkta Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i z Oddziałem Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, od 20.09.2006 do 31.12.2008 praca na stanowisku adiunkta II Zakładu Medycyny Rodzinnej UM w Łodzi, a następnie w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi od 01.01.2009 do 30.11.2013 na stanowisku adiunkta a od 01.12.2013 na stanowisku starszego wykładowcy.

1) Imię i nazwisko

Mariusz Paweł Stępień

2) Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania

- 1985 r. – uzyskanie dyplomu lekarza medycyny – Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Łodzi
- 1989 r. – specjalizacja I^o w zakresie chorób wewnętrznych - Łódź
- 1994 r. – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych – na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w dniu 27 czerwca 1994 roku, promotor prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski, tytuł rozprawy doktorskiej „Badania skutków interakcji doksorubicyny z werapamilem w zakresie układu krążenia u królików”
- 1995 r. – specjalizacja II^o w zakresie farmakologii klinicznej – z wyróżnieniem Warszawa
- 1999 r. – specjalizacja II^o w zakresie chorób wewnętrznych – z wyróżnieniem – Łódź

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

01.11.1985-31.10.1986 – staż podyplomowy na stanowisku asystenta stażysty Zakładu Radiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi.

01.11.1986-30.04.2000 – praca na stanowisku asystenta Pracowni, a następnie Zakładu Farmakologii Klinicznej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Łodzi (utworzonym od 14.06.1991 r. W ZOZ dla Szkół Wyższych Palma w Łodzi).

Od 01.05.2000 r. praca na stanowisku adiunkta Zakładu Farmakologii Klinicznej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych (od 2003 roku Uniwersytetu Medycznego) w Łodzi, a od grudnia 2005 do 19.09.2006 praca na stanowisku adiunkta Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i z Oddziałem Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, od 20.09.2006 do 31.12.2008 praca na stanowisku adiunkta II Zakładu Medycyny Rodzinnej UM w Łodzi, a następnie w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi od 01.01.2009 do 30.11.2013 na stanowisku adiunkta a od 01.12.2013 na stanowisku starszego wykładowcy.

01.11.1986-13.06.1991 – lekarska działalność usługowa w II Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Łodzi mieszczącej się w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Od 14.06.1991r. do 31.08.2005 r. lekarska działalność usługowa w Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych na terenie ZOZ dla Szkół Wyższych PaLMA w Łodzi

1995-1999 – lekarska działalność usługowa w Konsultacyjnej Poradni Leczenia Nadciśnienia Tętniczego w ZOZ dla Szkół Wyższych PaLMA.

Od 01.10.2002 r. do 31.08.2005 r. pełnienie obowiązków zastępcy ordynatora Oddziału Klinicznego Chorób Wewnętrznych na terenie ZOZ dla Szkół Wyższych PaLMA.

Od 01.02.2007 r. do 31.12.2013 r. lekarska działalność usługowa w Poradni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Lipidowych (obecnie Poradnia Chorób Metabolicznych) Polikliniki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi.

Od 01.01.2009 lekarska działalność usługowa w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej USK im. WAM w Łodzi na stanowisku starszego asystenta.

4) Przebieg pracy zawodowej

W trakcie studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi zająłem I miejsce w Ogólnopolskim Konkursie Wiedzy Fizjologicznej „Wielka Synapsa” w Gdańsku w 1981r. Podczas studiów odbyłem w roku 1984 miesięczną praktykę studencką w Oddziale Hematologiczno-Hepatologicznym w szpitalu Rigshospitalet w Kopenhadze. Z pracą naukowo-badawczą miałem do czynienia w ramach Indywidualnego Toku Studiów od 4 roku studiów - kierunek chemioterapia nowotworów. Studia na wyżej wymienionym Wydziale ukończyłem ze średnią 4,47.

Pracę w Pracowni Farmakologii Klinicznej Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej na stanowisku asystenta rozpocząłem od 01.11.1986 r. Od początku interesowałem się zagadnieniami związanymi z chronobiologią, chronofarmakologią oraz nadciśnieniem tętniczym, jak również toksycznością leków przeciwnowotworowych. Wyrazem tych zainteresowań był cykl artykułów i prac zjazdowych dotyczących wyżej

wymienionych zagadnień. W 1992 roku wyjechałem na 10-miesięczne stypendium naukowe ufundowane przez DAAD do Frankfurtu nad Menem, gdzie w Centrum Farmakologii Uniwersytetu im. J.W. Goethego po kierunkiem prof. dr. hab. med. B. Lemmera prowadziłem badania nad aktywnością konwertazy angiotensyny u szczurów SHR przy użyciu opracowanej wcześniej własnej modyfikacji metody oznaczania aktywności tego enzymu we krwi i tkankach. Owocem tej pracy był artykuł wydrukowany w *Chronobiology International* w 1993 roku.

Równolegle zajmowałem się zagadnieniami związanymi z kardi toksycznością leków przeciwnowotworowych. Wyniki moich badań zostały przedstawione w formie pracy doktorskiej pt. „Badania skutków interakcji doksorubicyny z werapamilem w zakresie układu krążenia u królików,, , której promotorem był prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskałem decyzją Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi w dniu 27 czerwca 1994 roku.

W dalszym ciągu moje zainteresowania dotyczyły zagadnień związanych z nadciśnieniem tętniczym w szczególności w aspekcie chronobiologicznym, jak również zaburzeń metabolicznych, a zwłaszcza otyłości i jej współwystępowania z nadciśnieniem tętniczym. Efektem tego są prace ogłoszone drukiem, jak również doniesienia zjazdowe. W latach 2000-2006 byłem kierownikiem 2 prac własnych dotyczących nadciśnienia tętniczego.

Równolegle do działalności naukowej prowadziłem działalność dydaktyczną ze studentami w formie prelekcji, seminariów, wykładów oraz ćwiczeń teoretycznych i klinicznych z zakresu farmakologii klinicznej, farmakologii społecznej, chorób wewnętrznych i medycyny rodzinnej oraz brałem czynny udział w szkoleniach podyplomowych z zakresu, chorób wewnętrznych, diabetologii, farmakologii oraz medycyny rodzinnej. Przez okres 12 lat pełniłem funkcje adiunkta ds. dydaktyki w wyżej wymienionych placówkach akademickich. Jestem autorem lub współautorem 7 rozdziałów w podręcznikach i książkach z zakresu medycyny oraz 1 monografii. Od 2010 do 2012 roku pełniłem również funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, czego efektem były 4 prace naukowe przedstawione przez studentów na studenckich konferencjach międzynarodowych.

5) Wskazane osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

Tytuł osiągnięcia naukowego: „Analiza wybranych czynników związanych z otyłością ze szczególnym uwzględnieniem współwystępowania nadciśnienia tętniczego”

Na osiągnięcie naukowe składa się cykl 6 prac przedstawionych poniżej:

- 1) **Mariusz Stępień**, Anna Stępień, Rafał N. Wlazeł, Marek Paradowski, Maciej Banach and Jacek Rysz. Obesity indices and inflammatory markers in obese non-diabetic normo- and hypertensive patients: a comparative pilot study. *Lipids in Health and Disease* 2014, 13:29. doi:10.1186/1476-511X-13-29. **IF 2,31; punkty KBN/MNiSW 20**
 - 2) **Mariusz Stępień**, Anna Stępień, Maciej Banach, Rafał N. Wlazeł, Marek Paradowski, Manfredi Rizzo, Peter P. Toth, Jacek Rysz. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension. Comparative pilot analysis. *Angiology* 2014; 65(4): 333-342. **IF 2,37, punkty KBN/MNiSW 15;**
 - 3) **Mariusz Stępień**, Anna Stępień, Rafał N. Wlazeł, Marek Paradowski, Manfredi Rizzo, Maciej Banach, Jacek Rysz. Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study. *Angiology* 2014; 65(1): 22-30. **IF 2,37, punkty KBN/MNiSW 15;**
 - 4) **Mariusz Stępień**, Anna Stępień, Rafał Nikodem Wlazeł, Marek Paradowski, Maciej Banach, Magdalena Rysz, Jacek Rysz. Obesity indices and adipokines in non-diabetic obese patients with early stages of chronic kidney disease. *Med Sci Monit*, 2013; 19: 1063-1072. **IF 1,216; punkty KBN/MNiSW 20**
 - 5) **Mariusz Stępień**, Rafał N. Wlazeł, Marek Paradowski, Maciej Banach, Magdalena Rysz, Małgorzata Misztal, Jacek Rysz. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients - pilot study. *Arch Med Sci* 2012; 8(3): 431-436. **IF 1,067, punkty KBN/MNiSW 25**
 - 6) **Mariusz Stępień**, Kinga Rośniak-Bąk, Marek Paradowski, Małgorzata Misztal, Krzysztof Kujawski, Maciej Banach, Jacek Rysz. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients *Med Sci Monit* 2011 Oct 26; 17(11): PR13-18. **Punkty KBN/MNiSW 20;**
- Ogółem IF 9,333, KBN/MNiSW 115 punktów**

Omówienie prac składających się na osiągnięcie naukowe

Otyłość stanowi obecnie jeden z najważniejszych cywilizacyjnych problemów zdrowotnych w wysoko rozwiniętych społeczeństwach. Często współwystępuje z innymi chorobami, zwłaszcza z nadciśnieniem tętniczym, zwiększając ryzyko powikłań zarówno serowo-naczyniowych, jak i nerkowych. Występowanie otyłości zwłaszcza znacznego stopnia wiąże się również z postępującym inwalidztwem w następstwie dysfunkcji układu ruchu, zaburzeniami nastroju, powikłaniami ze strony innych układów i narządów. Patogeneza otyłości jest złożona i nie została w pełni wyjaśniona. Stąd jest przedmiotem wielu intensywnych badań prowadzonych obecnie na świecie. Na uwagę zasługują zwłaszcza próby określenia znaczenia rokowniczego dotychczas znanych klasycznych wskaźników otyłości, jak również poszukiwania nowych parametrów otyłości i ocena ich przydatności w praktyce klinicznej. Szczególną rolę w patogenezie otyłości wydają się odgrywać czynniki związane również z nadciśnieniem tętniczym, jak: aktywność układu współczulnego, hormony (insulina, adipokiny) oraz markery przewlekłego zapalenia. Wyżej wymienione zagadnienia stały się inspiracją do przeprowadzenia przeze mnie badań mających na celu określenie zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami u pacjentów z otyłością.

Ad 1.

Mariusz Stępień, Anna Stępień, Rafał N Wlazeł, Marek Paradowski, Maciej Banach and Jacek Rysz. Obesity indices and inflammatory markers in obese non-diabetic normo- and hypertensive patients: a comparative pilot study. *Lipids in Health and Disease* 2014, 13:29. doi:10.1186/1476-511X-13-29. **IF 2,31; punkty KBN/MNiSW 20**

Mój wkład w tej pracy obejmował zaplanowanie badania, rekrutację i badanie pacjentów, przygotowanie uzyskanych wyników pomiarów i oznaczeń do analizy statystycznej, interpretację wyników analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu oraz akceptację pracy do druku. Mój udział procentowy oceniam na 70%.

Otyłość wiąże się z procesem zapalnym o niewielkim nasileniu w białej tkance tłuszczowej, który wynika z przewlekłej aktywacji układu odpornościowego. Proces ten może prowadzić do rozwoju insulinooporności, upośledzonej tolerancji glukozy a nawet cukrzycy. Zwiększona masa tkanki tłuszczowej sprzyja nasileniu procesu zapalnego nie tylko miejscowo ale również w wątrobie oraz aktywacji komórek układu immunologicznego.

Następstwem tego jest m.in. wzrost stężenia w surowicy prozapalnych cytokin i markerów zapalenia. Mechanizmy związanego z otyłością przewlekłego zapalenia, jak również związki pomiędzy markerami zapalenia a parametrami i wskaźnikami otyłości nie zostały w pełni wyjaśnione. Dlatego też celem tej pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem w surowicy markerów zapalenia (białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą hsCRP, interleukina-6 IL-6 oraz czynnik martwicy guza alfa TNF- α) a parametrami i wskaźnikami otyłości, zarówno klasycznymi (wskaźnik masy ciała *body mass index* BMI, obwód talii *waist circumference* WC, wskaźnik talia - biodro *waist-to-hip ratio* WHR), jak i nowymi (wskaźnik talia - wzrost *weight-to-height ratio* WHtR, wskaźnik otyłości trzewnej *visceral adiposity index* VAI oraz wskaźnik otłuszczenia ciała *body adiposity index* BAI) u pacjentów otyłych bez rozpoznanej cukrzycy z nadciśnieniem tętniczym i normotensyjnych. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego, płci oraz ryzyka sercowo-naczyniowego ocenianego na podstawie wartości stężenia hsCRP w surowicy, jak również leczenia hipolipemizującego (statyny, fibraty).

Wykazano, że WHtR jest czułym wskaźnikiem otyłości związanym z przewlekłym procesem zapalnym u pacjentów otyłych z nadciśnieniem tętniczym. Średnia wartość tego wskaźnika była również wyższa u pacjentów ze średnim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ocenianym na podstawie stężenia hsCRP w surowicy. Stwierdzono również, że u pacjentów z otyłością hsCRP jest bardziej czułym markerem przewlekłego zapalenia w porównaniu z IL-6 czy TNF, α wskaźnik BAI wykazuje dodatnią korelację z hsCRP niezależnie od nadciśnienia tętniczego i płci. Odnotowano również zależność od płci w zakresie niektórych wskaźników otyłości i hsCRP. I tak stwierdzono wyższe wartości klasycznych wskaźników otyłości brzusznej (WC, WHR) u mężczyzn, natomiast u kobiet obserwowano wyższe średnie wartości wskaźnika BAI oraz stężenia hsCRP w surowicy. W badaniu potwierdzono też wcześniejsze obserwacje dotyczące przeciwwzapalnego działania leków hipolipemizujących (statyny, fibraty).

Ad 2.

Mariusz Stępień, Anna Stępień, Maciej Banach, Rafał N. Wlazeł, Marek Paradowski, Manfredi Rizzo, Peter P. Toth, Jacek Rysz New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension. Comparative pilot analysis. *Angiology* 2014; 65(4): 333-342. **IF 2,37, punkty KBN/MNiSW 15;**

Mój wkład w tej pracy obejmował zaplanowanie badania, rekrutację pacjentów, przygotowanie uzyskanych wyników pomiarów i oznaczeń do analizy statystycznej,

interpretację wyników analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu oraz akceptację pracy do druku. Mój udział procentowy oceniam na 70%.

Otyłość często współwystępuje z nadciśnieniem tętniczym. Obie choroby wiążą się z e zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz kardiometabolicznym. Stwierdzono, że dotychczas oceniane klasyczne parametry otyłości (wskaźnik masy ciała *body mass index* BMI, obwód talii *waist circumference* WC, wskaźnik talia - biodro *waist-to-hip ratio* WHR) wykazują zależność z ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszą się nowe wskaźniki otyłości (wskaźnik talia - wzrost *weight-to-height ratio* WHtR, wskaźnik otyłości trzewnej *visceral adiposity index* VAI oraz wskaźnik otyśnięcia ciała *body adiposity index* BAI) i ich możliwy związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Istotną rolę w patogenezie zarówno otyłości, jak i nadciśnienia tętniczego odgrywają adipokiny oraz insulina i insulinooporność. Ich związek z klasycznymi wskaźnikami otyłości był przedmiotem wielu dotychczasowych opracowań naukowych. Natomiast w przypadku nowych parametrów otyłości istnieją nieliczne doniesienia w tym zakresie lub nawet brak tego typu danych. Istotny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz aktywność adipokin ma współwystępowanie cukrzycy. Dlatego też celem badania było porównanie wybranych klasycznych i nowych parametrów i wskaźników otyłości oraz stężenia wybranych adipokin (adiponektyna, leptyna, rezystyna), insuliny oraz wskaźnika insulinooporności HOMA-IR u pacjentów otyłych bez cukrzycy normotensyjnych i z nadciśnieniem tętniczym oraz ocena korelacji pomiędzy nimi. Poza podziałem badanej populacji na 2 grupy pacjentów: normotensyjnych i z nadciśnieniem tętniczym, dodatkowo tych ostatnich podzielono również na 3 podgrupy w zależności od stopnia otyłości określanego na podstawie wskaźnika BMI. Ponadto w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dodatkowo osobno wyodrębniono grupę kobiet i mężczyzn.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem BAI a stężeniem leptyny w surowicy niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego. Natomiast spośród parametrów otyłości brzusznej najbardziej czułym wskaźnikiem okazał się WHtR, którego średnia wartość była wyższa w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a który wykazywał dodatnią korelację ze skurczowym ciśnieniem tętniczym w tej grupie. Warto podkreślić, że wskaźnik ten jest uważany przez niektórych autorów za bardziej czuły w ocenie otyłości trzewnej, a zwłaszcza jako predyktor ryzyka kardiometabolicznego w porównaniu z klasycznymi wskaźnikami otyłości jak BMI i WC. W grupie pacjentów z

nadciśnieniem tętniczym odnotowano ponadto dodatnią korelację pomiędzy innym nowym wskaźnikiem otyłości trzewnej - VAI a insulinoopornością, która stanowi istotny czynnik związany z patogenezą nadciśnienia u osób otyłych, jak również ujemną korelację pomiędzy klasycznym wskaźnikiem otyłości trzewnej WHR a stężeniami leptyny, adiponektyny i rezystyny w surowicy. U pacjentów otyłych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono ponadto istotne różnice w zakresie średnich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, WC, WHtR, BAI oraz stężenia leptyny w surowicy, których to wartości wzrastały wraz ze stopniem otyłości.

W populacji otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono również różnice zależne od płci. Przede wszystkim odnotowano u mężczyzn wyższe średnie wartości wskaźników związanych z otyłością trzewną (WC, WHR) przy niższej średniej wartości BAI oraz porównywalnych średnich wartości BMI u obu płci. Mogło to wynikać z różnic w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej u mężczyzn i kobiet zależnej od odmiennej aktywności hormonalnej. Potwierdzono również zależne od płci różnice dotyczące stężenia leptyny i adiponektyny w surowicy. Wyższe średnie wartości stężenia obu tych adipokin w surowicy stwierdzono u kobiet. W podgrupie kobiet odnotowano ponadto dodatnią korelację pomiędzy skurczowym ciśnieniem tętniczym a BMI, WC, WHtR i VAI, dodatnią korelację pomiędzy HOMA-IR oraz stężeniem insuliny w surowicy a VAI, dodatnią korelację stężenia adiponektyny w surowicy z BAI oraz ujemną z VAI. Ponadto w tej podgrupie odnotowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy a BMI oraz BAI, jak również ujemną korelację pomiędzy stężeniem rezystyny w surowicy a WHR i WHtR. U otyłych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono z kolei dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy a BMI, WC, WHtR i BAI, jak również pomiędzy stężeniem insuliny w surowicy i HOMA-IR a wskaźnikiem VAI oraz pomiędzy rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i WC. Podsumowując, otyłość trzewna i leptyna stanowią istotne czynniki związane z nadciśnieniem tętniczym u otyłych pacjentów. Nowe wskaźniki otyłości (WHtR, BAI) mogą być przydatne w badaniach nad otyłością. Ciśnienie tętnicze, stężenie leptyny w surowicy, WC, WHtR i BAI wykazują zależność od stopnia otyłości u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast adiponektyna, leptyna, oraz WC, WHR i BAI wykazują zależność od płci u pacjentów otyłych z nadciśnieniem tętniczym.

Ad. 3

Mariusz Stępień, Anna Stępień, Rafał N. Wlazel, Marek Paradowski, Manfredi Rizzo, Maciej Banach, Jacek Rysz. Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study. *Angiology* 2014; 65(1): 22-30. **IF 2,37, punkty KBN/MNiSW 15;**

Mój wkład w tej pracy obejmował zaplanowanie badania, rekrutację pacjentów, przygotowanie uzyskanych wyników pomiarów i oznaczeń do analizy statystycznej, interpretację wyników analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu oraz akceptację pracy do druku. Mój udział procentowy oceniam na 70%.

Otyłość często wiąże się z insulinoopornością. Wyniki badań Europejskiej Grupy ds. badań nad insulinoopornością sugerują, że tylko ok. 25% osób otyłych wykazuje insulinooporność. Dotychczas wykazano związek pomiędzy insulinoopornością a adipokinami, jak adiponektyna, leptyna. Kontrowersje dotyczą natomiast rezystyny, dla której stwierdzono związek z insulinoopornością w badaniach nad modelami zwierzęcymi, nie potwierdzono jednak tych obserwacji w badaniach klinicznych. Wiadomo również, że insulinooporność jest związana z otyłością trzewną oraz przewlekłym procesem zapalnym. Dlatego też, celem tej pracy była ocena porównawcza stężenia wyżej wymienionych adipokin w surowicy, jak również parametrów związanych z otyłością i stężenia w surowicy markerów zapalenia u pacjentów otyłych bez cukrzycy ze stwierdzoną insulinoopornością (wskaźnik HOMA) oraz u osób otyłych z insulinoopornością. Dodatkowo oceniono korelacje pomiędzy wyżej wymienionymi oznaczeniami w obrębie obu grup pacjentów.

Pacjentów ze stwierdzoną otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bez rozpoznanej cukrzycy podzielono na podstawie wartości wskaźnika HOMA na 2 grupy: insulinoopornych i insulinoopornych. Dodatkowo w grupie pacjentów z insulinoopornością wyodrębniono podgrupę kobiet i mężczyzn. W grupie pacjentów z insulinoopornością stwierdzono wyższe wartości wskaźnika otyłości trzewnej VAI (*Visceral Adiposity Index*) oraz obwodu talii (WC) oraz silną korelację pomiędzy wskaźnikiem otyłości ciała BAI (*Body Adiposity Index*) a stężeniem leptyny i adiponektyny w surowicy. W grupie tej wykazaliśmy również dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem masy ciała BMI oraz wskaźnikami otyłości centralnej (WC, wskaźnik talia-biodro WHR, wskaźnik talia-wzrost WHtR i VAI) a wskaźnikiem insulinooporności HOMA. Stwierdziliśmy również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem białka ostrej fazy hs-CRP w surowicy a BMI, WHtR i BAI oraz stężeniem leptyny w surowicy. Ponadto wykazano występowanie różnic związanych z płcią u pacjentów otyłych z insulinoopornością, które charakteryzowały się wyższymi średnimi wartościami wskaźników otyłości trzewnej (WC, WHR) u mężczyzn oraz wyższą średnią wartością wskaźnika BAI u

kobiet przy porównywalnych wartościach BMI. Ponadto u kobiet odnotowano wyższe średnie stężenia adiponektyny i leptyny w surowicy.

U pacjentów insulinowrażliwych odnotowano znacznie wyższe średnie stężenie adiponektyny w surowicy oraz dodatnią korelację pomiędzy stężeniem hs-CRP w surowicy a VAI i BAI oraz stężeniami interleukiny 6 (IL-6) i leptyny w surowicy.

Wyniki naszych obserwacji potwierdziły wcześniejsze doniesienia sugerujące, że stężenie adiponektyny w surowicy może być czułym predyktorem insulinooporności oraz wykazały występowanie różnic zależnych od płci w zakresie parametrów otyłości trzewnej i otluszczenia ciała oraz stężenia adiponektyny i leptyny w surowicy krwi. Uzyskane wyniki w tym badaniu sugerują, że wskaźnik otyłości trzewnej VAI, obwód talii oraz stężenie hs-CRP w surowicy należą do czułych wskaźników i parametrów związanych z insulinoopornością a wskaźnik otluszczenia ciała BAI może być użytecznym parametrem w badaniach nad otyłością, zwłaszcza u osób z insulinoopornością.

Ad. 4

Mariusz Stępień, Anna Stępień, Rafał Nikodem Wlazeł, Marek Paradowski, Maciej Banach, Magdalena Rysz, Jacek Rysz. Obesity indices and adipokines in non-diabetic obese patients with early stages of chronic kidney disease. *Med Sci Monit*, 2013; 19: 1063-1072. **IF 1,216; punkty KBN/MNiSW 20**

Mój wkład w tej pracy obejmował zaplanowanie badania, rekrutację pacjentów, przygotowanie uzyskanych wyników pomiarów i oznaczeń do analizy statystycznej, interpretację wyników analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu oraz akceptację pracy do druku. Mój udział procentowy oceniam na 70%.

Otyłość związana jest ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Może jednak również prowadzić do rozwoju niewydolności nerek niezależnie od współistniejących obciążeń jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy wcześniejsza choroba nerek. Autorzy wcześniej opublikowanych prac sugerują, że otyłość stanowi istotny, jakkolwiek potencjalnie odwracalny czynnik rozwoju przewlekłej choroby nerek (CKD). Do typowych zmian hemodynamicznych u osób otyłych należy hiperfiltracja, zwiększony nerkowy przepływ krwi oraz wskaźnik filtracji kłębuszkowej. Otyłość może również prowadzić do zwiększonej masy nerek, jak również zmian morfologicznych pod postacią zwiększonej powierzchni kłębuszków nerkowych, rozplemu mezangium oraz uszkodzenia podocytów. Otyłość jest uważana również za czynnik ryzyka występowania mikroalbuminurii, zwłaszcza u pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Do czynników, które mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie glomerulopatii związanej z otyłością należą również adipokiny, zwłaszcza leptyna i adiponektyna oraz insulinooporność. Wstępne wyniki badań wskazują, że klasyczne parametry otyłości (wskaźnik masy ciała *body mass index* BMI, obwód talii *waist circumference* WC, wskaźnik talia - biodro *waist-to-hip ratio* WHR) mogą być determinantami ryzyka rozwoju CKD. W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszą się nowe wskaźniki otyłości (wskaźnik talia - wzrost *weight-to-height ratio* WHtR, wskaźnik otyłości trzewnej *visceral adiposity index* VAI oraz wskaźnik otluszczenia ciała *body adiposity index* BAI) jednak ich znaczenie i związek z ryzykiem rozwoju CKD u osób otyłych nie zostały wyjaśnione i wymagają dalszych badań w tym zakresie.

Szereg prac badawczych poświęcono problemom otyłości u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, w tym dializowanych, brakuje natomiast danych dotyczących chorych otyłych we wczesnym stadium przewlekłej choroby nerek. Dlatego też celem tej pracy była ocena porównawcza wybranych parametrów i wskaźników otyłości, zarówno klasycznych (obwód talii, BMI, WHR), jak również nowych (BAI, VAI WHtR), stężenia adipokin w surowicy krwi (adiponektyna, leptyna, rezystyna), insuliny i wskaźnika insulinooporności HOMA oraz ich korelacji z wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR-MDRD), stężeniem kreatyniny w surowicy i mikroalbuminurią u pacjentów otyłych bez cukrzycy z prawidłową czynnością nerek oraz u chorych z uszkodzeniem nerek we wczesnym stadium (mikroalbuminuria i/lub GFR pomiędzy 30 a 60 ml/min/1,73 m²).

U pacjentów z uszkodzeniem nerek odnotowaliśmy wyższe średnie stężenie w surowicy leptyny oraz wartość wskaźnika BAI, jak również ujemną korelację pomiędzy wartościami GFR-MDRD a BAI, stężenia leptyny i rezystyny w surowicy. Natomiast u pacjentów z prawidłową czynnością nerek stwierdziliśmy ujemną korelację pomiędzy GFR-MDRD a stężeniem rezystyny w surowicy oraz ujemną korelację pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy a wskaźnikami otyłości BAI i VAI, jak również stężeniami leptyny i adiponektyny w surowicy.

Uzyskane przez nas wyniki sugerują, że wskaźnik BAI może być wartościowym czynnikiem związanym z wczesnym uszkodzeniem nerek u pacjentów z otyłością. Potwierdzono również doniesienia innych autorów sugerujących istotną rolę leptyny w patogenezie CKD u pacjentów z otyłością. Istotną obserwacją było stwierdzenie związku pomiędzy stężeniem rezystyny w surowicy a GFR niezależnie od występowania CKD, jakkolwiek znaczenie kliniczne tej obserwacji wymaga dalszych badań.

Ad. 5

Mariusz Stępień, Rafał N. Wlazeł, Marek Paradowski, Maciej Banach, Magdalena Rysz, Małgorzata Misztal, Jacek Rysz. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients - pilot study. *Arch Med Sci* 2012; 8(3): 431-436. **IF 1,067, punkty KBN/MNiSW 25**
Mój wkład w tej pracy obejmował zaplanowanie badania, rekrutację pacjentów, przygotowanie uzyskanych wyników pomiarów i oznaczeń do analizy statystycznej, interpretację wyników analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu oraz akceptację pracy do druku. Mój udział procentowy oceniam na 70%.

Nadciśnienie tętnicze jest często stwierdzane u osób otyłych, jakkolwiek mechanizmy patofizjologiczne współwystępowania tych chorób nie zostały w pełni wyjaśnione. Do czynników odgrywających istotną rolę w tym zakresie zalicza się m.in. zwiększoną aktywność układu przywspółczulnego, aktywność hormonalną - insulinę i związaną z nią insulinooporność, grelinę oraz adipokiny (leptyna, adiponektyna, rezystyna). Grelina jest hormonem peptydowym związanym z regulacją łaknienia wydzielanym przez żołądek i dwunastnicę. Wstępne wyniki badań sugerują, że hormon ten może zmniejszać aktywność współczulną. Leptyna - polipeptyd syntetyzowany i wydzielany głównie przez komórki tkanki tłuszczowej wykazuje działanie wielokierunkowe m.in. hamując łaknienie, regulując przyswajanie pokarmu, modulując odczucie smaku, wpływając na metabolizm węglowodanów, lipidów, jak również działając pobudzająco na układ współczulny. Adiponektyna natomiast jest syntetyzowana tylko w adipocytach i podobnie jak leptyna wykazuje wielokierunkowe działanie m.in. w zakresie gospodarki węglowodanowej (hamowanie glukoneogenezy w wątrobie), a ponadto obniża stężenie we krwi wolnych kwasów tłuszczowych oraz działa przeciwmiażdżycowo i przeciwzapalnie.

Zarówno hiperinsulinemia i związana z nią insulinooporność, oraz hiperleptynemia związane są ze zwiększoną aktywnością współczulną. Nie ustalono natomiast dotychczas roli rezystyny w patogenezie otyłości i nadciśnienia tętniczego u ludzi. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych sugerują, że rezystyna może odgrywać rolę w rozwoju insulinooporności. Uważa się, że wyżej wymienione czynniki mogą odgrywać istotną rolę zarówno w patogenezie otyłości, jak i nadciśnienia tętniczego, jakkolwiek doniesienia w tym zakresie, a zwłaszcza dotyczące związku z parametrami otyłości nie zawsze pozostają w zgodzie ze sobą.

Otyłość jest najczęściej opisywana przez klasyczne parametry i wskaźniki jak obwód talii (WC), wskaźnik masy ciała *body mass index* BMI i wskaźnik talia - biodro *waist-to-hip ratio* WHR. Dlatego też celem tej pracy była analiza porównawcza wyżej wymienionych czynników u pacjentów otyłych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz z nadciśnieniem (w tej grupie dodatkowo chorych podzielono na 2 podgrupy: z otyłością I stopnia oraz z otyłością II lub III stopnia), jak również oraz ocena ich związku z klasycznymi parametrami otyłości.

Uzyskane wyniki potwierdziły istotną rolę insulinooporności oraz leptyny w patogenezie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z otyłością, zwłaszcza znacznego stopnia oraz sugerują, że otyłość brzuszna oceniana przy pomocy WC i WHR jest w większym stopniu związana z sekrecją adiponektyny, leptyny i insuliny w porównaniu z BMI u tych chorych. Natomiast BMI wykazuje związek z sekrecją greliny u pacjentów z otyłością znacznego stopnia i nadciśnieniem tętniczym.

Ad. 6

Mariusz Stępień, Kinga Rośniak-Bąk, Marek Paradowski, Małgorzata Misztal, Krzysztof Kujawski, Maciej Banach, Jacek Rysz. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients *Med Sci Monit* 2011 Oct 26; 17(11): PR13-18. **punkty KBN/MNiSW 20;**

Mój wkład w tej pracy obejmował zaplanowanie badania, rekrutację pacjentów, przygotowanie uzyskanych wyników pomiarów i oznaczeń do analizy statystycznej, interpretację wyników analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu oraz akceptację pracy do druku. Mój udział procentowy oceniam na 70%.

Insulinooporność stanowi istotny czynnik związany z otyłością. Tkanka tłuszczowa stanowi źródło cytokin, określanych również jako adipokiny, które mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju insulinooporności u osób otyłych, jakkolwiek ich rola w tym procesie nie została do końca wyjaśniona. Należą do nich adiponektyna, leptyna i rezystyna. Adiponektyna uważana jest za jedną z najważniejszych adipokin związanych zarówno z otyłością, jak i insulinoopornością. Wykazano, że stężenie adiponektyny w osoczu osiąga niskie wartości u osób otyłych oraz u pacjentów z insulinoopornością. Z kolei leptyna osiąga stężenia w osoczu proporcjonalnie do wielkości masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Niewyjaśniona pozostaje rola rezystyny w rozwoju insulinooporności. Badania

przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych sugerowały istotny związek tej cytokiny z insulinoopornością, jednak nie potwierdzono tego spostrzeżenia w badaniach klinicznych. Od kilku lat coraz większym zainteresowaniem cieszy się grelina, hormon wydzielany przez żołądek i dwunastnicę, który odgrywa istotną rolę w regulacji apetytu, jakkolwiek jej rola w rozwoju insulinooporności nie została ustalona. Dlatego też celem badania była ocena porównawcza pacjentów otyłych bez cukrzycy z zachowaną insulinowrażliwością oraz z insulinoopornością w zakresie stężeń w surowicy adiponektyny, leptyny, rezystyny i greliny, jak również ocena wzajemnej korelacji wyżej wymienionych czynników oraz korelacji z klasycznymi wskaźnikami otyłości jak obwód talii (WC), wskaźnik masy ciała *body mass index* BMI i wskaźnik talia - biodro *waist-to-hip ratio* WHR.

W grupie pacjentów z insulinoopornością stwierdziliśmy wyższe średnie wartości wskaźników otyłości brzusznej (WC, WHR) przy porównywalnych wartościach BMI. Ponadto odnotowaliśmy wyższe średnie wartości stężenia leptyny i insuliny w surowicy przy porównywalnych wartościach glikemii na czczo w tej grupie chorych. Natomiast w grupie pacjentów z zachowaną insulinowrażliwością stwierdziliśmy wyższe średnie wartości stężenia greliny i adiponektyny w surowicy. Wykazaliśmy również dodatnią korelację pomiędzy BMI, WC i wskaźnikiem insulinooporności HOMA oraz ujemną korelację pomiędzy greliną a HOMA oraz pomiędzy WHR a stężeniami leptyny u pacjentów z insulinowrażliwością. Ponadto odnotowaliśmy dodatnią korelację pomiędzy stężeniami w surowicy rezystyny i greliny oraz ujemną pomiędzy WHR a stężeniami leptyny w surowicy.

Uzyskane przez nas wyniki potwierdziły opisywaną dotychczas przez innych autorów zależność pomiędzy insulinoopornością a otyłością brzuszną, jak również związek pomiędzy insulinoopornością a adiponektyną i leptyną. Ważną obserwacją było również wykazanie związku greliny z insulinoopornością. Dotychczas bowiem było niewiele dostępnych danych w tym zakresie. Mechanizm tej zależności nie został w sposób jednoznaczny wyjaśniony i stąd do końca nie wiadomo, czy obserwowane niskie stężenia greliny we krwi stanowią jeden z czynników przyczynowych, czy są może następstwem insulinooporności.

6) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

6.1 Analiza bibliometryczna dorobku naukowego poza pracami wyszczególnionymi w cyklu prac stanowiącym „osiągnięcie naukowe” sporządzona w dniu 11.09.2014r. w Bibliotece Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Na dorobek ten składa się 17 prac oryginalnych i 1 praca kazuistyczna, przy czym w 11 pracach oryginalnych jestem pierwszym autorem, w 2 ostatnim, a w pozostałych współautorem.

Łączny IF tych prac wynosi 13,335 a punktacja KBN/MNiSW z roku publikacji 224 punkty. Dwie prace oryginalne opublikowano w formie skróconych artykułów jako prace zjazdowe w międzynarodowych periodykach (punktacja jednej z nich wynosi IF 0,673 i 8 punktów KBN/MNiSW - punktacja ta nie została uwzględniona w ogólnym dorobku).

Ponadto jestem pierwszym autorem 10 prac poglądowych (łączny IF 6,682, punktacja KBN/MNiSW 79), współautorem 3 prac poglądowych (8 punktów KBN/MNiSW), autorem 9 referatów wygłoszonych na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych oraz pierwszym autorem lub współautorem 8 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 18 ze zjazdów krajowych, jak również autorem 1 monografii naukowej i pierwszym autorem lub współautorem 7 rozdziałów w podręcznikach krajowych.

Całkowity Impact Factor razem z cyklem prac wynosi 19,017, z tego 12,136 przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne, a punktacja KBN/MNiSW wynosi 303 punkty.

Łączna liczba cytowań publikacji wg ISI Web of Science Core Collection wynosi 107, a indeks Hirscha wynosi 5.

Łączna liczba cytowań publikacji wg Scopus wynosi 141, a indeks Hirscha wynosi 5.

6.2 Po ukończeniu studiów i rozpoczęciu pracy w Akademii Medycznej w Łodzi moje zainteresowania naukowe koncentrowały się na zagadnieniach związanych z chronobiologią i chronofarmakologią, zwłaszcza w zakresie chorób układu krążenia. Owocem tych zainteresowań były następujące prace:

Stępień M, Drzewoski J, Kończalik P, Stanisławski J. Okołodobowe zmiany ciśnienia tętniczego u ludzi z chorobą niedokrwienną serca leczonych acebutololem i/lub nifedypiną. Wiad Lek 1991, 44: 519-522, punkty KBN/MNiSW 7

W pracy opisano okołodobowe zmiany ciśnienia tętniczego u pacjentów z zaostrzoną chorobą niedokrwienną serca bez nadciśnienia tętniczego leczonych acebutololem i/lub nifedypiną. Odnotowano zależność pomiędzy porą podania tych leków a wpływem na rytm dobowy ciśnienia tętniczego. W ciągu dnia większy efekt hipotensyjny stwierdzono po acebutololu, podczas gdy w nocy silniejsze działanie wywierała nifedypina.

Wyniki tych obserwacji były wcześniej prezentowane na sesji plakatowej na XII Międzynarodowym Sympozjum Farmakologii Klinicznej we Wrocławiu w 1988 (Stępień M., Kończalik P., Drzewoski J. Circadian changes in blood pressure in patients with coronary heart disease receiving beta-adrenoceptor blocking agent and/or calcium antagonist), następnie wydane drukiem w wersji skróconej jako praca zjazdowa: Stępień M., Drzewoski J., Kończalik P., Stanisławski J. Circadian changes in blood pressure in patients with coronary heart disease receiving acebutolol and/or nifedipine. *Chronobiology and Medicine. Basic research and applications*. Proceedings of the 5th Annual Meeting of the European Society for Chronobiology. Cracow 1990. Peter Lang (Eds.), Frankfurt am Main, Bern, New York, Paris 1991, 259-263.

Stępień M, Witte K, Lemmer B. Chronobiologic evaluation of angiotensin converting enzyme activity in serum and lung tissue from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Chronobiol Int* 1993, 10, 331-337. IF 1,462; punkty KBN/MNiSW 9;

Badanie to zostało przeprowadzone w ramach 10-miesięcznego stypendium DAAD w Centrum Farmakologii Uniwersytetu im. J.W. Goethego we Frankfurcie nad Menem w 1992 roku pod kierunkiem prof. B. Lemmera. Pod kierunkiem prof. Lemmera opracowałem wówczas modyfikację oznaczania aktywności konwertazy angiotensyny, zarówno w surowicy krwi, jak i w tkankach. Przy pomocy tej metody oznaczyłem aktywność tego enzymu zarówno w surowicy, jak i w tkance płucnej u 2 szczepów szczurów: normotensyjnego Wistar-Kioto i SHR z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie analizy przeprowadzonych oznaczeń stwierdziłem występowanie okołodobowych zmian aktywności konwertazy angiotensyny w surowicy u szczurów Wistar-Kyoto (normotensyjnych) w odróżnieniu od szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (SHR). Nie odnotowałem natomiast aktywności okołodobowej tego enzymu w tkance płucnej u obu szczepów.

Stępień M, Drzewoski J, Metzner M. Chronobiologiczne aspekty terapii nadciśnienia tętniczego w świetle obserwacji własnych. *Probl Ter Monit* 1993, 4(4): 207-208. Punkty KBN/MNiSW 1

W badaniu tym stwierdzono występowanie okołodobowego rytmu ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, który uległ istotnej modyfikacji pod wpływem nifedypiny, kaptoprylu i metoprololu w zależności od rodzaju leku i pory podania.

Niezależnie od zagadnień związanych z chronobiologią i chronofarmakologią układu krążenia drugi nurt moich zainteresowań w drugiej połowie lat osiemdziesiątych i na początku lat 90-tych obejmował niepożądane działania leków przeciwnowotworowych, w szczególności w zakresie układu krążenia. Wynikało to z moich zainteresowań jeszcze z okresu studiów medycznych - od IV roku byłem studentem objętym Indywidualnym Tokiem Studiów na kierunku chemioterapii nowotworów pod opieką prof. dr hab. med. Anny Płuzańskiej, jak również z tego że Pracownia a następnie Zakład Farmakologii Klinicznej, którego kierownikiem był wówczas prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski ściśle współpracowała z II Kliniką Chorób Wewnętrznych kierowaną przez prof. dr hab. Euzebiusza Krykowskiego, która w szczególności zajmowała się diagnostyką i leczeniem chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Szczególnym zainteresowaniem w tym okresie cieszyły się możliwości zmniejszenia toksycznego działania leków przeciwnowotworowych, przy nasilonym efekcie terapeutycznym. Wstępne wyniki badań doświadczalnych sugerowały, że werapamil może nasilać efekt cytotoksyczny niektórych leków przeciwnowotworowych, w tym antybiotyków z grupy antracyklin.

Przesłanki te skłoniły mnie do zainteresowania się tą interakcją w zakresie wpływu na układ krążenia. Efektem tego była praca doktorska pt. „Badania skutków interakcji doksorubicyny z werapamilem w zakresie układu krążenia u królików” oraz następujące prace ogłoszone drukiem:

Stępień M, Drzewoski J. Does combined single intravenous injection of Doxorubicin and Verapamil have any influence on hemodynamic parameters in rabbits? *Mat Med Pol* 1995, 27, 1(92): 19-22. (koniec wyd. 1999); punkty KBN/MNiSW 5;

W pracy tej przedstawiono wpływ jednorazowego podania doksorubicyny, werapamilu lub obu leków w skojarzeniu na parametry hemodynamiczne królików. Odnotowano istotne obniżenie średniego ciśnienia tętniczego u zwierząt, którym podano werapamil przed lub po doksorubicynie oraz zaburzenia rytmu serca u królików otrzymujących doksorubicynę niezależnie od werapamilu.

Stępień M, Drzewoski J, Zamolski M. Effect of doxorubicin and verapamil on circulatory system in rabbits. *Biol Signals* 1994, 3: 44-52. (od 1998 *Biological Signals and Receptors*, a od 2002 r. *NeuroSignals*)

W pracy tej przedstawiono i omówiono wpływ dożylnego podania doksorubicyny u królików, którym przez okres 3 tygodni podawano doksorubicynę, werapamil lub oba leki łącznie, na parametry hemodynamiczne oraz zmiany histopatologiczne mięśnia sercowego. Wykazano korzystny wpływ skojarzonego podawania obu leków na wskaźnik serca oraz

objętość wyrzutową królików, jakkolwiek stwierdzono zmiany destrukcyjne mięśnia sercowego zarówno po uprzednim podawaniu samej doksorubicyny, jak również obu leków.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora w 1994 roku moje zainteresowania naukowe związane były z zagadnieniami dotyczącymi nadciśnienia tętniczego. W okresie tym dużym zainteresowaniem cieszyła się metoda ambulatoryjnego automatycznego całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM) ze względu na bardziej obiektywną możliwość oceny ciśnienia tętniczego w porównaniu z pomiarami dokonywanymi w gabinecie lekarskim. Niestety w okresie tym metoda ta nie była jeszcze ogólnodostępna i wiązała się z istotnymi kosztami. Stąd zainteresowanie pomiarami ciśnienia tętniczego dokonywanymi samodzielnie przez pacjentów w warunkach ambulatoryjnych, co znalazło odzwierciedlenie w przeprowadzonym przez nas badaniu:

Stępień M., Stępień A., Matuszewicz W. Ocena przydatności samopomiarów ciśnienia tętniczego w ambulatoryjnym monitorowaniu terapii nadciśnienia tętniczego. *Przegl Lek* 2002, 59, 9:756-758; punkty KBN/MNiSW 5;

W badaniu tym wykazaliśmy porównywalność samopomiarów ciśnienia tętniczego z ABPM w okresie dziennej aktywności i ich przydatność w monitorowaniu farmakoterapii, zwłaszcza wielolekowej nadciśnienia tętniczego, przy zastrzeżeniu, że obie metody oceny nie mogą być uznane za równorzędne. Warto podkreślić, że wyniki te były wcześniej przedstawione na 18 Europejskim Kongresie Międzynarodowego Towarzystwa Kardiologii Nieinwazyjnej w 2001 roku w Krakowie: **Stępień M., Stępień A., Matuszewicz W.**

Ambulatory self-measurement of blood pressure in comparison to automatic ambulatory blood pressure monitoring. 18th European Congress of the International Society of Non-Invasive Cardiology 20-22 September 2001. Kraków, Poland; *Przegl Lek* 2001, 58 (Supl. 4): 75, a w wersji skróconej jako praca zjazdowa opublikowane w *Acta Cardiologica*:

Stępień M., Stępień A., Matuszewicz W. Comparative analysis of ambulatory self-measurement of blood pressure and automatic ambulatory blood pressure monitoring. *Acta Cardiologica* 2002, 57, 1: 74-75.

W wyżej wymienionym okresie współpracowaliśmy z zespołem prof. Edwarda Balda z Zakładu Chemii Środowiskowej Uniwersytetu Łódzkiego w zakresie możliwości oznaczania stężenia kaptoprylu (jednego z najbardziej popularnych leków w tym okresie) w osoczu za pomocą wysoce wybiórczej chromatografii cieczowej u pacjentów przyjmujących ten lek. Efektem tej współpracy była niżej wymieniona publikacja:

Bald K., Sypniewski K., Drzewoski J., **Stępień M.** Application of 2-halopyridinum salts as ultraviolet derivatization reagents and solid-phase extraction for determination of captopril in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1996, B 681, 283-289. IF 1,341 punkty KBN/MNiSW 9;

W 2 połowie września 2006 r. zmieniłem miejsce pracy w obrębie Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i podjąłem działalność naukową w II Zakładzie Medycyny Rodzinnej, przekształconym od 01.01.2009 r. w Klinikę Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej kierowaną przez prof. dr hab. n. med. Jacka Rysza. W nowej jednostce kontynuowałem dotychczasowe zainteresowania związane z nadciśnieniem tętniczym oraz dodatkowo zająłem się zagadnieniami związanymi z zaburzeniami metabolicznymi, a zwłaszcza otyłością.

W początkowym okresie zajmowałem się problemem zespołu obturacyjnego bezdechu sennego (OSAS). Zespół ten wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu krążenia, jak nadciśnienie tętnicze, zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca oraz ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednym z najważniejszych czynników ryzyka występowania tego zespołu jest otyłość. Efektem tych zainteresowań są 2 prace przedstawione poniżej:

Stępień M., Szymański P., Białasiewicz P., Stolarek R., Rysz J. Nighttime blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Clin Exp Med Lett* 2007, 48, 4: 249-253; punkty KBN/MNiSW 4;

Stwierdzono zależność pomiędzy ocenianymi parametrami w porze nocnego spoczynku (ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, średnie ciśnienie tętnicze, ciśnienie tętna i częstość akcji serca) a stopniem ciężkości OSAS. Szczególnie zależność ta dotyczyła ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego.

W drugiej z prac poświęconej OSAS wykazano zależność pomiędzy wielkością masy ciała oraz wskaźnika masy ciała a stopniem ciężkości tego zespołu.

Stępień M., Sierakowska-Fijałek A., Rysz J. Correlation between body mass or body mass index and degree of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Med Lett* 2008, 49, 1: 51-53; punkty KBN/MNiSW 4;

Osobne miejsce zajmują badania dotyczące ryzyka rozwoju miażdżycy w wieku rozwojowym. Wiadomo, że proces miażdżycowy rozpoczyna się już w wieku dziecięcym.

Istnieje wiele czynników ryzyka miażdżycy. Wśród nich dużym zainteresowaniem cieszy się hiperhomocysteinemia. Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym w wyniku przemian ustrojowych metioniny. Uważa się, że działanie aterogenne tego aminokwasu związane jest efektem cytotoksycznym, którego następstwem jest uszkodzenie śródbłonka naczyniowego i jego dysfunkcja. W wyniku autooksydacji homocysteiny powstają reaktywne formy tlenu (ROS) i nadtlenek wodoru działające destrukcyjnie na śródbłonek i powodujące oksydację lipoproteiny LDL. Zapoczątkowuje to łańcuch przemian prowadzących do powstawania blaszki miażdżycowej już w młodym wieku. Zagadnieniom tym poświęcone są 4 niżej wymienione prace. W pracach tych wykazano w grupie dzieci z hiperhomocysteinemią wyższe stężenie lipidów w surowicy (cholesterol całkowity, LDL-C, triglicerydy) przy niższym stężeniu frakcji HDL-C oraz wyższe stężenie selektyny P, wyższą aktywność peroksydazy glutationowej przy obniżonej aktywności katalazy. Do czynników ryzyka u dzieci z hiperhomocysteinemią należały również otyłość i nadciśnienie tętnicze. Uzyskane wyniki sugerują, że podwyższone stężenie homocysteiny oraz wybranych cząstek adhezyjnych w surowicy krwi u dzieci z czynnikami ryzyka mogą służyć jak potencjalne markery wczesnego zagrożenia rozwojem miażdżycy. Podobną rolę mogą odgrywać zaburzenia bariery antyoksydacyjnej.

Sierakowska-Fijałek A., Fijałkowski P., Błaszczuk J., Baj Z., Kaczmarek P., **Stępień M.**, Rysz J. Ocena zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny a wybranymi parametrami bariery antyoksydacyjnej i przemiany lipidowej u dzieci z czynnikami ryzyka miażdżycy. *Pol Przegl Kardiol* 2007, 9, 6: 397-402; punkty **KBN/MNiSW 4**;

Sierakowska-Fijałek A., Baj Z., Kaczmarek P., **Stępień M.**, Rysz J. Ocena zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny a stężeniem wybranych parametrów przemiany lipidowej i cząsteczek adhezyjnych u dzieci z czynnikami ryzyka miażdżycy. *Pol Merk Lek* 2008, XXV, 148: 356-360; punkty **KBN/MNiSW 4**;

Sierakowska-Fijałek A., Fijałkowski P., Błaszczuk J., Baj Z., **Stępień M.**, Wosik-Erenbek M., Rysz J. Ocena wybranych parametrów bariery antyoksydacyjnej i przemiany lipidowej u dzieci ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka miażdżycy. *Pol Merk Lek* 2008, XXIV, 139:14-17; punkty **KBN/MNiSW 4**;

Sierakowska-Fijałek A., Baj Z., **Stępień M.**, Rysz J. Evaluation of relations between serum homocysteine concentration and activity of the selected parameters of lipid levels, antioxidant barrier and expression of adhesion molecules in children with atherosclerosis risk factors. *Clin Exp Med Lett* 2010; 51(3-4):209-215; punkty KBN/MNiSW 6

Otyłość wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością na choroby układu krążenia. W związku z tym od lat prowadzone są badania mające na celu ocenę związku parametrów i wskaźników otyłości z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uznany wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest stężenie białka ostrej fazy w osoczu lub surowicy określane metodą wysokoczułą (hsCRP). Do klasycznych parametrów i wskaźników otyłości należą wskaźnik masy ciała *body mass index* BMI, obwód talii *waist circumference* WC oraz wskaźnik talia - biodro *waist-to-hip ratio* WHR. Ich znaczenie w praktyce klinicznej zostało ugruntowane w wielu badaniach. W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego, cieszą się nowe wskaźniki otyłości, jak wskaźnik talia - wzrost *weight-to-height ratio* WHtR, wskaźnik otyłości trzewnej *visceral adiposity index* VAI oraz wskaźnik otluszczenia ciała *body adiposity index* BAI. Ich przydatność rokownicza, zwłaszcza w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego nie została w pełni ustalona. Stąd też próba podjęcia przez nas próby wstępnej oceny tego powiązania w poniższej pracy, w której stwierdzono wyższą korelację pomiędzy dwoma nowymi wskaźnikami otyłości, tj. WHtR i BAI z hsCRP i w związku z tym większą przydatność rokowniczą.

Anna Stępień, Mariusz Stępień, Rafał N. Wlazeł, Marek Paradowski, Jacek Rysz. New indices of visceral adiposity and its correlation with hs-CRP in patients with obesity – *Clin Exp Med Lett* 2011; 52(3-4); punkty KBN/MNiSW 7

Do dorobku naukowego związanego z nadciśnieniem tętniczym należy również współautorstwo w opisie przypadku opornego nadciśnienia tętniczego z licznymi anomaliami naczyniowymi, w tym dotyczącymi tętnic nerkowych.

Agata Bielecka-Dąbrowa, Jacek Rysz, **Mariusz Stępień**, Maciej Banach Refractory hypertension due to the presence of additional renal arteries? *Clin Exp Med Lett* 2011; 52(3-4): 139-141. punkty KBN/MNiSW 7

Działalność naukowa, którą prowadziłem równolegle do głównego nurtu zainteresowań dotyczyła też zagadnień związanych z chorobami przewodu pokarmowego. Efektem tego są 2 prace wymienione poniżej:

Stępień M., Kujawski K., Sierakowska-Fijałek A., Rysz J. Ocena przydatności przesiewowego badania kolonoskopowego w celu wykrywania raka jelita grubego i stanów przednowotworowych jelita grubego u pacjentów aglomeracji łódzkiej w wieku 50-70 lat. *Family Medicine & Primary Care Review* 2008, 10, 3: 681-683; punkty KBN/MNiSW 4;

W badaniu tym stwierdzono przydatność przesiewowego badania kolonoskopowego u osób w wieku 50-70 lat w wykrywaniu raka jelita grubego oraz stanów przednowotworowych niezależnie od występowania czynników ryzyka.

W drugim z omawianych badań potwierdzono przydatność zabiegów endoskopowych w leczeniu krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego niezwiązanych z żylakami przełyku, co w zdecydowanej większości przypadków pozwoliło uniknąć bardziej obciążającej interwencji chirurgicznej.

Kujawski K., Stasiak M., Stępień M., Rysz J. Effectiveness comparison of endoscopic methods of non-varicose upper gastrointestinal bleeding treatment. *Arch Med Sci* 2010, 6, 4:599-605. IF 1,199, punkty KBN/MNiSW 20

6.3 Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

Indywidualna Nagroda Naukowa Rektora drugiego stopnia w 1995 r.

Brązowy Krzyż Zasługi za osiągnięcia w dziedzinie medycyny nadany przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej w 2006 roku

Indywidualna Nagroda Naukowa Rektora pierwszego stopnia w 2010 r.

Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia w 2011 r.

Zespołowa Nagroda Naukowa Rektora pierwszego stopnia w 2012 r.

Nagroda Naukowa Rektora pierwszego stopnia w 2013 r.

Medal pamiątkowy z okazji 65-lecia Wyższego Szkolnictwa Medycznego w Łodzi za działalność dydaktyczną w 2010 r.

6.4 Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

- 1) **Stępień M.** Praktyczne aspekty wykorzystania koenzymu 1 (NADH) w medycynie sportowej. Wykład wygłoszony na II Międzynarodowym Sympozjum Naukowo-

Szkoleniowym Monitorowanie Medyczne w Sporcie Wyczynowym Pruszków
05.11.2010r.

- 2) **Stępień M.**, Stępień A. Znaczenie rytmów biologicznych w terapii nadciśnienia tętniczego. Wykład wygłoszony na konferencji naukowo-dydaktycznej pt. CHRONOBIOLOGIA-2003 „Zegar biologiczny i rytmika okołodobowa” w Łodzi 23.05.2003.
- 3) **Stępień M.** Chronobiologiczne aspekty terapii chorób układu krążenia. Wykład wygłoszony na ogólnopolskiej konferencji naukowo-dydaktycznej PAN „Chronobiologia-Chronomedycyna-Chronofarmakologia” w Warszawie 01.06.1999 r.
- 4) **Stępień M.** Chronofarmakologia leków krążeniowych. Referat wygłoszony na zebraniu Oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Łodzi w dniu 20 stycznia 1999 roku.
- 5) **Stępień M.** – współudział w Konferencji Okrągłego Stołu nt. „Monitorowanie konwertazy angiotensyny” IV Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej Kraków 29-30.09.1995
- 6) **Stępień M.** Chronobiologiczne aspekty niepożądanych działań leków. Ogólnopolska Konferencja Naukowa: Niepożądane działania farmakoterapii – rola monitorowania stężeń leków. Poznań 02.09.1994.
- 7) **Stępień M.**, Drzewoski J. Chronobiologiczne aspekty terapii nadciśnienia tętniczego w świetle obserwacji własnych. XII Wiosenne Spotkanie Farmakologów. Warszawa 15.04.1994
- 8) **Stępień M.**, Drzewoski J., Metzner M. Chronobiologiczne aspekty terapii nadciśnienia tętniczego w świetle obserwacji własnych. III Ogólnopolski Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej. Łódź 1993
- 9) **Stępień M.**, Drzewoski J., Walczak A. Wpływ doksorubicyny w połączeniu z werapamilem na układ krążenia u królika. I Zjazd Towarzystwa terapii Monitorowanej. Wenecja k/Żnina 1991.

6.5 Udział w projektach naukowych

- 1) Kierownik pracy własnej nr 502-11-685 w latach 2000-2002 nt. „Ocena przydatności ambulatoryjnej samokontroli ciśnienia tętniczego w monitorowaniu terapii nadciśnienia tętniczego (farmakoterapia-terapia monitorowana)”.

2) Kierownik pracy własnej nr 502-11-095 w latach 2003-2006 nt. „Wpływ pory podania inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty receptora AT1 na rytm dobowy ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym”.

7. Działalność dydaktyczna

Nauczyciel akademicki pełny wymiar godzin - od 01.11.1986 do 30.04.2000 r. zatrudniony na stanowisku asystenta, od 01.05.2000 r. do 30.11.2013 r. na stanowisku adiunkta ds. dydaktyki, a od 01.12.2013 do chwili obecnej na stanowisku starszego wykładowcy.

Od 01.11.1986 r. do 19.09.2006 prowadziłem ćwiczenia z farmakologii klinicznej dla studentów Wydziału Lekarskiego, Lekarsko-Dentystycznego i Farmacji Klinicznej. Od 20.09.2006r do chwili obecnej prowadzę ćwiczenia z medycyny rodzinnej dla studentów Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; a od 01.10.2009 dodatkowo prowadzę wykłady z farmakologii społecznej dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz ćwiczenia z nefrologii i nadciśnienia tętniczego dla studentów Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Od 2010 r. jestem koordynatorem programu UXP w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W 2014 r. zostałem wyróżniony przez studentów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w Konkursie na Najlepszego Nauczyciela Akademickiego.

7.1 Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Od 2010 r. do 20012 roku pełniłem funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – w okresie tym przedstawiono 4 prace na studenckich konferencjach naukowych.

W latach 1993-1995 byłem opiekunem lekarzy specjalizujących się w medycynie rodzinnej odbywających staż specjalistyczny w Zakładzie Farmakologii Klinicznej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych w SP ZOZ PaLMA.

Kierownik specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych 2 lekarzy (jedna z tych specjalizacji ukończona w 2013 roku).

Ponadto pełniłem funkcję jurora w komisji naukowej w sesji poświęconej chorobom wewnętrznym – 52nd Polish and 10th International Annual Training & Scientific Medical

Congress of Students' Scientific Society and Junior Doctors " Juvenes pro Medicina" Łódź
8-10 maj 2014 rok.

8. Inne osiągnięcia

8.1 Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

Członek Komisji Chronobiologii Komitetu Nauk Fizjologicznych Polskiej Akademii Nauk w latach 2003-2006.

- Okręgowa Izba Lekarska w Łodzi
- Towarzystwo Internistów Polskich
- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego – skarbnik Oddziału Regionalnego w Łodzi
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

8.2 Kursy i szkolenia krajowe i zagraniczne

01-30.09.1984r. – Oddział Hematologiczno-Hepatologiczny w Rigshospitalet w Kopenhadze (Dania) –praktyka studencka;

01.02.-31.03.1992 Instytut im. J.W. Goethego w Mannheim (Niemcy) – kurs języka niemieckiego zakończony uzyskaniem certyfikatu „Deutsch als Fremdsprache” ;

01.04.1992-30.01.1993 stypendium Naukowe DAAD w Centrum Farmakologii Uniwersytetu J.W. Goethego we Frankfurcie nad Menem pod kierunkiem prof.dr hab. med. Björna Lemmera w zakresie chronobiologii i chronofarmakologii;

Kurs „Grundkenntnisse der Chronopharmakologie” w Instytucie Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu w Heidelbergu (filia w Mannheim-Niemcy) sierpień 2000 r. zakończony uzyskaniem certyfikatu z wynikiem bardzo dobrym;

Szkolenie doskonalące „Antybiotykoterapia celowana nowe wyzwania kliniczne i ekonomiczne” Łódź 22.04.2009 r.

Udział w szkoleniu Proper Medical Writing – Presenting Medical Data at Scientific Meetings & Medical Writing Warszawa 5-6.03.2010

Szkolenie nt. „Podstawy metodyki nauczania dyscyplin biomedycznych” - organizowane przez Centrum Nauczania Języków Obcych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi -2011r. w ramach projektu: Poprawa jakości nauczania w języku angielskim na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi poprzez podniesienie kompetencji akademickiej kadry dydaktycznej”

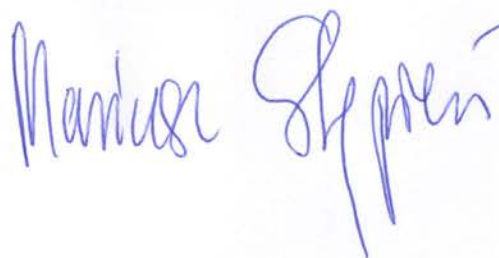
Intensywny kurs języka angielskiego 192 h - organizowany przez Centrum Nauczania Języków Obcych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi -2011r. w ramach projektu: Poprawa jakości nauczania w języku angielskim na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi poprzez podniesienie kompetencji akademickiej kadry dydaktycznej”

8.3 Recenzowanie prac magisterskich

Recenzje prac magisterskich 2012 - 1, 2013 - 2

8.4 Działalność popularyzacyjna

Od 28.05.2014 wypowiadam się na temat praktycznych aspektów interakcji leków w dodatku medycznym” Tylko Zdrowie” w środowych wydaniach „Gazety Wyborczej”

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Mariusz Sypień', is located in the lower right quadrant of the page.