

Autoreferat

Dr n. med. Piotr Bartnicki

Spis treści

	Strona
1. Imię i nazwisko	2
2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe	2
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	2
4. Przebieg pracy zawodowej	3
5. Wskazane osiągnięcie naukowe wynikające w art.16 ust 2 ustawy	4
6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	14



Łódź, 2017

1) Imię i nazwisko

Piotr Józef Bartnicki

Zam. 94-122 Łódź, ul. Zapaśnicza 28

Tel. +48600280550

Mail: piotr.bartnicki@umed.lodz.pl

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

- 1987 r. – uzyskanie dyplomu lekarza medycyny – Wydział Lekarski Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny w Łodzi)
- 1991 r. – uzyskanie dyplomu specjalizacji I^o w zakresie chorób wewnętrznych pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marka Luciaka, Szefostwo Służby Zdrowia Wojska Polskiego, Warszawa
- 1993 r. – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych – na Wydziale Lekarskim Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi w dniu 8 czerwca 1993, promotor prof. dr hab. n. med. Marek Luciak, tytuł rozprawy doktorskiej „Wbudowywanie mioinozytolu do limfocytów mocznicowych: rola kwasu arachidonowego i białek G”.
- 1994 r. – uzyskanie dyplomu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marka Luciaka, Szefostwo Służby Zdrowia Wojska Polskiego, Warszawa
- 1997 r. – uzyskanie dyplomu specjalisty w dziedzinie nefrologii pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marka Luciaka, Szefostwo Służby Zdrowia Wojska Polskiego, Warszawa

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 1987-1988 – staż podyplomowy, Centralny Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej, Warszawa
- 1988-1989 – Jednostka Wojskowa 3258, Warszawa, Kierownik Izby Chorych
- 1989-1991 – Wojskowa Akademia Medyczna w Łodzi, II Klinika Chorób Wewnętrznych, asystent
- 1991-1996 – Wojskowa Akademia Medyczna w Łodzi, II Klinika Chorób Wewnętrznych, starszy asystent
- 1996-2003 - Wojskowa Akademia Medyczna w Łodzi, II Klinika Chorób Wewnętrznych,

adiunkt

2003-2006 – Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 2 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
Kierownik Izby Przyjęć

2006- 2007 – Szpital Rejonowy w Eksjo, Szwecja, Oddział Chorób Wewnętrznych ze Stacją
Dializ, lekarz specjalista nefrolog

2007-obecnie – Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi, kierownik stacji dializ

2009 –obecnie – Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Nefrologii Nadciśnienia
Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, adiunkt

4) Przebieg pracy zawodowej

Studia medyczne na Wydziale Lekarskim Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi ukończyłem w roku 1987 z pierwszą lokatą. Po odbyciu rocznego stażu podyplomowego i rocznej pracy w jednostce wojskowej w Warszawie zostałem skierowany do pracy w II Klinice Chorób Wewnętrznych Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, kierowanej przez Prof. dr hab. med. Kazimierza Trznadla. Praca w prężnym ośrodku nefrologicznym ze stacją dializ skierowała moje zainteresowania na choroby nerek i dializoterapię. Rozpocząłem pracę naukowo-badawczą oraz zajęcia dydaktyczne ze studentami. Początkowo zajmowałem się zaburzeniami immunologicznymi i obniżoną odpornością u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Wynikiem tych badań była rozprawa doktorska „Wbudowywanie mioinozytolu do limfocytów mocznicowych: rola metabolitów kwasu arachidonowego i białek G”, pod kierunkiem Prof. dr hab. med. Marka Luciaka. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskałem decyzją Rady Wydziału Lekarskiego Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi w dniu 8 czerwca 1993 roku. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopiśmie „Nephrology Dialysis and Transplantation” w 1995 roku. Kontynuowałem prace naukowo-badawczą w zakresie zaburzeń odporności, szczególnie interesowałem się rolą mioinozytolu w tych zaburzeniach co zaowocowało kolejnymi publikacjami w czasopismach krajowych i zagranicznych. W roku 1996 odbyłem trzymiesięczny staż w Klinice Nefrologii Wyższej Szkoły Medycznej w Hanowerze (Niemcy), kierowanej przez Prof. dr hab. med. Martina Kocha. Tam rozpoczęły się moje zainteresowania problemem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Po powrocie ze stażu powierzono mi kierowanie stacją dializ w II Klinice Chorób Wewnętrznych Wojskowej Akademii Medycznej oraz obowiązki adiunkta dydaktycznego. Rozpocząłem także badania u pacjentów

hemodializowanych, dotyczące wpływu leczenia niedokrwistości erytropoetyną na powikłania sercowo-naczyniowe. Niestety rozwiązanie Wojskowej Akademii Medycznej i utrata etatu naukowo-badawczego nie pozwoliły na przeprowadzenie tych badań do końca co skutkowało mniejszą ilością publikacji w tym okresie. W listopadzie 2009 roku zostałem zatrudniony jako asystent a następnie adiunkt w Klinice Nefrologii Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierowanej przez Prof. dr hab. med. Jacka Rysza. W działalności naukowo-badawczej powróciłem do zagadnień leczenia niedokrwistości erytropoetyną u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Napisałem projekt badawczy „Mechanizmy nefroprotekcyjnego i kardioprotekcyjnego działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta u pacjentów w przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym”. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w 3 pracach oryginalnych i 1 pracy poglądowej, wykazanych jako osiągnięcie naukowe.

Jestem autorem 25 prac opublikowanych w czasopismach polskich i zagranicznych oraz 33 doniesień zjazdowych zarówno krajowych jak też zagranicznych.

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: „Mechanizmy nefroprotekcyjnego i kardioprotekcyjnego działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym”.

Na osiągnięcie naukowe składa się cykl 3 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej przedstawionych poniżej:

1. **P. Bartnicki**, P. Fijałkowski, M. Majczyk, J. Błaszczuk, M. Banach, J. Rysz: Effect of methoxy polyethylene glycol – epoetin beta on oxidative stress in predialysis patients with chronic kidney disease. *Medical Science Monitor*, 2013, 19, 954-959. [IF 1,405; MNiSW 20];
2. **P. Bartnicki**, E. Majewska, M. Kowalczyk, Z. Baj, M. Banach, J. Rysz: Impact of anemia treatment with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta on polymorphonuclear cells apoptosis in predialysis patients with chronic kidney disease. *Pharmacological Reports*, 2015, 67(5), 842-845. [IF 2,251; MNiSW 25];

3. **P. Bartnicki**, J. Rysz, B. Franczyk, Z. Baj, E. Majewska: Impact of continuous erythropoietin receptor activator on selected biomarkers of cardiovascular disease and left ventricle structure and function in chronic kidney disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016:9879615. [IF 4,492; MNiSW 30];
4. **P. Bartnicki**, M. Stępień, J. Rysz: Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta as a novel erythropoiesis stimulating agent with possible nephroprotective and cardiovascular protective effects in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2017, DOI:10.2174/1389201018666170127104801 [IF 1,802; MNiSW 25].

Łączna wartość bibliometryczna cyklu wyżej wymienionych publikacji wynosi:

IF: 9,95; MNiSW: 100

Omówienie prac składających się na osiągnięcie naukowe

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) występuje niedokrwistość, która nasila się wraz z pogorszeniem funkcji nerek. Zmniejsza ona wydolność organizmu i pogarsza jakość życia pacjentów. Nie leczona może prowadzić do niekorzystnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, powodując przerost lewej komory serca i postępującą niewydolność krążenia, co może być współodpowiedzialne za zwiększoną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. Wykazano w badaniach klinicznych, że leczenie niedokrwistości erytropoetyną, oprócz poprawy wydolności organizmu i jakości życia pacjentów z PChN, może powodować zmniejszenie niekorzystnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Postuluje się jednocześnie, że leczenie erytropoetyną może mieć działanie ochronne na nerki i może zwalniać postęp PChN do jej schyłkowego stadium, kiedy pacjenci będą wymagać leczenia nerkozastępczego. Stąd możliwe kardioprotekcyjne i nefroprotekcjne właściwości erytropoetyny są przedmiotem wielu intensywnych badań prowadzonych na świecie. Uważa się, że właściwości te wynikają w głównej mierze z wyrównania niedokrwistości i poprawy utlenowania narządów, postuluje się także inne mechanizmy takie jak: hamowanie stresu oksydacyjnego, apoptozy komórkowej, stanu zapalnego i poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego. W dostępnej literaturze w roku 2009 większość doniesień w tym temacie dotyczyła erytropoetyn krótkodziałających, wymagających częstego podawania i stosowanych głównie u pacjentów leczonych hemodializami. By osiągnąć korzyści z nefroprotekcynnego i kardioprotekcynnego działania erytropoetyny należałoby zastosować ją we wcześniejszych okresach PChN, przed

rozpoczęciem dializoterapii. W tym okresie wprowadzono do leczenia niedokrwistości w PChN erytropoetyny o długim czasie działania, takie jak darbepoetyna i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (MPG-EPO). MPG-EPO, wykazując długi czas działania może być podawana podskórną 1-2 razy w miesiącu ambulatoryjnym pacjentom z PChN, nie leczonych dializami. Wyżej wymienione zagadnienia stały się inspiracją do przeprowadzenia przeze mnie badań własnych mających na celu określenie możliwych mechanizmów nefroprotekcynowego i kardioprotekcynowego działania erytropoetyny długodziałającej – glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta u pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym. Badania, będące podstawą wymienionego osiągnięcia naukowego zostały przeprowadzone w latach 2009-2012.

Ad 1.

P. Bartnicki, P. Fijałkowski, M. Majczyk, J. Błaszczuk, M. Banach, J. Rysz: Effect of methoxy polyethylene glycol – epoetin beta on oxidative stress in predialysis patients with chronic kidney disease. Medical Science Monitor, 2013, 19, 954-959. [IF 1,405; MNiSW 20]

W pierwszej z przedstawionych prac oryginalnych badałem wpływ leczenia niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta (Mircera) na wybrane wskaźniki stresu oksydacyjnego u pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym. Istotną rolę w utrzymaniu systemowej i lokalnej równowagi oksydacyjnej odgrywają erytrocyty dzięki enzymom o właściwościach antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), peroksydaza glutationowa (GSH-Px) i katalaza (CAT). W warunkach nasilonego stresu oksydacyjnego i nadprodukcji wolnych rodników tlenowych dochodzi do zmniejszenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz do wzrostu stężenia dwualdehydu malonowego (MDA), produktu utleniania lipidów, zarówno w osoczu jak i w erytrocytach. Aktywność SOD, GSH-Px, CAT oraz stężenie MDA badałem u pacjentów z PChN i grupie kontrolnej. Pacjenci w IV stadium PChN z niedokrwistością (Hb < 10 g/dl) byli leczeni Mircerą podskórną do uzyskania docelowej Hb 11 – 12 g/dl. Średni czas leczenia 227 dni (108 – 428 dni), średnia dawka Mircery 50 µg/miesiąc (30 – 75 µg/miesiąc). Kryteria wykluczenia: krwawienia, niedobór żelaza, hemoliza, infekcje, wtórna nadczynność przytarczyc, cukrzyca, leczenie immunosupresyjne, choroby nowotworowe. Krew do oznaczeń wybranych parametrów stresu oksydacyjnego była pobierana u pacjentów z PChN dwukrotnie: przed rozpoczęciem leczenia Mircerą i po osiągnięciu docelowej Hb, zaś w

grupie kontrolnej jeden raz. Stężenie Hb u pacjentów z PChN było znamienne wyższe po leczeniu Mircerą, co wskazywało na osiągnięcie zakładanego celu terapeutycznego (docelowa Hb) i pozwalało na porównanie parametrów stresu oksydacyjnego przed i po leczeniu Mircerą. Wykazałem, że stężenie MDA w erytrocytach i osoczu pacjentów z PChN przed leczeniem Mircerą było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej zaś aktywność SOD, GSH-Px i CAT choć niższa u pacjentów z PChN w porównaniu do kontroli, nie była znamienna statystycznie. Stwierdziłem też, że stężenie MDA w erytrocytach i osoczu było znamienne niższe, zaś aktywność SOD, GSH-Px i CAT była znamienne wyższa u pacjentów z PChN po leczeniu Mircerą i osiągnięciu docelowej Hb w porównaniu do wartości początkowych przed rozpoczęciem leczenia. Dalsza analiza statystyczna wykazała znamiennej negatywną korelację między Hb a stężeniem MDA w osoczu u pacjentów z PChN. Wyniki tych badań wskazują, że leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta może hamować stres oksydacyjny u pacjentów z PChN poprzez zahamowanie produkcji wolnych rodników tlenowych (spadek stężenia MDA w erytrocytach i osoczu) i poprawie funkcji systemu antyoksydacyjnego (wzrost aktywności SOD, GSH-Px i CAT). Należy zauważyć, że leczenie glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta i osiągnięcie docelowej Hb nie powodowało pogorszenia funkcji wydalniczej nerek i konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u badanych pacjentów. Korzystny wpływ glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta na parametry stresu oksydacyjnego może wynikać głównie z wyrównania niedokrwistości, poprawie ukrwienia i utlenowania tkanek i narządów. Nie można jednak wykluczyć bezpośredniego wpływu użytej długodziałającej EPO na hamowanie stresu oksydacyjnego u pacjentów z PChN.

Ad. 2

P. Bartnicki, E. Majewska, M. Kowalczyk, Z. Baj, M. Banach, J. Rysz: Impact of anemia treatment with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta on polymorphonuclear cells apoptosis in predialysis patients with chronic kidney disease. *Pharmacological Reports*, 2015, 67(5), 842-845. [IF 2,251; MNiSW 25]

W drugiej z przedstawionych prac oryginalnych badałem wpływ leczenia niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta (Mircera) na apoptozę komórek wielojądrzastych (granulocytów) u pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym. U pacjentów z PChN obserwuje się zaburzenia odporności, co prowadzi to częstych powikłań

infekcyjnych. Zaburzenia immunologiczne i przewlekły stan zapalny śródbłona naczyniowego prowadzą do przyspieszonej miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych u tych pacjentów. Wykładnikiem zaburzeń immunologicznych może być zwiększona apoptoza (śmierć komórkowa) komórek immunologicznych obserwowana u pacjentów z PChN. Apoptoza może być aktywowana przez system receptorowy Fas – FasL (szlak zewnętrzny) lub przez niedokrwienie i niedotlenowanie komórek (szlak wewnętrzny). Badałem odsetek komórek wielojądrzastych we wczesnej, odwracalnej fazie apoptozy (dodatnie barwienie dla aneksyny) i w późnej, nieodwracalnej fazie apoptozy (dodatnie barwienie na jodek propidyny) metodą cytometrii przepływowej. Badałem ponadto aktywność receptorów Fas i CD16 oraz białka FasL jako wykładniki gotowości komórek wielojądrzastych do apoptozy. Pacjenci z PChN i niedokrwistością ($Hb < 10$ g/dl) byli leczeni Mircerą podskórną do uzyskania docelowej Hb 11 – 12 g/dl. Średni czas leczenia 227 dni (108 – 428 dni), średnia dawka Mircery 50 μ g/miesiąc (30 – 75 μ g/miesiąc). Kryteria wykluczenia: krwawienia, niedobór żelaza, hemoliza, infekcje, wtórna nadczynność przytarczyc, cukrzyca, leczenie immunosupresyjne, choroby nowotworowe. Krew do oznaczeń wybranych parametrów apoptozy była pobierana u pacjentów z PChN dwukrotnie: przed rozpoczęciem leczenia Mircerą i po osiągnięciu docelowej Hb , zaś w grupie kontrolnej jeden raz. Stężenie Hb u pacjentów z PChN było znamienne wyższe po leczeniu Mircerą, co wskazywało na osiągnięcie zakładanego celu terapeutycznego (docelowa Hb) i pozwalało na porównanie parametrów apoptozy u pacjentów z PChN przed i po leczeniu. Wykazałem, że ekspresja Fas i FasL była znamienne wyższa a ekspresja CD16 była znamienne niższa u pacjentów z PChN przed leczeniem w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednocześnie stwierdziłem, że odsetek komórek we wczesnej jak i późnej fazie apoptozy u pacjentów z PChN przed leczeniem był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej. Wykazałem też, że po leczeniu Mircerą i osiągnięciu docelowej Hb ekspresja Fas była znamienne niższa u pacjentów z PChN w porównaniu do wartości początkowych przed rozpoczęciem leczenia. Odsetek komórek apoptotycznych był znamienne mniejszy u pacjentów z PChN po leczeniu Mircerą lecz dotyczyło to tylko komórek we wczesnej fazie apoptozy. Dalsza analiza statystyczna wykazała znamienne negatywną korelację między Hb a ekspresją Fas, FasL i odsetkiem komórek apoptotycznych oraz znamienne pozytywną korelację między Hb a ekspresją CD16 u pacjentów z PChN. Wyniki tych badań wskazują, że leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta (MPG-EPO) może zmniejszać gotowość komórek immunologicznych do apoptozy u pacjentów z PChN. Efekt anty-apoptotyczny MPG-EPO dotyczy wczesnej, odwracalnej fazy apoptozy. Należy zauważyć, że leczenie MPG-EPO i

osiągnięcie docelowej Hb nie powodowało pogorszenia funkcji wydalniczej nerek i konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u badanych pacjentów. Korzystny wpływ MPG-EPO na badane wykładniki apoptozy może wynikać głównie z wyrównania niedokrwistości, poprawie ukrwienia i utlenowania tkanek i narządów (hamowanie szlaku wewnętrznego). Nie można jednak wykluczyć bezpośredniego wpływu MPG-EPO na hamowanie szlaku receptorowego (Fas-FasL, szlak zewnętrzny) apoptozy u pacjentów z PChN.

Ad. 3

P. Bartnicki, J. Rysz, B. Franczyk, Z. Baj, E. Majewska: Impact of continuous erythropoietin receptor activator on selected biomarkers of cardiovascular disease and left ventricle structure and function in chronic kidney disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016:9879615. [IF 4,492; MNiSW 30]

W trzeciej z przedstawionych prac oryginalnych badałem wpływ leczenia niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta (Mircera), zwanym też ciągłym aktywatorem receptora dla EPO (CERA), na wybrane biomarkery choroby sercowo-naczyniowej oraz na strukturę i funkcję lewej komory serca u pacjentów w IV stadium PChN. U pacjentów z PChN obserwuje się wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych będących główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych. Tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy i chorób serowo-naczyniowych nie wyjaśniają tego problemu w pełni. Postuluje się znaczenie nie-tradycyjnych czynników ryzyka w PChN, takich jak niedokrwistość, stres oksydacyjny, zaburzenia immunologiczne i przewlekły stan zapalny śródbłónka naczyniowego, które mogą prowadzić do przyspieszonej miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych u tych pacjentów. W tej pracy badałem: biomarkery zapalne (IL-1 β , TNF-RI, TNF-RII, sFas, sFasL, MMP-9, TIMP-1, and TGF- β 1), biomarkery funkcji śródbłónka naczyniowego (sE-selectin, sICAM-1, and sVCAM-1) i objętościowo zależny biomarker niewydolności serca (NT-proBNP). Ponadto oceniano w badaniu echokardiograficznym parametry określające strukturę i funkcję lewej komory serca. Oznaczano także wybrane biochemiczne parametry (Hb, kreatynina, CRP, eGFR). Pacjenci z PChN i niedokrwistością (Hb < 10 g/dl) byli leczeni Mircerą podskórną do uzyskania docelowej Hb 11 – 12 g/dl. Średni czas leczenia 227 dni (108 – 428 dni), średnia dawka Mircery 50 μ g/miesiąc (30 – 75 μ g/miesiąc). Kryteria wykluczenia: krwawienia, niedobór żelaza, hemoliza, infekcje, wtórna nadciśnienie, cukrzyca, leczenie immunosupresyjne, choroby nowotworowe.

Krew do oznaczeń wybranych biomarkerów i parametrów biochemicznych była pobierana u pacjentów z PChN dwukrotnie: przed rozpoczęciem leczenia Mircerą i po osiągnięciu docelowej Hb, zaś w grupie kontrolnej jeden raz. Podobnie ocena echokardiograficzna została przeprowadzona u pacjentów z PChN dwukrotnie, przed leczeniem Mircerą i po osiągnięciu docelowej Hb, zaś w grupie kontrolnej jeden raz. Stężenie Hb u pacjentów z PChN było znamienne wyższe po leczeniu Mircerą, co wskazywało na osiągnięcie zakładanego celu terapeutycznego (docelowa Hb) i pozwalało na porównanie oznaczanych biomarkerów stanu zapalnego, czynności śródbłonna naczyniowego, wybranych parametrów biochemicznych oraz parametrów struktury i funkcji lewej komory serca u pacjentów z PChN przed i po leczeniu Mircerą oraz porównanie do grupy kontrolnej. Wykazałem, że stężenie wszystkich badanych biomarkerów było znamienne wyższe u pacjentów z PChN przed leczeniem Mircerą w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazałem też, że u pacjentów z PChN po leczeniu Mircerą stężenia NT-proBNP i MMP-9 były znamienne niższe zaś stężenia TNF-RII i sVCAM-1 były znamienne wyższe w porównaniu do wartości przed leczeniem. Dalsza analiza statystyczna wykazała znamiennej negatywną korelację między Hb a stężeniem TNF-RI i s ICAM-1 u pacjentów z PChN. Stwierdziłem także znamiennej negatywną korelację pomiędzy wzrostem stężenia Hb a stężeniem IL-1 β w grupie PChN. Analiza parametrów oceniających strukturę i funkcję lewej komory serca wykazała, że wszyscy pacjenci z PChN mieli przerost lewej komory serca, większość z nich miała zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory zaś frakcja wyrzutowa lewej komory (EF) była znamienne niższa w porównaniu do grupy kontrolnej. Po leczeniu Mircerą i osiągnięciu docelowej Hb EF była znamienne wyższa u pacjentów z PChN w porównaniu do wartości przed leczeniem, lecz ciągle znamienne niższa niż w grupie kontrolnej. Pozostałe badane parametry struktury lewej komory serca były znamienne wyższe u pacjentów z PChN w porównaniu do grupy kontrolnej. Po leczeniu Mircerą obserwowano poprawę parametrów struktury lewej komory serca u pacjentów z PChN, jednak bez znamienności statystycznej. Dalsza analiza statystyczna wykazała znamiennej negatywną korelację między Hb a LVESd (wymiar końcowo skurczowy lewej komory serca) oraz znamiennej pozytywną korelację między Hb a EF u pacjentów z PChN. Wyniki tych badań wskazują, że badane biomarkery stanu zapalnego i funkcji śródbłonna naczyniowego, są znamienne wyższe u pacjentów z PChN w porównaniu do grupy kontrolnej co może wskazywać na przewlekły stan zapalny i dysfunkcję śródbłonna naczyniowego u tych pacjentów. Jednocześnie badania wykazały zaburzenia struktury i funkcji lewej komory serca u pacjentów z PChN w porównaniu do grupy kontrolnej. Potwierdza to fakt, że u pacjentów z PChN niekorzystne zmiany w układzie

sercowo-naczyniowym mogą być powiązane z przewlekłym stanem zapalnym i dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Wyniki tego badania mogą wskazywać, że najbardziej użyteczne nowe biomarkery stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna naczyniowego oraz powikłań sercowo-naczyniowych to: TNF-RI, MMP-9 i sICAM-1. Przeprowadzone analizy statystyczne mogą wskazywać, że leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta (MPG-EPO) wykazuje działanie p/zapalne (IL-1 β , TNF-RI i MMP-9), poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego (sICAM-1) oraz powoduje korzystne zmiany w strukturze i funkcji lewej komory serca (LVESd, EF i NT-proBNP) u pacjentów z PChN. Należy zauważyć, że leczenie MPG-EPO i osiągnięcie docelowej Hb nie powodowało pogorszenia funkcji wydalniczej nerek i konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u badanych pacjentów. Korzystny wpływ MPG-EPO na badane biomarkery stanu zapalnego, funkcji śródbłonna naczyniowego oraz na parametry struktury i funkcji lewej komory serca może wynikać z wyrównania niedokrwistości, poprawy ukrwienia i utlenowania tkanek i narządów. Nie można jednak wykluczyć bezpośredniego, pozytywnego wpływu MPG-EPO na stan zapalny, czynność śródbłonna naczyniowego oraz strukturę i funkcję lewej komory serca u pacjentów z PChN.

Ad. 4

P. Bartnicki, M. Stępień, J. Rysz: Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta as a novel erythropoiesis stimulating agent with possible nephroprotective and cardiovascular protective effects in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2017, (w druku, akceptacja do publikacji 25.01.2017) [IF 1,802; MNiSW 25]

W tej poglądowej pracy dokonałem, na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa oraz wyników przeprowadzonych badań własnych, analizy zastosowania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (MPG-EPO) w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z PChN nie leczonych nerkozastępczo, ze szczególnym uwzględnieniem możliwego działania nefroprotekcijnego i kardioprotekcijnego. Na wstępie podkreśliłem rolę nie-tradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN jakimi są niedokrwistość, przewlekły stan zapalny, zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego i nasilony stres oksydacyjny. Niekorzystne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym występują już we wczesnych stadiach PChN, więc leczenie tradycyjnych i nie-tradycyjnych czynników ryzyka tych powikłań mogłoby zmniejszyć wysokie ryzyko zgonu sercowo-

naczyniowego i poprawić rokowanie w tej grupie chorych. Jednym z elementów tego leczenia jest leczenie niedokrwistości środkami stymulującymi erytropoezę (ESA), gdyż badania wskazują, że niedokrwistość może nasilać stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny oraz może prowadzić do niekorzystnych zmian w strukturze i funkcji mięśnia lewej komory serca. Doświadczenia 30 lat stosowania ESA w PChN wskazują, że ESA poza korekcją anemii może mieć działanie ochronne na różne narządy, w tym nerki (nefroprotekcja) i układ sercowo-naczyniowy (kardioprotekcja), zwłaszcza gdy będzie użyty we wczesnych stadiach PChN. Zdecydowana większość badań dotycząca zastosowania ESA w PChN dotyczy krótkodziałających ESA (epoetyna alfa i beta), wymagających stosowania 1-3 razy w tygodniu. Lepszym wyborem dla pacjentów z PChN, nie leczonych dializami wydają się być długodziałające ESA, takie jak darbepoetyna a zwłaszcza MPG-EPO. MPG-EPO ze względu na długi czas działania nazywana jest także ciągłym aktywatorem receptora dla erytropoetyny (CERA) i może być stosowana podskórnie co 4 tygodnie. Badania wskazują, że powolna korekcja niedokrwistości bez dużych fluktuacji stężenia Hb i bez przekraczania docelowych wartości Hb może wykazywać długotrwałe działanie ochronne. Te warunki spełnia MPG-EPO stosowana w leczeniu niedokrwistości od 2007 roku. W pracy przedstawiłem liczne badania kliniczne wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo MPG-EPO w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z PChN nie leczonych dializami. Ponieważ działanie MPG-EPO odbywa się poprzez receptor dla erytropoetyny (EPO-R), podobnie jak erytropoetyny krótkodziałającej, w pracy tej przypominałem doniesienia z piśmiennictwa dotyczące działania nefroprotekcijnego i kardioprotekcijnego EPO. W piśmiennictwie wskazują się, że ochronne działanie EPO na różne narządy w tym nerki i układ sercowo-naczyniowy może być związane z hamowaniem przez EPO stresu oksydacyjnego, apoptozy komórkowej, stanu zapalnego i włóknienia narządowego. Badania kliniczne wskazują na poprawę funkcji lewej komory serca oraz śródbłónka naczyniowego u pacjentów z PChN leczonych EPO. Należy jednak pamiętać, że stosowanie dużych dawek krótkodziałających ESA i nadmierna korekcja niedokrwistości może prowadzić do większego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (badania kliniczne CREATE i TREAT). Badania dotyczące możliwych nefroprotekcyjnych i kardioprotekcyjnych właściwości MPG-EPO u pacjentów z PChN są nieliczne, brak też dużych randomizowanych, zaślepionych badań klinicznych na ten temat. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że MPG-EPO może hamować włóknienie kłębuszków nerkowych, a także kardiomiocytów. Jako możliwe mechanizmy hamowania włóknienia narządowego przez MPG-EPO podaje się poprawę ukrwienia tkanek i narządów co powoduje mniejszy stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny ale także przez wpływ na molekularne szlaki

włóknienia tkankowego: aktywacja szlaku przekazywania sygnału pAKT i redukcja ekspresji TGF- β . W badaniach klinicznych wykazano, że ciągła aktywacja receptora dla EPO może mieć pozytywny wpływ na biomarkery ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza dotyczące stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Oczekujemy na wyniki badania PRIMAVERA mającego dać odpowiedź czy MPG-EPO wykazuje działanie nefroprotekcyjne u pacjentów z PChN. W badaniach własnych wykazałem, że leczenie niedokrwistości MPG-EPO u pacjentów z PChN nie leczonych dializami ma działanie zmniejszające stres oksydacyjny, apoptozę komórkową, stan zapalny. Jednocześnie leczenie to poprawia echokardiograficzne parametry struktury i funkcji lewej komory serca. W grupie badanych pacjentów nie obserwowano pogorszenia funkcji nerek wymagającej rozpoczęcia dializ. Badania własne, jak również doniesienia z piśmiennictwa dotyczące modelu zwierzęcego oraz badań klinicznych mogą wskazywać na możliwe działanie nefroprotekcyjne i kardioprotekcyjne MPG-EPO. Niezbędne jest przeprowadzenie randomizowanych badań na dużej grupie pacjentów z PChN by określić właściwości nefroprotekcyjne i kardioprotekcyjne leczenia niedokrwistości przy użyciu MPG-EPO. Ta praca poglądowa jest podsumowaniem moich badań prowadzonych w ramach projektu badawczego dotyczącego możliwego działania nefroprotekcyjnego i kardioprotekcyjnego MPG-EPO.

Na podstawie przeprowadzonych i opublikowanych przeze mnie badań można wyciągnąć następujące wnioski:

- leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta hamuje stres oksydacyjny u pacjentów z PChN poprzez zmniejszenie produkcji wolnych rodników tlenowych (spadek stężenia MDA w erytrocytach i osoczu) i poprawę funkcji systemu antyoksydacyjnego (wzrost aktywności SOD, GSH-Px i CAT).
- leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta zmniejsza gotowość komórek immunologicznych do apoptozy (spadek ekspresji Fas i FasL oraz wzrost ekspresji CD16). Efekt anty-apoptotyczny glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta dotyczy wczesnej, odwracalnej fazy apoptozy (spadek odsetka komórek wiążących aneksynę, brak wpływu na odsetek komórek wiążących jodek propidyny).
- leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta wykazuje działanie p/zapalne (spadek stężenia IL-1 β , TNF-RI i MMP-9), poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego (spadek stężenia sICAM-1) oraz powoduje korzystne zmiany w strukturze i funkcji lewej komory serca (zmniejszenie LVESd, wzrost EF i spadek stężenia NT-proBNP)

- leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta i osiągnięcie docelowej Hb nie powodowało pogorszenia funkcji wydalniczej nerek i konieczności rozpoczęcia leczenia dializami u badanych pacjentów.
- korzystny wpływ leczenia niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta na badane wykładniki stresu oksydacyjnego, apoptozy, biomarkery stanu zapalnego, funkcji śródbłonna naczyniowego oraz na parametry struktury i funkcji lewej komory serca może wynikać z wyrównania niedokrwistości, poprawy ukrwienia i utlenowania tkanek i narządów. Nie można jednak wykluczyć bezpośredniego wpływu glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta na molekularne mechanizmy stresu oksydacyjnego, apoptozy komórkowej, stanu zapalnego, funkcji śródbłonna naczyniowego oraz włóknienie narządowe u pacjentów z PChN.
- wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że leczenie niedokrwistości glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta u pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym może być związane z działaniem nefroprotekcijnym i kardioprotekcijnym. Możliwe mechanizmy tego działania to: hamowanie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego, apoptozy komórkowej oraz poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego a także struktury i funkcji lewej komory serca.

6) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Po rozpoczęciu pracy w II Klinice Chorób Wewnętrznych ze Stacją Dializ Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi moje zainteresowania naukowe dotyczyły głównie zaburzeń odporności u pacjentów ze niewydolnością nerek leczonych zarówno zachowawczo jak też hemodializami. Zajmowałem się głównie zaburzeniami odporności komórkowej a zwłaszcza wczesnego okresu pobudzenia komórek jednojądrzastych (limfocytów), czyli tak zwanej transdukcji sygnału komórkowego koniecznego do pobudzenia limfocytów. Szczególną uwagę zwróciłem na rolę mioinozytolu w zaburzeniach immunologicznych w tej grupie pacjentów. Wynikiem prowadzonych w tym kierunku badań były następujące prace:

- **P. Bartnicki, M. Luciak, Z. Zbróg, H. Tchórzewski:** Myoinositol incorporation into lymphocytes of chronic renal failure patients is impaired. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, 10(5), 637-642. [IF - 1,424; MNiSW – 9]

W pracy badałem wbudowywanie mioinozytolu znakowanego trytem do limfocytów pacjentów z niewydolnością nerek leczonych hemodializami oraz oceniałem wpływ na to wbudowywanie metabolitów kwasu arachidonowego (PGE_2 , LTB_4) i białek G. Uzyskane wyniki wskazują, że wbudowywanie mioinozytolu do limfocytów pacjentów z niewydolnością nerek jest znamienne niższe niż w grupie kontrolnej, co może prowadzić do zaburzeń przekazywania przez błonowy sygnału niezbędnego do pobudzenia limfocytów. Może to być współodpowiedzialne za komórkowe zaburzenia odporności immunologicznej u pacjentów z niewydolnością nerek.

- **P. Bartnicki:** Znaczenie mioinozytolu w fizjologii i patologii nerek. *Przegl. Lek.*, 1995, 52(1), 16-18. [IF – brak, MNiSW – 5]

W surowicy krwi pacjentów z niewydolnością nerek stwierdza się podwyższone wartości mioinozytolu, zwłaszcza u pacjentów leczonych dializami stężenie mioinozytolu jest kilkanaście razy wyższe niż u osób z wydolnymi nerkami. Chociaż przedstawiony przegląd piśmiennictwa nie pozwala na jednoznaczną ocenę znaczenia mioinozytolu w fizjologii i patologii nerek u ludzi, wydaje się, że zaburzenia metabolizmu mioinozytolu i jego znacznie podwyższone stężenie w surowicy krwi u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek mogą być współodpowiedzialne za niektóre powikłania występujące w tym zespole chorobowym, np. polineuropatię i zaburzenia odporności, zaś jego wewnątrzkomórkowy niedobór u chorych z cukrzycą może być współodpowiedzialny za rozwój i progresję nefropatii cukrzycowej.

- **P. Bartnicki, Z. Zbróg, H. Tchórzewski, M. Luciak:** Myoinositol may be a factor in uremic immune deficiency. *Clin. Nephrol.*, 1997, 47(3), 197-201. [IF – 1,437; MNiSW – 9]

W tej pracy wykazałem w badaniach *in vitro*, że mioinozytol w stężeniach obserwowanych w surowicy krwi pacjentów z niewydolnością nerek ($600\mu\text{mol/l}$) upośledza proliferacyjną odpowiedź komórek jednojądrzastych (limfocyty i monocyty) stymulowanych PHA w porównaniu do stężenia mioinozytolu obserwowanego w surowicy krwi pacjentów z wydolnymi nerkami ($30\mu\text{mol/l}$). Jednak wysokie stężenie mioinozytolu ($600\mu\text{mol/l}$) nie hamowało odpowiedzi proliferacyjnej komórek stymulowanych PMA, co sugeruje hamujący wpływ mioinozytolu na wczesne, błonowe etapy pobudzenia komórek jednojądrzastych przez PHA. Jednocześnie wykazałem, że mioinozytol w stężeniu $600\mu\text{mol/l}$ znamienne zmniejsza ekspresję antygenów powierzchniowych CD3, CD4 i HLA-DR na komórkach jednojądrzastych u pacjentów z niewydolnością nerek jak i osób zdrowych. Te wyniki mogą wskazywać, że wysokie stężenia mioinozytolu obserwowane u pacjentów ze schyłkową

niewydolnością nerek mogą być współodpowiedzialne za zaburzenia immunologiczne w tej grupie pacjentów.

- J. Rysz, **P. Bartnicki**, R. Błaszczak, K. Kujawski, A. Ciałkowska-Rysz, R. Olszewski, L. Markuszewski: Przeciwwzapalne działanie mioinozytolu w przewlekłej niewydolności nerek. Pol. Merk. Lekarski, 2006, 20(116), 180-183. [IF – brak; MNiSW – 5]

Badano in vitro uwalnianie prostaglandyny E₂ (PGE₂) i leukotrienu B₄ (LTB₄), przez spoczynkowe i pobudzone fitohemaglutyniną (PHA) komórki jednojądrzaste krwi obwodowej w obecności mioinozytolu w trzech stężeniach (30, 300, 600 µmol/l) u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych hemodializami i u osób zdrowych. Stwierdzono, że uwalnianie PGE₂ i LTB₄ przez pobudzone PHA komórki jednojądrzaste było znamienne mniejsze w obecności mioinozytolu w stężeniu 600 µmol/l w obu badanych grupach, zaś było niezmienione w obecności mioinozytolu w stężeniu 30 µmol/l. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na możliwe przeciwwzapalne działanie mioinozytolu w wysokich stężeniach, obserwowanych u pacjentów z niewydolnością nerek.

- **P. Bartnicki**, E. Majewska, R. Wilk, Z. Baj, J. Rysz: Captopril and losartan modify mitogen - induced proliferative response and expression of some differentiation antigens on peripheral blood mononuclear cells in chronic uremic patients. Arch. Med. Sci., 2009, 3, 401-407. [IF – 1,012; MNiSW – 20]

W badaniach in vitro oceniano stymulowaną PHA i PMA odpowiedź proliferacyjną komórek jednojądrzastych krwi obwodowej oraz ekspresję wybranych antygenów powierzchniowych tych komórek w obecności inhibitora konwertazy angiotensyny – kaptoprilu oraz blokera receptora dla angiotensyny – losartanu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami i w grupie kontrolnej. Wykazano, że kaptopril i losartan, użyte w stężeniach terapeutycznych, hamują stymulowaną miogenami odpowiedź proliferacyjną komórek jednojądrzastych a także zmniejszają liczbę i ekspresję badanych antygenów powierzchniowych tych komórek u pacjentów leczonych hemodializami i w grupie kontrolnej. Wyniki badań wskazują, że kaptopril i losartan mogą hamująco oddziaływać na komórki immunologiczne.

- Z. Baj, Z. Zbróg, A. Szuflet, S. Mańka, **P. Bartnicki**, E. Majewska: Basic inflammatory indices and chosen neutrophil receptors expression in chronic hemodialyzed patients. Centr. Eur. J. Immunol., 2017, (w druku, akceptacja do publikacji 05.10.2016). [IF – 0,309; MNiSW – 15]

W pracy tej badano stężenie wykładników zapalnych (CRP, Mannose-Binding Lectin - MBL, sCD14) oraz ekspresję wybranych receptorów (CD14, TLR4, TLR9) granulocytów izolowanych od pacjentów z PChN w stadium V leczonych powtarzanymi hemodializami i w grupie kontrolnej. Toll-like Receptors (TLRs) odgrywają istotną rolę w aktywacji odpowiedzi zapalnej na patogen. Stwierdzono znamienne podwyższone stężenie CRP i sCD14 oraz znamienne obniżone stężenie MBL i ekspresji CD14 u pacjentów z PChN w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic ekspresji TLR4 i TLR9 między badanymi grupami. Wyniki wskazują, że stan zapalny występujący u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami nie jest związany ze zmianami ekspresji TLR4 i TLR9.

Pracując na etacie naukowo-badawczym w Klinice Nefrologii Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi moje zainteresowania naukowe obejmowały problematykę powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i możliwości terapeutycznych prowadzących do zmniejszenia ryzyka tych powikłań (kardioprotekcja) a także zmniejszających postęp PChN do stadium V (nefroprotekcja), kiedy pacjenci wymagają leczenia dializami i mają największe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Spośród możliwości terapeutycznych zajmowałem się głównie leczeniem niedokrwistości EPO u pacjentów leczonych hemodializami a także pacjentów leczonych zachowawczo oraz wpływem tego leczenia na nefroprotekcję i kardioprotekcję. Wynikiem tych badań są prace wykazane jako osiągnięcie naukowe. Poniżej przedstawiam pozostałe opublikowane prace dotyczące w/w problemów a nie wykazane jako osiągnięcie naukowe.

- **P. Bartnicki**, Robert Stolarek, Jacek Rysz: Coronary artery atherosclerosis in patients with the initial and the early stage of chronic renal failure. Cent. Eur. J. Med., 2009, 4, (1), 32-36. [IF – 0,224; MNiSW – 13]

W tym retrospektywnym badaniu oceniano obecność zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u 437 pacjentów we wczesnych stadiach PChN (stadium II i III) oraz korelacji tych zmian z cukrzycą. Stwierdzono zależność między wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) a wskaźnikiem obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, im niższy eGFR tym wskaźnik obecności zmian miażdżycowych znamienne wyższy. Stwierdzono w tej analizie, że cukrzyca nie była znamienne istotnym czynnikiem zwiększającym wskaźnik obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Wyniki analizy wskazują, że już

we wczesnych stadiach PChN występują zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych co zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów.

- **P. Bartnicki**, M. Kowalczyk, J. Rysz: The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection. Medical Science Monitor, 2013, 19, 599-605 [IF 1,405; MNiSW 20]

W tej poglądowej pracy dokonałem aktualnego przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego działania pleiotropowego erytropoetyny (EPO), czyli ochronnego na różne tkanki i narządy, poza działaniem podstawowym czyli leczeniem niedokrwistości u pacjentów z PChN. Szczególne znaczenie może mieć protekcyjne działanie EPO na układ sercowo-naczyniowy i nerki, co w efekcie może powodować zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, będących główną przyczyną zgonów pacjentów z PChN (kardioprotekcja) a także może spowolnić progresję PChN do stadium schyłkowego, kiedy pacjenci wymagają leczenia nerkozastępczego (nefroprotekcja). Przedstawiłem tutaj bezpośrednie i pośrednie mechanizmy nefroprotektoryjnego działania EPO. Mechanizm bezpośredni związany jest z receptorem dla erytropoetyny (EPO-R), który jest obecny w różnych komórkach narządowych, także w tkance nerkowej. Właściwości nefroprotektoryjne EPO były badane u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI) i PChN. Badania wykazują, że w AKI synteza EPO jest znamienne obniżona lecz liczba EPO-R pozostaje niezmieniona, więc nefroprotekcję można by osiągnąć podażą egzogenną EPO. Badania na modelu zwierzęcym i badania kliniczne mogą wskazywać na nefroprotektoryjne działanie EPO w AKI. Zaobserwowano, że leczenie EPO nie powodowało wzrostu hemoglobiny (Hb) co może sugerować, że działanie nefroprotektoryjne EPO jest niezależne od korekcji niedokrwistości. Aczkolwiek w innych badaniach dotyczących pacjentów z AKI leczonych dużymi dawkami EPO nie obserwowano pozytywnego wpływu leczenia na przebieg AKI. Badania dotyczące pacjentów z PChN mogą wskazywać, że nefroprotektoryjne działanie EPO można osiągnąć stosując EPO we wczesnych stadiach PChN. Pośrednie działanie nefroprotektoryjne może być osiągnięte poprzez poprawę funkcji układu sercowo – naczyniowego, powodujące poprawę ukrwienia nerek. Badania kliniczne wskazują na poprawę funkcji lewej komory serca oraz śródbłonna naczyniowego u pacjentów z PChN leczonych EPO. W piśmiennictwie wskazuje się, że ochronne działanie EPO na różne narządy w tym nerki i układ sercowo-naczyniowy może być związane z hamowaniem przez EPO stresu oksydacyjnego, apoptozy komórkowej, stanu zapalnego i włóknienia narządowego. Większość badań dotyczących nefroprotektoryjnego i kardioprotektoryjnego działania EPO dotyczyła krótkodziałających EPO

(epoetyna alfa i beta). Dane z piśmiennictwa mogą wskazywać, że najlepsze protekcyjne efekty można uzyskać stosując długodziałające EPO. Pozwalają one na powolną korekcję niedokrwistości ze stabilnym poziomem Hb, bez przekraczania docelowych wartości Hb.

- **P. Bartnicki**, M. Kowalczyk, B. Franczyk-Skóra, Z. Baj, J. Rysz: Evaluation of endothelial (dys)function, left ventricular structure and function in patients with chronic kidney disease. *Curr. Vascular Pharmacol.*, 2016, 14(4), 360-7. [IF – 2,374; MNiSW – 25]

W badaniu tym oceniałem czynność śródbłónka naczyniowego poprzez oznaczenie stężenia w osoczu asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) i syntazy tlenku azotu (eNOS) w pacjentów z PChN leczonych zachowawczo, powtarzanymi hemodializami i w grupie kontrolnej. Pacjenci leczeni hemodializami byli podzieleni na dwie grupy w zależności od użytego dializatora. U wszystkich badanych wykonano badanie echokardiograficzne celem oceny struktury i funkcji lewej komory serca. Wykonano także panel badań biochemicznych oceniających funkcję nerek, stan odżywienia, zaburzenia lipidowe, zaburzenia wapniowo-fosforanowe oraz marker niewydolności serca NT-proBNP. Stwierdziłem, że stężenie ADMA w surowicy krwi jest znamienne wyższe u pacjentów z PChN w porównaniu do grupy kontrolnej, najwyższe było u pacjentów leczonych hemodializami przed dializą. Po dializie stężenie ADMA było znamienne niższe w porównaniu do przed dializą ale ciągle znamienne większe niż u pacjentów w stadium IV PChN. Nie stwierdzono znamiennych różnic w obniżeniu stężenia ADMA podczas hemodializy w zależności od rodzaju użytego dializatora. Stężenie eNOS w surowicy krwi było znamienne niższe u pacjentów z PChN w porównaniu do kontroli, najniższe obserwowano u pacjentów z PChN po zabiegu hemodializy. Wyniki badania echokardiograficznego wykazały, że wszystkie parametry określające strukturę lewej komory serca były znamienne wyższe a frakcja wyrzutowa lewej komory serca (EF) była znamienne niższa u pacjentów z PChN w porównaniu do grupy kontrolnej. Dalsza analiza wyników wykazała zależność pomiędzy stężeniem ADMA w surowicy krwi i niektórymi parametrami struktury i funkcji lewej komory serca (LVEF, LVM, LVEDd). Największe zaburzenia w strukturze i funkcji lewej komory serca obserwowano u pacjentów leczonych hemodializami, którzy mieli najwyższe stężenia ADMA w surowicy krwi. Zaobserwowana korelacja między stężeniem ADMA i niekorzystnymi zmianami lewej komory serca może wskazywać na istotne znaczenie zaburzeń śródbłónka naczyniowego w powikłaniach sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN.

- A. Gluba-Brzózka, B. Franczyk, **P. Bartnicki**, M. Rysz-Górczyńska, J. Rysz: Lipoprotein subfractions, uric acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease (ESRD) patients. *Curr. Vascular Pharmacol.*, 2016, Oct 21. [Epub ahead of print] [IF – 2,374; MNiSW – 25]

Celem tego badania było określenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów w stadium V PChN leczonych hemodializami oraz związku tego ryzyka ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi i subfrakcjami lipoprotein LDL i HDL. Badania przeprowadzono u 66 pacjentów leczonych hemodializami i 25 zdrowych ochotników jako grupy kontrolnej. U badanych oznaczano parametry biochemiczne oceniające funkcję wydalniczą nerek, stan odżywienia, zaburzenia lipidowe, zaburzenia wapniowo-fosforanowe, stężenie kwasu moczowego. Oznaczano 10 subfrakcji HDL (duże subfrakcje 1-3, pośrednie subfrakcje 4-7 i małe subfrakcje 8-10) oraz 7 subfrakcji LDL (duża subfrakcja 1, pośrednia subfrakcja 2 i małe subfrakcje 3-7). Obecność powikłań sercowo-naczyniowych uznawano jeżeli zdiagnozowano u pacjentów jeden lub więcej z następujących stanów: miażdżyca, dławica piersiowa, przewlekła choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń mózgowych, udar mózgowy, przejściowe niedokrwienie mózgu, kardiomiopatia i niewydolność serca. Stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy pacjentami dializowanymi i grupą kontrolną w zakresie subfrakcji: HDL 1-5 i 7-10, LDL 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów dializowanych podzielonych na dwie grupy z chorobą sercowo-naczyniową (CVD) oraz bez CVD wykazała, że stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i profil lipidowy były znamienne wyższe w grupie pacjentów bez CVD. Kolejna analiza wykazała, że podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi $> 428 \mu\text{mol/l}$ związane było ze znaminnym obniżeniem występowania CVD o 66%. Zależność między podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi pacjentów leczonych hemodializami i mniejszym występowaniem CVD może wynikać z faktu, że kwas moczowy wywiera działanie antyoksydacyjne i jest wykładnikiem lepszego odżywienia tych pacjentów co może zmniejszać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

- B. Franczyk, A. Gluba-Brzózka, **P. Bartnicki**, J. Rysz: The occurrence of atrial fibrillation in dialysis patients and its association with left atrium volume before and after dialysis. *Int. Urol. Nephrol.*, 2017, Feb 25. doi: 10.1007/s11255-017-1506-1. [Epub ahead of print] [IF – 1,292, MNiSW- 20]

W badaniu oceniano ryzyko wystąpienia migotania przedsionków w powiązaniu z hipotonią śródldializacyjną oraz echokardiograficznymi parametrami prawego, lewego przedsionka i lewej komory serca. U pacjentów wykonywano 24 godzinne monitorowanie czynności serca

obejmujące zabieg hemodializy oraz echokardiografię serca celem określenia parametrów lewego serca (przerost i masa lewej komory, funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory, frakcja wyrzutowa lewej komory, wielkość i objętość lewego przedsionka, objętość prawego przedsionka, szerokość żyły głównej dolnej, fala wczesna E i późna A napływu mitralnego, prędkość wczesnorozkurczowa E' i późnorozkurczowa A' pierścienia mitralnego, E/A, E/E'). Stwierdzono znamienne większą objętość lewego i prawego przedsionka oraz szerokość żyły głównej dolnej u pacjentów przed dializą w porównaniu do po dializie, pacjenci ci mieli znamienne większą częstość występowania migotania przedsionków po dializie. Hemodializa może powodować migotanie przedsionków, tak więc echokardiograficzne pomiary parametrów serca mogą być użyteczne w identyfikowaniu pacjentów z grupy ryzyka i zapobieganiu u nich migotania przedsionków.

Jestem współautorem cyklu 4 publikacji dotyczących analizy jakości opieki do jakości życia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych hemodializami prowadzonych pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego:

- B. Rutkowski, R. Nowaczyk, P. Rutkowski, P. Mierzicki; w imieniu Komitetu Sterującego badania QC vs QL 2010 oraz Zespołu Badaczy: Wyniki badania QC vs QL (jakość opieki vs jakość życia) 2010. Sposób prowadzenia hemodializy i terapii towarzyszącej. Nefrol. Dial. Pol., 2011, 15, 10-15. **[IF – brak, MNiSW – 6]**
- B. Rutkowski, R. Nowaczyk, P. Rutkowski, P. Mierzicki; w imieniu Komitetu Sterującego badania QC vs QL 2010 oraz Zespołu Badaczy: Wyniki badania QC vs QL (jakość opieki vs jakość życia) 2010. Edukacja pacjentów i jakość opieki lekarskiej. Nefrol. Dial. Pol., 2011, 15, 16-23. **[IF – brak; MNiSW – 6]**
- B. Rutkowski, R. Nowaczyk, P. Rutkowski, P. Mierzicki; w imieniu Komitetu Sterującego badania QC vs QL 2010 oraz Zespołu Badaczy: Wyniki badania QC vs QL (jakość opieki vs jakość życia) 2010. Ocena parametrów laboratoryjnych. Nefrol. Dial. Pol., 2011, 15, 24-32. **[IF – brak; MNiSW – 6]**
- B. Rutkowski, R. Nowaczyk, P. Rutkowski, P. Mierzicki; w imieniu komitetu sterującego QC vs QL 2006-2009 oraz Zespołu Badaczy. Wyniki badania QC vs QL (jakość życia vs jakość leczenia) 2006-2009. Sposób prowadzonej hemodializy i terapii towarzyszącej. Przegląd Lekarski, 2011, 68(12), 1170-8. **[IF – brak; MNiSW – 6]**

Ponadto jestem autorem następujących publikacji, posiadających punktację IF i/lub MNiSW, nie wykazanych jako osiągnięcie naukowe i nie wymienionych powyżej:

- J. Rysz, **P. Bartnicki**, R. A. Stolarek: Erythropoietin therapy in chronic renal failure patients prior to hemodialysis. Arch. Med. Sci., 2005, 1, 55-58. [IF – brak; MNiSW – 4]

W pracy dokonano retrospektywnej analizy pacjentów z niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym, którzy byli leczeni erytropoetyną z powodu niedokrwistości. Leczenie erytropoetyną powodowało poprawę stanu ogólnego, lepszą jakość życia i zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono by leczenie przyspieszało progresję niewydolności nerek.

- A. Szarejko-Paradowska, **P. Bartnicki**, Z. Jabłonowski, B. Pietrzak, R. Wilk, E. Serwa-Stępień, J. Rysz: Acute extrarenal kidney damage in the course of infection with fungal strain of *Candida glabrata* in a patient with type 2 diabetes. Clin. Exp. Med. Lett., 2010; 51(3-4): 233-236. [IF – brak; MNiSW – 6]

W pracy przedstawiono przypadek ostrego uszkodzenia nerek u pacjentki z cukrzycą i obciążeniami kardiologicznymi. W badaniach obrazowych stwierdzono wodonercze obustronne. Dalsza diagnostyka nefrologiczno-urologiczna wykazała, że przyczyną ostrego uszkodzenia nerek była obustronna niedrożność moczowodów powodowana przez zakażenie *Candida glabrata*.

- J. Rysz, A. Gluba-Brzóska, B. Franczyk, M. Banach, **P. Bartnicki**: Combination drug versus monotherapy for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. Exp. Opin. Pharmacother., 2016, 17 (15), 2049-56. [IF – 3,543; MNiSW – 30]

Praca pogładowa dotycząca metod terapeutycznych wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek. W pracy tej przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący patofizjologii choroby i możliwości jej leczenia. Uwzględniono monoterapię lekami hamującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron jak również leczenie skojarzone.

- M. Stępień, A. Stępień, R.N. Wlazeł, M. Paradowski, **P. Bartnicki**, M. Koziarska-Rościszewska, M. Rysz-Górczyńska: Which adipokines are associated with chronic inflammation in non-diabetic hypertensive patients with obesity? A pilot study. Transylvanian Rev., 2017, (w druku, akceptacja do publikacji w dniu 25.12.2016). [IF – 0,03, MNiSW – 15]

W pracy tej badano zależność pomiędzy stężeniem we krwi adypokin (leptin i resistin) a wybranymi parametrami zapalnymi u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym ale bez cukrzycy. Badano także wpływ na te parametry leczenia hipolipemizującego (statyny i fibraty).

Wykaz prac nie posiadających punktacji IF i/lub MNiSW:

P. Bartnicki, M. Luciak: Znaczenie zmian cewkowo-śródmiąższowych w nerkach w przebiegu pierwotnych glomerulopatii. Biul. WAM., 1991, 34, 211-216.

J. Rysz, E. Kocur, R. Błaszczak, **P. Bartnicki**, A. Stolarek, M. Piechota: IL-2, IL-6 and IL-8 levels remain unaltered in the course of immunosuppressive therapy after renal transplantation. Cen. Eur. J. Med., 2008, 3, 199-202.

Piotr Bartnicki