

Dr n. med. Radzisław Mierzyński

Adiunkt

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Załącznik nr 2

Do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat w języku polskim

AUTOREFERAT

Spis Treści

| | |
|---|----|
| I. Dane osobowe | 3 |
| II. Wykształcenie | 3 |
| III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu | 3 |
| IV. Praca naukowa – podsumowanie na podstawie bibliometrii..... | 4 |
| V. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust .2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zmianami) | 5 |
| A. Wykaz prac | 5 |
| B. Wprowadzenie i uzasadnienie celu badań..... | 8 |
| C. Cel badań..... | 8 |
| D. Omówienie wyników badań..... | 8 |
| E. Podsumowanie głównego osiągnięcia naukowego..... | 29 |
| VI. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych..... | 30 |
| A. Tematyka pozostałych prac badawczych..... | 31 |
| B. Streszczenia prac ze zjazdów krajowych opublikowane w suplementach czasopism | 45 |

I. DANE OSOBOWE

Imię i Nazwisko: **Radzisław Mierzyński**

Tytuł naukowy: Doktor nauk medycznych

Stanowisko: Adiunkt

Adres służbowy: Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8

Tel. +48 81 724 48 41, + 48 81 724 47 69, Fax + 48 81 724 48 41

II. WYKSZTAŁCENIE

Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.

A. Uzyskanie dyplomu lekarza – 1993 r. Akademia Medyczna w Łodzi

Uzyskanie tytułu specjalisty I stopnia z dziedziny położnictwa i ginekologii – 1997 r.

Uzyskanie z wyróżnieniem tytułu specjalisty II stopnia z dziedziny położnictwa i ginekologii – 2000 r.

B. Uzyskanie tytułu doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii Akademii Medycznej w Lublinie 2002 r.

praca doktorska pt: „**Możliwości wykorzystania L-argininy w leczeniu nadciśnienia w ciąży**”.

Promotor pracy doktorskiej: prof. dr hab. med. Bożena Leszczyńska-Gorzelał

Recenzenci: prof. dr hab. Jan Oleszczuk, prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kamiński

III. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

1. 1993-1994 staż podyplomowy w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie (obecnie Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4)

2. 1995-2007 asystent w Klinice Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego)

4. 2007 i nadal adiunkt w Katedrze i Klinice Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego)

4. 1995-2000 asystent w Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie (obecnie Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4)

5. 2001 i nadal starszy asystent w Klinice Położnictwa i Perinatologii Samodzielnego

Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 – działalność lecznicza, pełnienie dyżurów lekarskich

IV. PRACA NAUKOWA (PODSUMOWANIE na podstawie bibliometrii)

Jestem autorem i współautorem **34 prac** oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków.

Jestem autorem i współautorem **17 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych**, z których 7 zostało opublikowanych w czasopismach z Impact Factor. Ich IF wynosi 15,343, a punktacja wg MNiSzW - 150 pkt.

Jestem autorem i współautorem **15 pełnotekstowych prac poglądowych**, z których 7 zostało opublikowanych w czasopismach z Impact Factor. Ich IF wynosi 11,610, a punktacja wg MNiSzW - 168 pkt.

Jestem współautorem **2 opisów przypadków** (IF 0,545; MNiSzW 21 pkt).

Łącznie IF dla mojego dorobku: prace oryginalne, poglądowe i opisy przypadków wynosi 27,498, punktacja wg MNiSzW – 412,50 pkt.

W moim dorobku znajduje się także **11 rozdziałów w podręcznikach krajowych** oraz **16 publikacji** o innym charakterze (MNiSzW – 35 pkt.)

Jestem także autorem 20 streszczeń: 5 ze zjazdów międzynarodowych i 15 ze zjazdów krajowych. Liczba **publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism** wynosi **2** (MNiSzW - 6 punktów)

Łączna punktacja mojego dorobku: prace oryginalne, poglądowe, opisy przypadków, publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism oraz rozdziały wynosi 27,498 punktów IF oraz 453,50 punktów MNiSzW.

Liczba cytowań wg bazy Scopus (bez autocytowań): 44

h-index wg bazy Scopus: 4

Liczba cytowań wg bazy Web of Science™ Core Collection (bez autocytowań): 36

h-index wg bazy Web of Science™ Core Collection: 3

Pełna analiza bibliometryczna mojego dorobku zawarta jest w Załączniku nr 6.

V. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST.2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R.O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. 2016r., poz. 882 ze zm. w Dz.U. z 2016r. poz. 1311)

Osiągnięcie naukowe zgłaszane do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl 7 publikacji naukowych pod wspólnym tytułem:

„Badania nad rolą adipokin w cukrzycy ciążowej i jej powikłaniach”

Sumaryczny IF dla prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 16,375 (MNiSzW - 165 punktów).

Jestem pierwszym autorem 4 prac cyklu o łącznym **IF 9,35 (MNiSzW - 95 punktów)**.

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia, określające wkład każdego z nich w powstanie publikacji znajdują się **w załączniku nr 7**.

A. WYKAZ PRAC

1. Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Dłuski D, Patro-Małysza J, Kimber-Trojnar Ż, Majsterek M, Leszczyńska-Gorzela B. Nesfatin-1 and vaspin as a potential novel biomarker for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(1), 159. <https://doi.org/10.3390/ijms20010159>.

IF- 3,687 MS, MNiSzW-30 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, wyborze metodyki, prowadzeniu i zbieraniu materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 80%.

Wyniki tej pracy prezentowane były również na sympozjum:

Nesfatin-1 as a potential novel biomarker for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus. [AUT.] RADZISŁAW MIERZYŃSKI, ELŻBIETA PONIEDZIAŁEK-CZAJKOWSKA, ŻANETA KIMBER-TROJNAR, BOŻENA LESZCZYŃSKA-GORZELAK. W: XXXIII Kongres Naukowy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników: Zdrowa kobieta naszym celem i przyszłością. Warszawa, 13-15 września 2018 r. Streszcz s. 135.

2. **Mierzyński R**, Dłuski D, Nowakowski Ł, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Adiponectin and omentin levels as predictive biomarkers of preterm birth in patients with gestational diabetes mellitus. *Biomed Res. Int.* 2018; art. ID 7154216: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/7154216>.

IF-2,583, MNiSzW-25 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: wyborze koncepcji i zaplanowaniu badania, doborze metodyki, zbieraniu materiału do badań, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu opracowaniu wniosków, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

3. Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Szymula D, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Intercellular adhesion molecule and endogenous NOS inhibitor: asymmetric dimethylarginine in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2016; 2016:1342643. DOI: 10.1155/2016/1342643.

IF-2,717, MNiSzW-25 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: współpracy w zaplanowaniu badania i wyborze metodyki, zbieraniu materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, Mój wkład w realizację pracy oceniam na 35 %.

Wyniki tej pracy prezentowane były również na sympozjum:

The markers of endothelium dysfunction in pregnant patient with gestational diabetes mellitus. [AUT.] ELŻBIETA PONIEDZIAŁEK-CZAJKOWSKA, RADZISŁAW MIERZYŃSKI, DARIUSZ SZYMULA, BOŻENA LESZCZYŃSKA-GORZELAK, JAN OLESZCZUK. W: 15th World Congress in Fetal Medicine. Mallorca, 26th to 30th June, 2016. Abstr [b. pag.], [CD-ROM].

4. Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Słodzińska M, Dłuski D, Leszczyńska-Gorzela B. Adipokines and C-peptide in overweight and obese pregnant women. *Ginekol. Pol.* 2018; 89 (8): 443-448. DOI: 10.5603/GP.a2018.0076

IF-0,621, MNiSzW-15 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaplanowaniu badania, zbieraniu materiału do

badan, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu opracowaniu wniosków, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

5. Kimber-Trojnar Ź, Patro-Małysza J, Skórzyńska-Dziduszko K, Oleszczuk J, Trojnar M, **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzelał B. Ghrelin in serum and urine of post-partum women with gestational diabetes mellitus. Int. J. Mol. Sci. 2018; vol. 19 nr 10 [art. nr] 3001, 1-11. <https://doi.org/10.3390/ijms19103001>.

IF-3,687, MNiSzW-30 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: analizie piśmiennictwa, analizie statystycznej, udziale w zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

6. **Mierzyński R**, Dłuski D, Darmochwał-Kolarz D, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelał B, Kimber-Trojnar Ź, Wańkiewicz A, Oleszczuk J. Intra-uterine growth retardation as a risk factor of postnatal metabolic disorders. Curr Pharm Biotechnol. 2016; 17(7): 587-96.

IF-2,459, MNiSzW-25 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu pracy, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, opracowaniu wniosków, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 80%.

7. **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E, Dłuski D, Leszczyńska-Gorzelał B. The role of new adipokines in gestational diabetes mellitus pathogenesis. Ginekol. Pol. 2018; 89 (4): 210-215. DOI: 10.5603/GP.a2018.0038

IF-0,621, MNiSzW-15 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: przygotowaniu koncepcji i zaplanowaniu analizy, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

B. WPROWADZENIE I UZASADNIENIE CELU BADAŃ

Cukrzyca ciążowa (GDM – gestational diabetes mellitus) jest jednym z najczęstszych powikłań występujących w ciąży i najczęściej obserwowanym zaburzeniem metabolicznym u kobiet ciężarnych. Powikłania związane z GDM stanowią jeden z najistotniejszych problemów w medycynie perinatalnej. Nieleczona i późno zdiagnozowana cukrzyca ciążowa zwiększa ryzyko powikłań zarówno u ciężarnej, jak i u noworodka. Dlatego tak ważne jest wczesne wyłonienie grupy pacjentek z dużym ryzykiem wystąpienia GDM. W ostatnich latach wykazano, że adipokiny odgrywają istotną rolę w ciąży fizjologicznej, mając wpływ na maczyno-łożonowe mechanizmy adaptacyjne oraz biorąc udział w licznych procesach metabolicznych występujących w ciąży. Podkreśla się także znaczenie adipokin w ciąży powikłanej cukrzycą, a także w innych powikłaniach ciąży, chociaż ich rola nie została do końca poznana. Wykorzystanie oznaczania adipokin może być istotne we wczesnym rozpoznaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej u ciężarnych i spowodować modyfikację stylu życia i nawyków żywieniowych, które umożliwią prewencję oraz opóźnienie pojawienia się stanów nietolerancji glukozy u kobiet w ciąży. Oznaczenia adipokin mogą mieć także znaczenie w predykcji innych powikłań ciąży, w tym wystąpienia porodu przedwczesnego.

C. CEL BADAŃ

Tematem wiodącym mojej pracy badawczej jest ocena roli adipokin w cukrzycy ciążowej i jej powikłaniach w aspekcie klinicznym, metabolicznym, oraz profilaktycznym.

D. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Według obecnie obowiązującej definicji cukrzyca ciążowa jest to każde zaburzenie tolerancji glukozy, które po raz pierwszy ujawniło się lub zostało rozpoznane w czasie ciąży. Cukrzyca ciążowa rozpoznawana jest u 5-15% ciężarnych, w zależności od badanej populacji, stosowanej metodologii i przyjętych kryteriów rozpoznania.

Wystąpienie cukrzycy ciążowej wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i umieralnością zarówno matek, jak i płodów oraz noworodków. Badania kliniczne wykazały, że nawet u około 70% kobiet chorych na GDM w ciągu 10 lat po porodzie rozwija się cukrzyca typu 2. Rośnie również ryzyko miażdżycy. U noworodków matek z cukrzycą częściej obserwuje się występowanie makrosomii i związanych z tym powikłań w przebiegu porodu, hipoglikemii i żółtaczki noworodków. Dzieci te mają również zwiększone ryzyko

wystąpienia powikłań charakterystycznych dla zespołu metabolicznego: otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego.

W czasie ciąży metabolizm glukozy dostosowuje się do zmieniających się wymagań zarówno organizmu matki, jak i płodu. Stężenie glukozy u pacjentek z prawidłową jej tolerancją obniża się w przebiegu ciąży. Chociaż mechanizm tego procesu jest złożony i nie do końca poznany, to bierze się pod uwagę wzrost objętości osocza, zwiększone wykorzystanie glukozy na skutek wzrostu zużycia przez płód i/lub niedostateczną produkcję glukozy przez wątrobę.

Ciąża jest także stanem charakteryzującym się narastającą w miarę jej rozwoju insulinoopornością, a wrażliwość tkanek na insulinę stopniowo zmniejsza się w jej przebiegu. Insulinooporność obserwowana w przebiegu ciąży jest spowodowana prawdopodobnie kombinacją dwóch czynników: zwiększającą się w przebiegu ciąży ilością tkanki tłuszczowej oraz działaniem hormonów produkowanych przez łożysko, w tym przede wszystkim laktogenu łożyskowego. Ponieważ insulinooporność obniża się dość gwałtownie po porodzie, sugeruje to raczej większą rolę mechanizmów związanych z wydzielaniem hormonów łożyskowych. W przebiegu ciąży obserwuje się również zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych. Na skutek działania tych mechanizmów, u większości pacjentek ciężarnych nie obserwuje się zaburzeń w funkcjonowaniu gospodarki węglowodanowej.

Wystąpienie cukrzycy w przebiegu ciąży związane jest prawdopodobnie ze zmniejszoną wrażliwością tkanek na insulinę i insulinoopornością występująca przed zapłodnieniem, nieprawidłową odpowiedzią tkanek obwodowych na insulinę w przebiegu ciąży oraz zaburzeniami w funkcjonowaniu komórek β wysp trzustkowych. Nieprawidłowa funkcja tych komórek w ciąży może być spowodowana czynnikami autoimmunologicznymi, zaburzeniami uwarunkowanymi genetycznie lub występowaniem na bazie przewlekłej insulinooporności. W patogenezie cukrzycy ciążyowej bierze się także pod uwagę wpływ czynników genetycznych. Wykazano, że mutacja w genie TCF7L2 (*transcription factor-7-like 2*) jest skojarzona ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążyowej.

Tylko część potencjalnych mediatorów biochemicznych przewlekłej insulinooporności została dotychczas zbadana. Prawdopodobne jest, że proces ten jest wieloczynnikowy. Kobiety z cukrzycą ciążyową mają często zwiększoną masę ciała i wykazują tendencję do nadwagi czy otyłości. Nadwaga i otyłość są uznanymi czynnikami rozwoju cukrzycy ciążyowej. Jest ona obserwowana u 24,5% otyłych kobiet i zaledwie u 2,2% nieotyłych. Po porodzie, kobiety z GDM w wywiadzie charakteryzują się także wyższym

stopniem insulinooporności, otyłości typu brzuszego i wyższym wskaźnikiem BMI. Obserwuje się u nich dodatkowo dysfunkcję komórek β trzustki i nasiloną hiperlipidemię.

Bardzo istotną rolę odgrywa poszukiwanie czynników łączących otyłość z insulinoopornością. Duże znaczenie ma prawdopodobnie aktywność prozapalna tkanki tłuszczowej. Udowodniono, że długoterminowa aktywacja ostrej fazy zapalenia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II i chorób sercowo-naczyniowych. Odkrycie w 1994 roku leptyny udowodniło, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym o charakterze endokrynnym i parakrynnym, wytwarzającym aktywne biologicznie substancje nazwane adipokinami. Dowiedziono także, że otyłość odgrywa istotną rolę w patogenezie GDM przez wywoływanie przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego i zaburzeń regulacji adipokin. Adipokiny z powodu swoich funkcji biologicznych mogą stanowić ogniwo łączące otyłość, insulinooporność, miażdżycę i cukrzycę. Wykazano, że ich stężenie koreluje z wartością wskaźnika BMI (body mass index). Stwierdzono, że redukcja masy ciała zmniejsza stężenie adipokin i markerów stanu zapalnego oraz jednocześnie koryguje insulinooporność.

Roli wybranych adipokin w patogenezie cukrzycy ciążowej poświęciłem pracę nr 7 pt. „Adipokines and gestational diabetes mellitus: a review”.

Adipokiny są produkowane nie tylko przez tkankę tłuszczową, ale również w jajniku, wątrobie, mięśniach, jednojądrzastych komórkach krwi i śródbłonku naczyniowym. Natomiast szczególnie istotny jest fakt, że są one również wydzielane przez łożysko, a ich stężenie w surowicy krwi zmienia się w przebiegu ciąży. Adipokiny stanowią niejednorodną grupę substancji biorących udział w wielu procesach metabolicznych, w tym insulinooporności, wrażliwości tkanek na insulinę, wydzielaniu insuliny, kontroli łaknienia, magazynowaniu energii, regulacji adipogenezy i procesach zapalnych. W ostatnich latach wykazano, że adipokiny odgrywają także istotną rolę w patogenezie cukrzycy ciążowej, chociaż mechanizmy ich działania nie są do końca poznane. Istnieją dwa mechanizmy: pośredni i bezpośredni, poprzez który adipokiny oddziałują na zaburzenia gospodarki węglowodanowej i w konsekwencji, wystąpienie cukrzycy ciążowej. Bezpośredni efekt obejmuje wpływ na wydzielanie insuliny i insulinowrażliwość, zarówno w obrębie tkanki tłuszczowej jak i narządów i układów: wątroby, mózgu, mięśni oraz innych tkanek. Mechanizm pośredni jest zależny głównie od roli adipokin w procesach zapalnych, akumulacji tkanki tłuszczowej i zaburzeń w jej dystrybucji, co w konsekwencji wpływa na metabolizm glukozy. Wykazano, że mają one także bezpośredni wpływ na funkcję łożyska i mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju płodu i procesach adaptacji maczyny-płodowej.

Podjmuje się również próby wykorzystania oceny stężenia adipokin w predykcji wystąpienia i wczesnego rozpoznania GDM, jednak badania te nie przyniosły dotąd jednoznacznych wniosków co do znaczenia i możliwości ich zastosowania. Do chwili obecnej opisano wiele adipokin, m.in.: leptynę, adiponektynę, omentynę, grelinę, rezystynę, nesfatynę, lipokalinę, wisfatynę, chemerynę, apelinę, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α tumor necrosis factor – α), białko wiążące kwasy tłuszczowe adipocytów (adipocyte fatty acid-binding protein AFABP), białko wiążące retinol 4 (RBP4), progranulinę, czynnik wzrostu fibroblastów (FF21), interleukinę 6 (IL-6), inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1), angiotensynogen, białko przenoszące estry cholesterolu (CETP - cholesterol ester transfer protein), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – vascular endothelial growth factor), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β – transforming growth factor β), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1 insulin-like growth factor 1), enzymy biorące udział w biosyntezie hormonów sterydowych i wiele innych. Wśród adipokin, które mogą mieć wpływ na patogenezę cukrzycy ciężowej, najczęściej bierze się pod uwagę adiponektynę, leptynę, TNF- α , nesfatynę, waspinę, rezystynę, omentynę, grelinę, lipokalinę, apelinę i chemerynę.

Adiponektyna jest hormonem polipeptydowym składającym się z 244 aminokwasów, produkowanym głównie w tkance tłuszczowej ale również przez łożysko. Adiponektyna przeciwdziała rozwojowi cukrzycy: zwiększa insulinowrażliwość tkanek obwodowych, hamuje glukoneogenezę w hepatocytach, zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych, produkcję mleczanów i zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych. Ma także działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe.

Niskie poziomy adiponektyny w osoczu są znacząco związane z cukrzycą typu II, insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym. Jej stężenia w osoczu i ekspresja mRNA są ujemnie skorelowane z masą tkanki tłuszczowej, stężeniem glukozy na czczo, stężeniem insuliny i insulinoopornością, co sugeruje że przyrost tkanki tłuszczowej jest związany z daniem sygnału do obniżania produkcji adiponektyny nawet w przypadku braku otyłości. W badaniach na zwierzętach wykazano, że dożylnie podanie adiponektyny zmniejsza insulinooporność i zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę.

Wpływ adiponektyny na procesy zachodzące w czasie ciąży jest stale badany, a wyniki prowadzonych prac nie są jednoznaczne. W przebiegu ciąży wydzielanie jej stopniowo maleje. Spadek ten związany jest z 60% redukcją poziomów mRNA adiponektyny w białej tkance tłuszczowej. Adiponektyna jest wykrywana w krążeniu płodowym od 24 tygodnia ciąży i poziomy te mają tendencję do wzrastania wraz z rozwojem ciąży.

Wytwarzanie adiponektyny w łożysku jest regulowane przez różne cytokiny, w tym TNF- α , interferon- γ , interleukinę-6 i leptynę. Jej stężenie w osoczu krwi pępowinowej jest wyższe niż jej stężenie w osoczu matki. Obniżone stężenie adiponektyny we krwi ciężarnej i zmniejszona wrażliwość na insulinę może ułatwiać transport glukozy do płodu i powodować wystąpienie makrosomii.

Wpływ adiponektyny na powstawanie cukrzycy ciążowej i możliwości jej wykorzystania jako markera wystąpienia GDM były przedmiotem wielu badań, ale wyniki nie są jednoznaczne. Opublikowano badania, które nie wskazują na różnice w stężeniu adiponektyny w surowicy krwi u ciężarnych z GDM w porównaniu do ciąży fizjologicznej. Również dane dotyczące wydzielania adiponektyny przez łożysko i ekspresji jej mRNA w tkance tłuszczowej nie różniły się w obu grupach pacjentek. W innych badaniach wykazano, że krążące poziomy adiponektyny są zmniejszone u pacjentek z GDM w porównaniu z ciężarnymi bez GDM, niezależnie od BMI przedciążowego, natomiast jej stężenia u kobiet z GDM po porodzie są obniżone. TNF- α i inne prozapalne mediatory hamują transkrypcję adiponektyny w adipocytach, co może tłumaczyć jej niższe poziomy u pacjentek z GDM.

Sugeruje się, że niski poziom adiponektyny w pierwszym i na początku drugiego trymestru ciąży może być niezależnym czynnikiem prognostycznym GDM. Wykazano również korelację pomiędzy zmniejszonym stężeniem adiponektyny a zaburzeniami w funkcji komórek β wysp trzustkowych, co również sugeruje jej wykorzystanie jako markera rozwoju GDM.

Leptyna jest hormonem produkowanym głównie w białej tkance tłuszczowej, żołądku, mózgu, mięśniach szkieletowych, a także w łożysku. Jest hormonem silnie hamującym łaknienie poprzez oddziaływanie na neurony w jądrze łukowatym wzgórza. Leptyna hamuje również wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych. Hiperleptynemia nasila odpowiedź zapalną, aktywację makrofagów, agregację płytek, akumulację cholesterolu w makrofagach w stanach hiperglikemii, co może prowadzić do powstania blaszek miażdżycowych i insulinooporności. W badaniach klinicznych wykazano bezpośrednią korelację stężenia leptyny z masą tkanki tłuszczowej i wykazano, że jest ono 2-3-krotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn z podobnym BMI. U osób otyłych z insulinoopornością lub cukrzycą typu 2 stwierdzono podwyższone stężenie leptyny w surowicy krwi.

Badania dotyczące wydzielania leptyny w cukrzycy ciążowej i jej stężeń we krwi kobiet z GDM są niejednoznaczne. W badaniach prospektywnych wykazano, że zwiększone

poziomy leptyny w I trymestrze ciąży wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążowej, jednak w innych badaniach nie potwierdzono tej korelacji. Wykazano zwiększoną ekspresję receptora dla leptyny w łożyskach pacjentek z GDM. Również zwiększoną ekspresję receptora leptynowego wykazano w trzewnej tkance tłuszczowej, natomiast nie wykazano jej w tłuszczowej tkance podskórnej. W badaniach na modelu zwierzęcym cukrzycy ciążowej podawanie leptyny wiązało się z poprawą tolerancji glukozy. Jednak nie wykazano wpływu na częstość występowania makrosomii oraz na stężenia leptyny w łożysku i u płodu. Może to sugerować, że leptyna wydzielana w łożysku może niezależnie wpływać na procesy wzrastania płodu, niezależnie od jej stężenia we krwi matki, co może negatywnie wpływać na możliwość wykorzystania oznaczeń leptyny w praktyce klinicznej.

Tkanka tłuszczowa płodu jest ważnym źródłem leptyny i jej stężenie koreluje z masą urodzeniową noworodka. Stwierdzono fizjologiczny spadek stężenia leptyny po porodzie u noworodków z normalną masą urodzeniową; u dzieci urodzonych jako hipotroficzne – z rozpoznaniem wewnątrzmacicznie ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego (IUGR – intrauterine growth restriction) obserwowane jest stałe lub nawet wyższe stężenie leptyny, które może być efektem nabytej przedporodowo leptynooporności, co w konsekwencji prowadzi do wystąpienia zespołu metabolicznego i jego konsekwencji w późniejszym życiu.

TNF- α jest adipokina prozapalną, która produkowana jest głównie przez monocyty i makrofagi, oraz w znacznie mniejszych ilościach przez adipocyty, keratynocyty, fibroblasty, neutrofile, mastocyty oraz limfocyty. Poza rolę w procesach zapalnych (między innymi pobudzaniem wątroby do produkcji białek ostrej fazy) i chorobach autoimmunologicznych, TNF- α zmniejsza wrażliwość na insulinę oraz hamuje wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych. Nie wykazano różnic w ekspresji łożyskowego TNF- α u pacjentek z GDM w porównaniu do pacjentek z ciążą fizjologiczną. Również synteza mRNA TNF- α w tkance tłuszczowej, zarówno trzewnej, jak i podskórnej, nie różni się w obu grupach pacjentek. U pacjentek z cukrzycą ciążową obserwuje się podwyższone poziomy TNF- α , szczególnie w II i III trymestrze ciąży. Jego stężenia w surowicy krwi pacjentek z GDM są dodatkowo skorelowane z przedciążowym BMI. Podjęto próby oznaczania stężenia TNF- α w I trymestrze ciąży jako markera wystąpienia GDM, jednak wyniki tych badań nie wykazały skuteczności takiego postępowania.

Nesfatyna jest adipokina wydzielaną głównie przez trzustkę, dwunastnicę, żołądek, tkankę tłuszczową, a także przez komórki nerwowe. Wpływa na metabolizm wodorowęglanów poprzez hamowanie wydzielania glukagonu i wywiera także zależny od glukozy efekt insulinotropowy. Stężenia nesfatyny rosną po spożyciu pokarmu. Ma wpływ na

uczucie głodu i sytości, a jej ekspresję wykazano regionach podwzgórza odgrywających główną rolę w regulacji przyjmowania pokarmów. Nesfatyna obniża stężenie glukozy w surowicy krwi, jednak dokładne mechanizmy jej działania nie są do końca poznane. Ma także wpływ na rozwój cukrzycy typu II poprzez stymulowanie powstawania wolnych kwasów tłuszczowych. Jej obniżone stężenia zaobserwowano u pacjentek zespołem PCOS. Sugeruje to, że wydzielanie nesfatyny może być hamowane przez hiperglikemię, hiperinsulinemię i insulinooporność.

Nesfatyna odgrywa również rolę w mechanizmach patogenetycznych prowadzących do powstania cukrzycy ciążowej. Dane dotyczące stężeń nesfatyny u ciężarnych z cukrzycą nie są jednoznaczne. W większość badań wykazano jej obniżone poziomy u ciężarnych z GDM. Obniżenie stężenia nesfatyny i zmniejszenie jej efektu insulinotropowego może wpływać na zaburzenia w wydzielaniu insuliny. Dożylnie podawanie nesfatyny u zwierząt doświadczalnych powoduje obniżenie poziomów glikemii poprzez nasilenie działania insuliny. U ciężarnych z cukrzycą obserwuje się ujemną korelację pomiędzy stężeniem nesfatyny a masą ciała, wskaźnikiem BMI, stężeniem glukozy, a także wskaźnikiem HOMA-IR i dodatnią korelację ze stężeniami insuliny.

Waspina jest syntetyzowana w tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej, natomiast jej ekspresję wykazano również w żołądku, wątrobie, trzustce, podwzgórzu i śliniankach. Ekspresja waspiny rośnie ze wzrostem wartości BMI i koreluje ze stężeniem glukozy w drugiej godzinie testu obciążenia glukozą. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie rekombinowanej waspiny poprawia tolerancję glukozy i zwiększa insulinowrażliwość, co sugeruje, że wzrost ekspresji waspiny może być mechanizmem kompensacyjnym, występującym jako reakcja na nasilanie się otyłości i insulinooporności. Waspina wpływa na metabolizm glukozy i lipidów, dodatkowo zwiększając wrażliwość na insulinę. Ma także działanie przeciwzapalne i antyaterogenne.

Rola waspiny w ciąży fizjologicznej nie jest dobrze poznana. Wykazano ekspresję waspiny w I trymestrze ciąży w obrębie syncytio- i cytotrofoblastu, natomiast w III trymestrze tylko w syncytiotrofoblastie. Stężenia waspiny w surowicy krwi kobiet ciężarnych są zależne od wieku ciążowego i rosną one wraz z rozwojem ciąży, osiągając maksimum pod koniec ciąży. Ponieważ bezpośrednio po urodzeniu łożyska poziom waspiny spada, może to sugerować także wpływ łożyska na jej produkcję. Dane dotyczące wpływu waspiny na powstawanie cukrzycy ciążowej i jej stężeń u pacjentek z GDM są niejednoznaczne.

Rezystyna jest produkowana głównie przez adipocyty, monocyty i makrofagi. Rezystyna indukuje wystąpienie procesów zapalnych, zakrzepicy, angiogenezy i zaburzeń

czynności mięśni gładkich. Jej stężenia są dodatnio skorelowane z markerami otyłości, insulinooporności i zapalenia. Najważniejszą funkcją rezystyny jest stabilizacja poziomu glikemii w warunkach głodu. Proces ten jest regulowany przez zwiększenie insulinooporności. Rezystyna indukuje również produkcję innych adipokin: IL-6, TNF- α , IL-12, nasilając w ten sposób uogólniony proces zapalny towarzyszący otyłości.

Rezystyna jest produkowana także w łożysku, a łożyskowa ekspresja genu rezystyny i jej stężenie we krwi ciężarnych w trzecim tryestrze ciąży jest istotnie wyższe niż w I tryestrze. Jej stężenia u ciężarnych są istotnie wyższe niż u nieciężarnych pacjentek. W zaawansowanej ciąży stężenia rezystyny korelują z parametrami insulinooporności. Dane dotyczące roli rezystyny w cukrzycy ciąży są niejednoznaczne. Opublikowano prace, w których jej stężenia u pacjentek z GDM nie różniły się od stężeń w ciąży fizjologicznej, ale część publikacji wskazuje, że synteza rezystyny u pacjentek z GDM jest zaburzona. Sugeruje się, że wyższe stężenia rezystyny u pacjentek z GDM mogą być skorelowane z obniżoną wrażliwością tkanek na insulinę lub mogą wpływać na występującą w czasie ciąży insulinooporność. Wykazano, że stężenia rezystyny w I tryestrze ciąży nie są niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia cukrzycy ciąży.

Omentyna jest adipokiną produkowaną głównie w trzewnej tkance tłuszczowej. Ekspresję omentyny o niższym nasileniu stwierdzono również w innych tkankach, takich jak mięsień sercowy, komórki jelita cienkiego i grubego oraz komórki tarczycy. Jej stężenie jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i znacząco obniża się w otyłości: wykazano obniżoną ekspresję omentyny w tkance tłuszczowej i zmniejszone jej stężenie w surowicy otyłych osób.

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że omentyna zwiększa stymulowany przez insulinę przezłonowy transport glukozy w izolowanych ludzkich adipocytach. Zwiększa również insulinowrażliwość i stymuluje insulinozależny wychwyt glukozy w mięśniach i wątrobie. Jest adipokiną o korzystnym działaniu chroniącym przed rozwojem zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Omentyna indukuje zależną od tlenu azotu relaksację naczyń krwionośnych. Sugeruje to, że bierze ona również udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi poprzez bezpośredni wpływ na kurczliwość naczyń krwionośnych.

Wpływ omentyny na przebieg ciąży fizjologicznej i powikłanej cukrzycą ciążową nie jest zbyt dobrze poznany. Dane dotyczące stężeń omentyny w ciąży powikłanej cukrzycą i różnic w porównaniu do ciąży fizjologicznej są niejednoznaczne: zaobserwowano obniżone stężenie omentyny u pacjentek z GDM jak i brak różnic w badanych grupach. Nie opublikowano również żadnych wyników badań prospektywnych dotyczących możliwości wykorzystania oznaczania omentyny w predykcji cukrzycy ciąży.

Grelina, nazywana „hormonem głodu”, jest polipeptydem wydzielanym głównie w komórkach dna żołądka, a w mniejszych ilościach w innych narządach: podwzgórzu, sercu, trzustce, płucach, nerkach, nadnerczach a także w łożysku. Odgrywa istotną rolę w regulacji zachowań związanych z jedzeniem poprzez modyfikację łaknienia i regulację masy ciała. Grelina reguluje poziomy glukozy poprzez modyfikację wydzielania insuliny i wpływa zarówno na procesy glukoneogenezy jak i glikogenolizy. Podkreśla się rolę greliny w takich powikłaniach, jak insulinooporność, otyłość i cukrzyca. Odgrywa także rolę w procesach zapalnych, apoptozie, funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego i odpowiedzi immunologicznej.

Grelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii cukrzycy ciążowej. U pacjentek z GDM występuje prawdopodobnie ujemny regulacyjny mechanizm zwrotny pomiędzy rezystyną, TNF α i greliną, co może mieć znaczenie w patogenezie cukrzycy ciążowej. Stężenia greliny u pacjentek z GDM, jak i w ciąży fizjologicznej są istotnie wyższe w trakcie ciąży niż po porodzie. Wykazano także, że podwyższone stężenia greliny na czczo w II trymestrze ciąży mogą być skojarzone z przyrostem masy ciała w ciąży. Opublikowano także prace, gdzie stwierdzono niższe stężenia greliny u pacjentek z GDM i poziomem hemoglobiny glikowanej < 6,5 %. Sugeruje to, że grelina jest zaangażowana w procesach adaptacyjnych do zaburzeń w bilansie kalorycznym u pacjentek z cukrzycą i może odgrywać podobną rolę w zależnych od ciąży powikłaniach, gdzie zwiększone stężenie greliny może być istotne w prawidłowym rozwoju płodu.

We krwi pępowinowej u pacjentek z GDM stężenie greliny jest obniżone. Jest ono także ujemnie skorelowane z masą urodzeniową noworodka. Sugeruje się, że poporodowe stężenia greliny oraz peptydu C mogą być potencjalnymi markerami w predykcji wystąpienia cukrzycy typu II u pacjentek z cukrzycą ciążową w wywiadzie.

Chemeryna jest produkowana głównie w tkance tłuszczowej i odgrywa ważną rolę w różnicowaniu adipocytów. Uważa się, że ma istotne znaczenie w procesach zapalnych i powikłaniach metabolicznych związanych z otyłością. Jest w znaczący sposób skojarzona z wykładnikami zespołu metabolicznego: BMI, ciśnieniem tętniczym, poziomem trójglicerydów. Sugeruje się, że podwyższone stężenie chemeryny obserwowane u pacjentów otyłych może odgrywać istotną rolę w patogenezie cukrzycy typu II.

Rola chemeryny w patogenezie cukrzycy ciążowej nie została dokładnie określona. Chemeryna może wpływać na wystąpienie cukrzycy ciążowej poprzez wywołanie insulinooporności związanej z subklinicznym zapaleniem, a jej zwiększone stężenia w ciąży

fizjologicznej odgrywają ochronną rolę w przeciwdziałaniu indukowanej przez ciążę insulinooporności. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że jej podanie obniża stężenia insuliny i zmniejsza podstawowy poziom glukozy. Podwyższone stężenia chemeryny występują u ciężarnych z GDM, zarówno otyłych, jak i z prawidłowym BMI. Najwyższe stężenia chemeryny stwierdza się w III trymestrze ciąży, co może być związane z wyższym stężeniem mediatorów zapalnych, takich jak TNF- α , rezystyna czy interleukina-6. O roli chemeryny w patogenezie cukrzycy ciążowej może świadczyć również fakt, że stwierdzono jej wyższe stężenie w naczyniach pępowinowych u płodów matek z GDM, szczególnie u pacjentek otyłych, w porównaniu do pacjentek z ciążą niepowikłaną.

Lipokalina została po raz pierwszy opisana w granulocytach, a jej ekspresję stwierdzono także w tkance tłuszczowej, wątrobie i nerkach. Podwyższone stężenia lipokaliny stwierdzono w zaburzeniach metabolicznych: cukrzycy typu II, nadciśnieniu tętniczym i zespole policystycznych jajników. Może odgrywać istotną rolę w patogenezie zapalenia, prowadząc do insulinooporności występującej na skutek zwiększonego stężenia glukozy i insuliny. W badaniach klinicznych wykazano ścisłą korelację lipokaliny z markerami insulinooporności i stanu zapalnego. Lipokalina hamuje wywierany przez TNF- α wpływ na przyswajanie glukozy i odwraca powodowane przez TNF- α zahamowanie wydzielania leptyny i adiponektyny przez komórki tłuszczowe. Może być także potencjalnym mediatorem łączącym przewlekły stan zapalny z otyłością. Nasiloną ekspresję lipokaliny wykazano w ciężarnej macicy. Wykazano także jej ekspresję w trofoblaście i nasilenie tej ekspresji w przypadku wystąpienia objawów infekcji wewnątrzmacicznej. Brak jest badań klinicznych opisujących rolę lipokaliny w patogenezie cukrzycy ciążowej. Natomiast zaobserwowano jej 2-3 krotnie wyższe wartości w surowicy krwi ciężarnych w I trymestrze ciąży, u których rozwinęła się później cukrzyca ciążowa. Jednak konieczne są dalsze badania, aby precyzyjnie określić, czy lipokalina jest adipokina prozapalną, czy też ma ona działanie hamujące reakcje zapalne, aby można było dokładnie ocenić jej potencjalną rolę w patogenezie cukrzycy ciążowej.

Apelina jest adipokina, której działanie dotyczy funkcjonowania wielu układów biologicznych. Obecność zarówno mRNA apeliny, jak i mRNA jej receptora potwierdzono w większości tkanek ustroju: w śródbłonku naczyń, ośrodkowym przewodzie nerwowym, przewodzie pokarmowym i komórkach obwodowych krwi. W ośrodkowym układzie nerwowym bierze udział w metabolizmie węglowodanów. Apelina wywiera także duży wpływ na działanie układu wewnątrzwydzielniczego, a głównie na gospodarkę

węglowodanową, a szczególnie podkreśla się jej rolę w patogenezie otyłości. Dowiedziono, że odpowiedzialna jest ona między innymi za kontrolę metabolizmu, apetytu, ośrodka łaknienia i rozrostu tkanki tłuszczowej. Wykazano, że apelina ma działanie insulinopodobne — obniża stężenie glukozy w surowicy przez zwiększenie jej wchłaniania i zużycia przez komórki mięśni i tkanki tłuszczowej. W badaniach na zwierzętach wykazano, że apelina hamuje stymulowane przez podawanie glukozy wydzielanie insuliny. Stwierdzono jej zwiększone stężenia u otyłych pacjentów i pacjentów z cukrzycą typu II. Sugeruje się potencjalny wpływ apeliny na występowanie przewlekłego stanu zapalnego w obrębie tkanki tłuszczowej i następujący rozwój insulinooporności.

Ekspresję apeliny i jej receptora wykazano także łożysku, co sugeruje, że może ona być adipokiną odgrywającą istotną rolę także w ciąży. Badania nad rolą apeliny w cukrzycy ciąży nie są jednoznaczne. Stwierdzono zarówno podwyższone, jak niezmienną jej stężenia u pacjentek z GDM w porównaniu z grupą kontrolną. Brak jest badań oceniających możliwość wykorzystania apeliny jako potencjalnego markera rozwoju cukrzycy ciąży.

Moje zainteresowania cukrzycą ciążową skierowały mnie w kierunku poszukiwania możliwości predykcji jej wystąpienia. Ponieważ badania przesiewowe w kierunku wystąpienia cukrzycy ciąży są wykonywane w 24-28 tyg. ciąży podnosi się fakt, że tak późne rozpoznanie cukrzycy ciąży nie pozwala na odpowiednio wczesne wdrożenie farmakoterapii, diety, czy modyfikacji stylu życia. Wczesne rozpoznanie cukrzycy pozwoliłoby na zmniejszenie zachorowalności i umieralności, zarówno matczynej jak i płodowej. Dlatego podejmowane są próby wykorzystania innych markerów rozpoznania cukrzycy. Istnieją publikacje dotyczące wykorzystania wskaźnika HOMA-IR, hemoglobiny glikowanej, SHBG (sex hormone-binding globulin) czy frakcji cholesterolu, jednak żaden z nich nie znalazł zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

W moich badaniach podjąłem temat możliwości wykorzystania oznaczania adipokin: nesfatyny i waspiny jako potencjalnych markerów wczesnego wykrycia cukrzycy ciąży. Wyniki badań przedstawiłem w pracy nr 1 pt. “Nesfatin-1 and vaspin as a potential novel biomarker for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus”.

Dane dotyczące stężeń nesfatyny i waspiny oraz ich roli w ciąży powikłanej cukrzycą są niejednoznaczne. Celem badania była analiza stężeń nesfatyny-1 i waspiny u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciążową i ciążą fizjologiczną, korelacji między nimi oraz korelacji z parametrami kliniczno-demograficznymi, a także ocena możliwości zastosowania ich

oznaczeń w predykcji cukrzycy ciążowej. W piśmiennictwie naukowym nie znalazłem żadnej pracy, w której analizowano by stężenia niefatyny-1 i waspiny oraz ich korelacje w tej samej grupie badanych pacjentek.

Badaniami objęto 153 ciężarne z GDM oraz 84 z ciążą fizjologiczną. Kryteriami włączenia do badań było: wiek ciążowy pomiędzy 24 a 28 tyg. ciąży, pierwsza wizyta w ciąży przed ukończeniem 10 tygodnia, ciąża pojedyncza i cukrzyca ciążowa rozpoznana po raz pierwszy w bieżącej ciąży przed ukończeniem 28 tygodnia ciąży. U wszystkich pacjentek oznaczono stężenia niefatyny-1 i waspiny w surowicy krwi oraz oceniono korelację pomiędzy niefatyną-1 i waspiną oraz korelacje pomiędzy adipokinami a BMI przed ciążą i w momencie pobrania próbek, wiekiem ciążowym w chwili pobrania próbek, wiekiem ciężarnej, szacowaną masą płodu w badaniu USG oraz wartościami glikemii w 0, 1 i 2 godzinie doustnego testu obciążenia glukozą. Grupy badana i kontrolna różniły się pomiędzy sobą tylko wartością BMI przed zajściem w ciążę: $23.71 \pm 2.64 \text{ kg/m}^2$ w grupie GDM i $22.81 \pm 2.05 \text{ kg/m}^2$ w grupie kontrolnej. Stężenia niefatyny-1 i waspiny były znacząco niższe w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowałem także ujemną korelację pomiędzy stężeniami niefatyny-1 i waspiny. Niefatyna-1 była dodatnio skorelowana z BMI, zarówno przed zajściem w ciążę jak i w momencie pobrania próbki, a także ze stężeniami glikemii w 0, 1 i 2 godzinie OGTT w grupie badanej i grupie kontrolnej. Waspina była ujemnie skorelowana z BMI przedciążowym i BMI w momencie pobrania próbki, a także ze stężeniami glikemii w 0, 1 i 2 godzinie OGTT oraz wiekiem pacjentek w grupie z cukrzycą ciążową.

W jednowymiarowym modelu regresji liniowej wykazałem, że wzrost stężenia niefatyny-1 i waspiny o 1 ng/ml zmniejsza częstość występowania GDM o odpowiednio 9,85% i 47,66%. W wielowymiarowym modelu regresji liniowej wykazałem, że skorygowany współczynnik r^2 był wyższy dla waspiny niż dla niefatyny-1 przy braniu pod uwagę wpływu niezależnych zmiennych: BMI przed zajściem w ciążę i w momencie oznaczenia, wieku pacjentki, wieku ciążowego w chwili badania i masy płodu. Należy jednak zwrócić uwagę, że celem badań nie było wyznaczenie wartości predykcyjnych dla stężeń niefatyny-1 i waspiny w 24-28 tyg. ciąży, kiedy wykonywany jest test OGTT, wykazujący się wysoką czułością. Analiza regresji miała na celu wykazanie potencjalnych możliwości oznaczania adipokin i wyznaczania ich wartości referencyjnych w dalszych badaniach przeprowadzanych w pierwszym tryestrze ciąży.

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunąłem następujące wnioski: 1. Pacjentki z cukrzycą ciążową mają obniżone stężenia nesfatyny-1 i waspiny w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej, co może być wynikiem zaburzonej syntezy lub uwalniania tych adipokin. 2. Stężenia nesfatyny-1 są silnie ujemnie skorelowane ze stężeniami waspiny. 3. Wyższe stężenia nesfatyny-1 i waspiny u pacjentek z ciążą niepowikłaną mogą potwierdzać ich rolę w zapobieganiu wystąpienia GDM. 4. Wyniki te potwierdzają hipotezę o istotnej roli nesfatyny-1 i waspiny w patogenezie cukrzycy ciążowej. 4. Moje badania dają podstawę do dalszych badań nad możliwością oznaczania tych adipokin w pierwszym trymestrze ciąży, przed okresem, w którym wykonywany jest rutynowo test tolerancji glukozy. Postępowanie takie może umożliwić wczesne rozpoznanie cukrzycy ciążowej i zmniejszy ryzyko wystąpienia powikłań zarówno u matki, jak i u płodu.

W patogenezie i predykcji cukrzycy ciążowej podkreśla się rolę innej adipokiny - greliny. Sugeruje się także, że poporodowe poziomy greliny są istotnym czynnikiem rozwoju cukrzycy typu II u kobiet z uprzednio przebytą GDM, a grelina może być potencjalnym markerem w predykcji wystąpienia cukrzycy typu II u pacjentek z GDM w wywiadzie.

W pracy nr 5 pt. "Ghrelin in serum and urine of post-partum women with gestational diabetes mellitus" wraz z zespołem analizowaliśmy stężenia greliny w moczu i osoczu u pacjentek we wczesnym okresie poporodowym oraz ocenialiśmy ich korelacje z parametrami biochemicznymi i biofizycznymi z zastosowaniem metody bioimpedancji elektrycznej.

Według naszej wiedzy jest to pierwsze badanie analizujące stężenie greliny w moczu u pacjentek z cukrzycą ciążową. Wykorzystanie tego materiału biologicznego jest łatwiejsze i mniej obciążające dla pacjentek (brak konieczności pobierania krwi), a wprowadzenie tej metody do oceny adipokin stanowiłoby istotny krok w badaniach nad ich rolą w występowaniu powikłań zarówno u ciężarnych, jak i u innych pacjentów.

Badania przeprowadzono na grupie 28 pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciążową i 28 pacjentkach z grupy kontrolnej. 60% pacjentek z grupy badanej miało stosowaną intensywną insulinoterapię, a u 40% do właściwej kontroli glikemii wystarczająca była jedna dawka insuliny na dobę. U wszystkich pacjentek w drugiej dobie połogu oznaczano poziom greliny w surowicy krwi i w moczu, a także oznaczano poziom hemoglobiny glikowanej, albuminy oraz lipidów: cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu i

trójglicerydów. U wszystkich pacjentek wykonano także pomiary antropometryczne, analizując skład ciała przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej, oceniając zawartość tkanki tłuszczowej, całkowitą (TBW – total body water), wewnątrz- (ICW – intracellular water) i pozakomórkową (ECW – extracellular water) zawartość wody w organizmie.

W przeprowadzonych przeze mnie i zespół badaniach nie zaobserwowaliśmy istotnych statystycznie różnic w stężeniu greliny w surowicy krwi i moczu między badanymi grupami pacjentek. Stężenie greliny w moczu dodatnio korelowało z jej stężeniem w surowicy krwi u pacjentek z ciążą niepowikłaną, natomiast nie wykazano takiej korelacji u pacjentek z GDM. W obu grupach pacjentek wykazaliśmy także korelację pomiędzy stężeniem greliny w moczu a stężeniem cholesterolu HDL i dodatkowo ze stężeniem trójglicerydów w grupie GDM. W grupie kontrolnej stwierdzono wyższe stężenia cholesterolu HDL i niższe hemoglobiny glikowanej i albuminy. U pacjentek z GDM zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą całkowitą zawartość i pozakomórkową zawartość wody w organizmie, a także wskaźnik tkanki tłuszczowej. Wskaźnik komórkowej masy ciała (BCM – body cell mass) i wskaźnik tkanki beztłuszczowej (LTI - lean tissue index) nie korelowały ze stężeniami greliny w surowicy krwi. Tyko w grupie pacjentek z ciążą fizjologiczną wykazaliśmy korelację między stężeniem greliny w moczu a wskaźnikiem tkanki tłuszczowej (FTI – fat tissue index). U wszystkich badanych pacjentek stężenia greliny w surowicy i moczu negatywnie korelowały z ICW i indeksem BCM.

Wykorzystanie oznaczeń adipokiny w moczu, co jest łatwiejsze i mniej obciążające dla pacjentek, stanowiłoby istotny krok w badaniach nad ich rolą. Uzyskane przez nas wyniki sugerują, że oznaczanie greliny w moczu, jako metoda łatwiejsza i lepiej akceptowana przez pacjentki niż badania krwi, może być wykorzystana w dalszych badaniach nad cukrzycą ciążową i ryzykiem wystąpienia jej powikłań w późniejszym życiu. Na pewno konieczne są także dalsze badania na większych grupach pacjentek dotyczące zależności oznaczeń greliny w moczu oraz parametrami analizy składu ciała. Pomimo opisywanych w czasie ciąży obniżonych stężeń greliny u pacjentek z GDM, w porożu nie zaobserwowaliśmy istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Może to wskazywać na rolę łożyska w patogenezie GDM i jego wpływ na stężenia greliny. Istotną rolę może odgrywać także poporodowy spadek insulinooporności występującej w czasie ciąży.

Adipokiny odgrywają istotną rolę w wielu maczyno-łożdżkowych procesach adaptacyjnych i sugeruje się możliwość ich zastosowania jako biomarkerów wielu powikłań związanych z ciążą. U pacjentek z cukrzycą ciążową występuje zwiększone ryzyko powikłań położniczych, między innymi porodu przedwczesnego. W wielośrodkowym badaniu HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) wykazano liniową korelację pomiędzy hiperglikemią w ciąży a zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego, masy urodzeniowej łożdżki powyżej 90 percentyla, dystocji barkowej i zwiększonego ryzyka cięć cesarskich. Ponieważ przyczyna porodu przedwczesnego nie jest znana w prawie połowie przypadków, to możliwość odkrycia biomarkerów jego wystąpienia odgrywałaby ogromną rolę w codziennej praktyce klinicznej.

Dlatego w pracy nr 2 pt. "Adiponectin and omentin levels as a predictive biomarkers of preterm birth in patients with gestational diabetes mellitus" badałem możliwość wykorzystania dwóch adipokin, adiponektyny i omentyny jako klinicznych markerów predykcji wystąpienia porodu przedwczesnego u pacjentek z cukrzycą ciążową.

Zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne obserwowane u pacjentek z GDM i ich wpływ na wydzielanie adipokin oddziałują na czynność mięśniówki gładkiej, a szczególnie występowanie czynności skurczowej macicy i odgrywają rolę w wystąpieniu porodu przedwczesnego. Chociaż mechanizm aktywowania przez adiponektynę szlaku sygnałowego kinazy białkowej aktywowanej przez AMP został opisany w mięśniówce macicy, to jednak brak jest badań opisujących jej bezpośredni wpływ na występowanie czynności skurczowej macicy. Omentyna jest adipokiną, która hamuje indukowaną przez TNF- α ekspresję cyklooksygenazy-2 (COX-2) poprzez aktywację AMPK (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase), co w konsekwencji prowadzi do aktywacji endotelialnej syntazy tlenku azotu i wzrostu jego syntezy. Dodatkowo, omentyna indukuje zależną od tlenku azotu relaksację mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Dlatego też możliwy jest również jej wpływ na mięsień macicy i występowanie czynności skurczowej. Ponieważ zaobserwowano także, że stężenia omentyny są niższe u pacjentek z porodem przedwczesnym, to może to również wskazywać na jej rolę w mechanizmach patofizjologicznych jego wystąpienia. Ze względu na opisane powyżej obserwacje, w moich badaniach zdecydowałem się wykorzystać oznaczenia tych adipokin w predykcji wystąpienia porodu przedwczesnego.

Badaniami objęto 105 pacjentek z cukrzycą ciążową i 55 pacjentek z ciążą niepowikłaną. Pacjentki z grupy badanej zostały podzielone na trzy grupy: a) 63 pacjentki z GDM, które urodziły o czasie, b) 23 pacjentki z cukrzycą ciążową, które miały objawy

porodu przedwczesnego zagrażającego i urodziły o czasie, c) 19 pacjentek z cukrzycą ciążową, które urodziły przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży, d) 55 pacjentek z ciążą fizjologiczną. W badanych grupach pacjentek oznaczono stężenia adiponektyny i omentyny-1 (głównej, krążącej formy omentyny) w surowicy krwi, oceniono korelację pomiędzy adiponektyną i omentyną-1 oraz korelacje pomiędzy adipokinami a BMI przed ciążą, w momencie pobrania próbek i czasie porodu, wiekiem ciążowym w chwili pobrania próbek, wiekiem ciężarnej, szacowaną masą płodu w badaniu USG i masą urodzeniową noworodka. Badane grupy nie różniły się między sobą pod względem podstawowych parametrów. Jedynie przedciążowe BMI było wyższe u pacjentek, które urodziły przedwcześnie w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenie adiponektyny było istotnie statystycznie niższe we wszystkich badanych grupach pacjentek z GDM w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowałem najniższe stężenia adiponektyny u pacjentek, które urodziły przedwcześnie w porównaniu do pacjentek z porodem przedwczesnym zagrażającym oraz z pacjentkami z GDM, które urodziły w terminie, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Podobne wyniki w badanych grupach uzyskałem oceniając stężenia omentyny-1. We wszystkich analizowanych grupach odnotowałem silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniami adiponektyny i omentyny-1.

Stężenia adiponektyny i omentyny-1 było ujemnie skorelowane z BMI: przedciążowym, w momencie pobrania próbki i w czasie porodu we wszystkich grupach pacjentek.

W jednowymiarowym modelu regresji liniowej nie wykazałem korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a ryzykiem porodu przedwczesnego. Natomiast korelację taką zaobserwowałem badając stężenia omentyny-1. Porównując grupę pacjentek z GDM, które urodziły przedwcześnie z pacjentkami z ciążą niepowikłaną, które urodziły w terminie porodu, stężenie omentyny-1 było ujemnie skorelowane z ryzykiem porodu przedwczesnego. Wzrost stężenia omentyny-1 o 100 ng/ml zwiększał ryzyko porodu przedwczesnego o 75%. Podobną ujemną korelację pomiędzy stężeniem omentyny-1 a ryzykiem porodu przedwczesnego zaobserwowałem porównując pacjentki z cukrzycą ciążową, które urodziły w terminie z pacjentkami z GDM, które urodziły przedwcześnie. W tym przypadku wzrost stężenia omentyny-1 o 100 ng/ml powodował wzrost ryzyka porodu przedwczesnego o prawie 57%.

Wnioski z moich badań są następujące: 1. Stężenia adiponektyny i omentyny-1 są niższe u wszystkich pacjentek z GDM w porównaniu do pacjentek z ciążą fizjologiczną i są ze sobą silnie dodatnio skorelowane. 2. U pacjentek z cukrzycą ciążową, które urodziły

przedwcześnie odnotowałem najniższe stężenia badanych adipokin, chociaż nie były to różnice istotne statystycznie. 3. Wyniki moich badań wskazują na potencjalną rolę adiponektyny i omentyny-1 w mechanizmach patofizjologicznych porodu przedwczesnego. 4. Ocena stężenia omentyny-1 może znaleźć kliniczne zastosowanie w predykcji porodu przedwczesnego u pacjentek z cukrzycą ciążową.

W wielu badaniach wykazano wpływ adipokin na funkcję śródbłonka naczyniowego i ekspresję molekuł adhezyjnych. U pacjentek w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą obserwowane są zaburzenia funkcji śródbłonka naczyniowego co jest tematem mojej kolejnej pracy nr 3 pt. „Intercellular adhesion molecule and endogenous NOS inhibitor: asymmetric dimethylarginine in pregnant women with gestational diabetes mellitus”.

W rozwoju insulinooporności podkreśla się rolę dysfunkcji śródbłonka. Zaburzenia jego funkcji są związane z zaburzeniami równowagi między wpływem czynników obkurczających naczynia i wazodilatacyjnych, czynników wpływających na powstawanie miażdżycy i antyaterogennych, czynników wzrostu i czynników hamujących wzrost, czy czynników pro- i przeciwzakrzepowych. Mówiąc o dysfunkcji śródbłonka, najczęściej dotyczy to zależnej od syntezy tlenu azotu relaksacji naczynia. Funkcję śródbłonka możemy oceniać poprzez oznaczanie stężenia markerów jego aktywacji, do których należy s-ICAM (soluble cell adhesion molecule). Stężenie s-ICAM jest istotnie podwyższone w przypadku nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2. Istotne jest, że insulina ma bezpośredni wpływ na śródbłonek i mięśnie gładkie naczyń, zwiększając przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe. Endotelialna syntaza tlenu azotu (eNOS) jest odpowiedzialna za przepływ krwi do insulinowrażliwych tkanek i narządów. Aktywność eNOS jest zaburzona w przypadku oporności na insulinę. Stwierdzono, że inhibitor syntazy tlenu azotu - asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) ma wpływ na zaburzenia funkcji śródbłonka i zależnej od niego relaksacji naczyń krwionośnych. Insulina i ADMA mają przeciwstawne działanie w odniesieniu do syntezy NO. Stymulacja produkcji NO w komórkach śródbłonka przez insulinę ma bezpośredni efekt wazodilatacyjny. To działanie insuliny jest ograniczone w przypadku insulinooporności. Natomiast zwiększona produkcja ADMA może znieść zależną od insuliny relaksację naczyń krwionośnych i promować rozwój insulinooporności. W prawidłowej ciąży w miarę jej zaawansowania stężenie ADMA obniża się. Zarówno s-ICAM jak i ADMA są uznawane za markery zaburzeń funkcji śródbłonka.

Adipokiny wpływają w istotny sposób na funkcję śródbłonka naczyniowego. Adiponektyna i waspina mają wpływ na nasilenie syntezy i uwalniania tlenku azotu (NO), a także zahamowanie indukowanej przez TNF- α ekspresji śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych VCAM-1, ICAM-1 i E-selektyny. Leptyna wykazuje z jednej strony działanie presyjne na naczynia poprzez aktywację współczulnego układu nerwowego i zwiększenie śródbłonkowej biosyntezy endoteliny-1, z drugiej strony - relaksacyjne poprzez nasilenie ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu. Omentyna hamuje indukowaną przez TNF- α ekspresję cyklooxygenazy-2 (COX-2) poprzez aktywację AMPK (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase) co w konsekwencji prowadzi do aktywacji eNOS i wzrostu syntezy tlenku azotu. Dodatkowo, omentyna indukuje zależną od tlenku azotu relaksację naczyń krwionośnych. Natomiast rezystyna nasila ekspresję endoteliny-1 w komórkach śródbłonka, co może być jednym z elementów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia krwi w otyłości.

Celem powyższej pracy była ocena stężenia s-ICAM i ADMA jako markerów zaburzeń funkcji śródbłonka u pacjentek z cukrzycą ciążową. Badaniami objęto 56 ciężarnych z GDM oraz 25 pacjentek z ciążą fizjologiczną. Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku i czasu trwania ciąży. U pacjentek z GDM odnotowaliśmy istotnie wyższy wskaźnik BMI oraz stężenie białka C-reaktywnego w porównaniu do pacjentek z ciążą niepowikłaną. W grupie z GDM stężenie ADMA było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej, natomiast stężenie s-ICAM istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki badań wskazują, że pacjentki z cukrzycą ciążową charakteryzują się wyższą masą ciała, ze współistniejącym odczynem zapalnym o niewielkim nasileniu, a podwyższone stężenie s-ICAM u tych pacjentek jest markerem jednocześnie aktywacji, jak i dysfunkcji śródbłonka. W opublikowanych dotychczas badaniach wykazano, że stężenie s-ICAM może być uznane za czynnik predykcyjny rozwoju cukrzycy typu 2 u pacjentek z GDM w wywiadzie. Wskazuje to na przewlekłą dysfunkcję śródbłonka, której towarzyszyć może wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzeń metabolicznych. Niższe stężenie ADMA u tych pacjentek może sugerować istnienie naturalnego mechanizmu obronnego przed zmniejszaniem syntezy NO wywołanej nieprawidłowym działaniem insuliny i zaburzeniem funkcji śródbłonka. W omawianej pracy wykazałem, że stężenie ADMA jest istotnie niższe u pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu do ciężarnych z ciążą niepowikłaną, co nie potwierdza wcześniejszych obserwacji w tej grupie pacjentek. Wykazano, że przewlekła hiperglikemia może hamować syntezę ADMA lub powodować zwiększenie jej metabolizmu. Dlatego sugeruje się, że w warunkach hiperglikemii

ograniczenie syntezy ADMA może mieć działanie ochronne wobec uszkodzenia śródbłonka naczyniowego. Wnioski z przeprowadzonego badania są następujące: 1. Pacjentki z cukrzycą ciążową mają podwyższone stężenia s-ICAM-1, co odzwierciedla aktywację i dysfunkcję śródbłonka w tej grupie kobiet. 2. Zmniejszone stężenie ADMA u tych pacjentek wydaje się być mechanizmem ochronnym przed ograniczaniem syntezy NO spowodowanym nieprawidłowym działaniem insuliny i zaburzeniem funkcji śródbłonka spowodowanym jego uszkodzeniem.

Nadwaga i otyłość są uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej. Ciężarne z GDM charakteryzują się wyższym stopniem insulinooporności po porodzie, otyłości typu brzusznej i wyższym indeksem BMI. Cukrzyca ciążowa może być traktowana jako przejściowa manifestacja długo trwającego zespołu metabolicznego.

Dlatego w pracy nr 4 pt.: Adipokines and C-peptide in overweight and obese pregnant women” podjąłem wraz z zespołem temat oceny wpływu otyłości w przebiegu ciąży na stężenia adipokin w surowicy krwi oraz roli adipokin w patogenezie występowania otyłości.

Otyłość u kobiet ciężarnych, nawet przy braku współistniejących wcześniej chorób przewlekłych, wiąże się z występowaniem licznych powikłań w czasie ciąży, w tym cukrzycy ciążowej, nadciśnienia i preeklampsji, a także zwiększonego ryzyka ukończenia ciąży cięciem cesarskim i indukcji porodu. Zwiększa także ryzyko powikłań noworodkowych, w tym: porodu przedwczesnego, makrosomii i zaburzeń oddychania. Synteza adipokin w takich powikłaniach, jak: otyłość, cukrzyca typu II czy zespół metaboliczny jest zaburzona. Pomimo tego, że otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia GDM, to jednak nie u wszystkich otyłych pacjentek obserwuje się to powikłanie. W mechanizmach tych sugeruje się rolę adipokin.

Wykazano, że u kobiet ciężarnych w porównaniu do populacji nieciężarnych poziomy leptyny są 2-3 krotnie zwiększone oraz niezależnie i dodatkowo skorelowane z masą ciała i wskaźnikiem BMI. Sugeruje się, że otyłość jest związana z procesem leptynoooporności. Uważa się, że w ciąży również występuje ten sam efekt. Rezystyna jest uważana za adipokinę nasilającą występowanie insulinooporności poprzez zwiększenie magazynowania trójglicerydów w mięśniach i wątrobie, a nie w tkance tłuszczowej. Stężenia rezystyny są dodatkowo skorelowane z markerami insulinooporności, a także wskaźnikami otyłości, zarówno u ciężarnych jak i nieciężarnych. Niskie poziomy adiponektyny w osoczu są znacząco związane z cukrzycą typu II, insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym, a także ujemnie skorelowane z masą tkanki tłuszczowej, stężeniem glukozy na czczo, stężeniem insuliny i

insulinoopornością co sugeruje, że przyrost tkanki tłuszczowej jest związany z daniem sygnału do obniżania produkcji adiponektyny nawet w przypadku braku otyłości. U kobiet ciężarnych opisywano obniżenie stężenia adiponektyny w surowicy krwi. Badania doświadczalne wskazują na ochronną rolę adiponektyny w zapobieganiu związanym z otyłością zaburzeń metabolicznych. Peptyd C jest składającą się z ok. 31 reszt aminokwasowych częścią cząsteczki proinsuliny łączącą łańcuchy A i B insuliny. Peptyd C jest wycinany podczas uwalniania insuliny z trzustki i powstaje w związku z tym w stosunku 1:1 z cząsteczkami insuliny. Jest niezależnym markerem syntezy i wydzielania insuliny.

Ponieważ dane dotyczące poziomów adipokin w ciąży fizjologicznej i powikłanej są niejednoznaczne, znając rolę tkanki tłuszczowej w produkcji adipokin i jej wpływie na występowanie licznych powikłań ciąży, w tym GDM, w omawianej pracy badaliśmy stężenia leptyny, rezystyny i adiponektyny, jak również peptydu C, u ciężarnych z nadwagą i otyłością.

Badaniami objęto 38 pacjentek z nadwagą i otyłością oraz 42 zdrowe pacjentki. Z badania wykluczono pacjentki z cukrzycą przedciążową, nadciśnieniem, chorobami wątroby i nerek, a także stanem zapalnym. Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku i czasu trwania ciąży. BMI w grupie badanej było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej ($32,68 \pm 5,12$ vs. $21,07 \pm 2,12$ kg/m²). Stężenie glukozy na czczo było nieistotnie statystycznie wyższe w grupie badanej, natomiast jej stężenia w 1 i 2 godzinie OGTT nie różniły się między grupami.

W grupie badanej stężenie leptyny oraz peptydu C było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Natomiast nie zaobserwowałem różnic w stężeniach adiponektyny i rezystyny. W grupie badanej nie stwierdziłem występowania korelacji pomiędzy stężeniami adiponektyny, peptydem C i CRP. Wskaźnik BMI był ujemnie skorelowany z poziomem rezystyny i dodatnio, ale nieistotnie statystycznie, z poziomem leptyny. Wykazałem istotną statystycznie korelację pomiędzy poziomem leptyny a peptydem C. W grupie kontrolnej korelację zaobserwowałem tylko pomiędzy stężeniem adiponektyny i wskaźnikiem BMI.

Uzyskane wyniki pozwalają na wysunięcie następujących wniosków: 1. Otyłość u ciężarnych wiąże się z wyższym stężeniem leptyny i brakiem różnic w stężeniach adiponektyny i rezystyny w porównaniu do ciężarnych z ciążą fizjologiczną. 2. Cięża wpływa na syntezę i uwalnianie rezystyny i leptyny u ciężarnych z nadwagą i otyłych podobnie jak u pacjentek z prawidłowym BMI. 3. Wyższe stężenia leptyny u pacjentek z nadwagą i otyłością są spowodowane prawdopodobnie występowaniem leptynooporności, a wyższe stężenia peptydu C potwierdzają występowanie insulinooporności w tej grupie pacjentek. 4.

Występowanie korelacji pomiędzy stężeniami leptyny i peptydu C może potwierdzać istotną rolę leptyny w rozwoju insulinooporności u pacjentek otyłych i z nadwagą, w tym prawdopodobnie także u pacjentek z GDM. 5. Brak korelacji w obu grupach pacjentek pomiędzy stężeniami adiponektyny i glukozy na czczo sugeruje, że istnieją inne czynniki niż tkanka tłuszczowa, wpływające na poziomy adiponektyny u pacjentek z nadwagą i otyłych. Hipotezę tę potwierdza fakt, że nie tylko u otyłych pacjentek obserwuje się występowanie cukrzycy ciążowej, co jak sugerowano jest związane z niskimi stężeniami adiponektyny.

W patogenezie wielu powikłań obserwowanych w dorosłym życiu i jako jeden z elementów szeroko rozumianej profilaktyki wystąpienia cukrzycy ciążowej, brany jest pod uwagę wpływ tzw. programowania płodowego i jego modyfikacji, związanego z nieprawidłowym wzrastaniem wewnątrzmacicznym. Sugeruje się, że w procesie tym jedną z kluczowych ról mogą odgrywać adipokiny. Temat ten został podjęty przeze mnie w pracy nr 6 pt. „Intra-uterine growth retardation as a risk factor of postnatal metabolic disorders”.

W pracy tej dokonałem analizy wpływu programowania płodowego na występowanie zaburzeń metabolicznych w późniejszym życiu, analizując związek pomiędzy zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR) a występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, insulinooporności, zaburzeń w wydzielaniu insuliny, cukrzycy oraz zespołu metabolicznego. Podstawą programowania płodowego, nazywanego też programowaniem prenatalnym jest hipoteza, że wpływ środowiska wewnątrzmacicznego i jego zaburzeń (nieprawidłowa podaż substancji odżywczych, zmiany hormonalne) może modyfikować ekspresję genów na etapie rozwoju tkanek i organów, co pozwala na przystosowanie płodu do zmienionych warunków wewnątrzmacicznych w najistotniejszym okresie jego rozwoju, ale jednocześnie wpływa na zwiększone ryzyko pojawienia się w późniejszych latach chorób takich jak: cukrzyca typu II, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń krzepnięcia krwi, chorób układu sercowo naczyniowego, dyslipidemii i insulinooporności. Skłonność do występowania w życiu dorosłym chorób przewlekłych może być modyfikowana w dzieciństwie przez zapewnienie odpowiednich warunków rozwoju w tym prawidłowego odżywiania i aktywności fizycznej.

Zaburzenia w odżywianiu płodu podczas ciąży mogą programować wystąpienie otyłości w późniejszym życiu, na skutek przestawienia metabolizmu płodu na „tryb oszczędzania” związany z niedoborem substancji odżywczych. Nadmierna ich podaż w późniejszym życiu, ale również odpowiednia dla organizmów, które nie mają

zaprogramowanego zmienionego metabolizmu, może powodować wystąpienie otyłości. Wystąpienie IUGR w życiu płodowym modyfikuje funkcje wielu narządów poprzez wpływ na proces apoptozy oraz zmiany aktywności czynników regulatorowych, co może odpowiadać za zmienioną ekspresję genów. Wyniki wielu badań wskazują na nasilenie stresu oksydacyjnego i nadmierne uwalnianie wolnych rodników tlenowych u płodów z IUGR. Prowadzi to do zmian w mitochondriach, strukturze kwasów nukleinowych, białek komórkowych i lipidów. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych w komórkach β trzustki jest niska, stąd ich podatność na uszkodzenie przez wolne rodniki tlenowe. Opisywano istotne zmiany w obrębie trzustki u płodów z IUGR, polegające na zmniejszeniu liczby komórek β , zmniejszeniu jej unaczynienia i masy. Przyczynia się to do ograniczania sekrecji insuliny u płodów dotkniętych IUGR, co zaburza jej funkcję jako czynnika wzrostu w czasie ciąży i po jej zakończeniu.

W mechanizmach mających znaczenie w programowaniu płodowym podkreśla się także rolę zaburzeń ośrodków ośrodkowego układu nerwowego. Chociaż ośrodki głodu i sytości rozwijają się już w pierwszym trymestrze ciąży, to drogi nerwowe które biorą udział w funkcjonowaniu tych mechanizmów rozwijają się dopiero w trzecim trymestrze ciąży. Dlatego tak istotne jest prawidłowe odżywianie matki przez cały okres ciąży. Jedną z głównych ról w tych procesach odgrywa leptyna, która jest syntetyzowana przez łożysko oraz płód i wpływa przede wszystkim na funkcjonowania ośrodka sytości. Inną adipokina, która odgrywa istotną rolę w tych procesach jest grelina. Grelina jest silnym stymulatorem ośrodka łaknienia, a zwiększone jej wydzielanie w okresie płodowym może wpływać na nadmierne łaknienie i hiperfagię u noworodków.

Płodowa ekspozycja na matczyną cukrzycę ma także wpływ na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy i otyłości w późniejszym życiu. Przede wszystkim wiąże się to nadmiernym odżywianiem matek i otyłością (często współistniejącą z cukrzycą), co może w trwały sposób zmieniać metabolizm glukozy i insuliny u płodu, programując w ten sposób insulinoporność i wystąpienie cukrzycy. Należy też pamiętać, że ekspozycja *in utero* na wysokie stężenia glukozy zmusza płód do zwiększenia produkcji jego własnej insuliny, co prowadzi do nadmiernego wzrastania płodu i występowania makrosomii.

Efekty programowania płodowego mogą być, w niejasnych jak dotąd mechanizmach, przekazywane na następne pokolenia. Potomstwo matek z niewyrównaną cukrzycą, zarówno przedciążową, jak i ciążową jest 4-8 razy narażone na wystąpienie cukrzycy w późniejszym życiu w porównaniu do dzieci matek z prawidłowymi wartościami glikemii. Stwierdzono również, że dziewczynki urodzone przez matki z cukrzycą ciążową mają także istotnie

wyższe ryzyko wystąpienia GDM po zajściu w ciążę. Mechanizmy tego dziedziczenia są jak na razie słabo poznane. Sugeruje się wpływ zmian genetycznych w obrębie komórek β trzustki, a także rolę adiponektyny, która ma być czynnikiem łączącym matczyną hiperglikemię, programowanie płodowe i występowanie u potomstwa otyłości, cukrzycy typu II a także cukrzycy ciążowej.

Na podstawie analizy zagadnienia wykazałem, że programowanie płodowe może być jednym z czynników wpływających na występowanie zaburzeń metabolicznych, w tym również predyspozycję do wystąpienia cukrzycy ciążowej oraz potencjalną rolę adipokin w tych zaburzeniach.

E. PODSUMOWANIE GŁÓWNEGO OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Na podstawie przeprowadzonych przeze mnie prac stanowiących główne osiągnięcie naukowe, mogę sformułować następujące wnioski:

1. Adipokiny biorą udział w licznych procesach metabolicznych występujących w ciąży i odgrywają istotną rolę w patogenezie cukrzycy ciążowej oraz powikłań z nią związanych.
2. U pacjentek z cukrzycą ciążową stężenia nesfatyny-1 i waspiny są obniżone, co może być wynikiem ich zaburzonej syntezy lub uwalniania. Wyższe stężenia nesfatyny-1 i waspiny u pacjentek z ciążą niepowikłaną mogą potwierdzać ich rolę w zapobieganiu wystąpienia GDM. Wyniki te potwierdzają hipotezę o istotnej roli nesfatyny-1 i waspiny w patogenezie GDM i dają podstawę do dalszych badań nad możliwością ich wykorzystania we wczesnej predykcji wystąpienia cukrzycy ciążowej i zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań zarówno u matki, jak i u płodu.
3. Oznaczanie greliny może być wykorzystane w dalszych badaniach nad cukrzycą ciążową i ryzykiem wystąpienia jej powikłań w późniejszym życiu. Wykorzystanie oznaczeń adipokin w moczu, co jest łatwiejsze i mniej obciążające dla pacjentek, stanowiłoby istotny krok w badaniach nad ich rolą w występowaniu powikłań zarówno u ciężarnych, jak i w innych grupach pacjentów.
4. Stężenia adiponektyny i omentyny-1 są obniżone u pacjentek z GDM i są ze sobą silnie dodatnio skorelowane. Adipokiny te odgrywają rolę w mechanizmach patofizjologicznych porodu przedwczesnego, a ocena stężenia omentyny-1 może znaleźć kliniczne zastosowanie w predykcji porodu przedwczesnego u pacjentek z cukrzycą ciążową.
5. U ciężarnych z cukrzycą ciążową obserwuje się podwyższone poziomy s-ICAM-1, co odzwierciedla aktywację i nieprawidłową funkcję śródbłonna w tej grupie pacjentek. Na zaburzenia funkcji śródbłonna wpływać mogą także adipokiny. Zmniejszone poziomy ADMA

u tych pacjentek wydają się być mechanizmem ochronnym przed zahamowaniem syntezy NO wywołanym nieprawidłowym działaniem insuliny i zaburzeniem funkcji śródbłonka spowodowanym jego uszkodzeniem.

6. Otyłość u ciężarnych wiąże się z wyższym stężeniem leptyny i brakiem różnic w stężeniach adiponektyny i rezystyny w porównaniu do ciężarnych z ciążą fizjologiczną. Wyższe stężenia leptyny i peptydu C oraz występowanie korelacji pomiędzy nimi może potwierdzać istotną rolę leptyny w rozwoju insulinooporności u pacjentek otyłych i z nadwagą, w tym także u pacjentek z GDM.

7. Programowanie płodowe może być jednym z czynników wpływających na występowanie zaburzeń metabolicznych w późniejszym życiu, w tym również cukrzycy ciążowej. Jednym z elementów profilaktyki tych powikłań może być wpływ na programowanie płodowe z profilaktyką powikłań ciąży, takich jak ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu.

VI. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

A. TEMATYKA POZOSTAŁYCH PRAC BADAWCZYCH

Główne kierunki moich zainteresowań naukowych, poza rolą adipokin i cukrzycą ciążową, obejmują:

- a. Zespół metaboliczny.
- b. Nadciśnienie w ciąży.
- c. Farmakoterapię w ciąży.
- d. Stany nagłące w perinatologii.
- e. Poród przedwczesny i zakażenie wewnątrzmaciczne.
- f. Choroby współistniejące z ciążą.
- g. Ciążę mnogą.
- h. Inne zagadnienia

a. Zespół metaboliczny

Występowanie zespołu metabolicznego przed ciążą jest czynnikiem ryzyka wystąpienia w ciąży powikłań zakrzepowo-zatorowych, cukrzycy ciążowej, dysfunkcji łożyska pod postacią preeklampsji (postać matczyna) i związanych z nią powikłań, przedwczesnego oddzielenia łożyska. Ryzyko tych powikłań jest tym większe, im więcej elementów zespołu jest obecnych przed ciążą. W związku z epidemią otyłości, w praktyce klinicznej coraz częściej spotykamy się z pacjentkami z nadwagą i otyłością, często nawet III stopnia. Aby zapobiec chociaż

częściowo wystąpieniu tych powikłań konieczne jest indywidualne podejście do tej grupy pacjentek z nastawieniem na wczesne wykrycie powikłań ze strony różnych narządów i układów, a także wdrożenie odpowiedniego postępowania profilaktycznego i leczniczego. Temu tematowi poświęcona jest ta grupa prac:

1. **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E, Kimber-Trojnar Ż, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Anticoagulant therapy in pregnant patients with metabolic syndrome: a review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014;15(1):47-63.

IF-1,950, MNiSzW-30 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 80%.

Ciąża, szczególnie przy współistnieniu zespołu metabolicznego, jest związana z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy spowodowanym wzrostem stężenia czynników prokoagulacyjnych i zahamowaniem procesu fibrynolizy. W chwili obecnej podstawowym lekiem przeciwzakrzepowym w ciąży są heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania, przewidywalną odpowiedź przeciwzakrzepową i wygodę stosowania profilaktycznego. Podawanie LMWH w połączeniu lub oddzielnie z aspiryną w małych dawkach, może być skuteczne także w profilaktyce powikłań ciąży takich jak preeklampsja czy IUGR, związanych z ciążowym zespołem metabolicznym, zwłaszcza u otyłych pacjentek. W pracy zwróciłem także uwagę na nowe leki przeciwzakrzepowe, z przedstawieniem ograniczeń co do ich zastosowania w czasie ciąży.

2. Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Kimber-Trojnar Ż, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Polyunsaturated fatty acids in pregnancy and metabolic syndrome: a review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014;15(1):84-99.

IF-1,950, MNiSzW-30 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

W powyższej pracy skupiliśmy się na analizie potencjalnego zastosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA – polyunsaturated fatty acids) u ciężarnych z zespołem metabolicznym, przede wszystkim w profilaktyce powikłań z nim związanych. Na podstawie tej pracy mogę stwierdzić, że dotychczas przeprowadzone badania wskazują na istotny wpływ PUFA na wiele aspektów zespołu metabolicznego, związanych głównie z przewlekłym odczynem zapalnym. Przeciwzapalne właściwości PUFA mogą zostać wykorzystane w profilaktyce lub leczeniu stanów związanych z zespołem metabolicznym, takich jak insulinooporność, aterogenna dyslipidemia, nadciśnienie, dysfunkcja śródbłonna, zakrzepica, a w czasie ciąży w profilaktyce lub leczeniu stanów

związanych z zespołem metabolicznym, w tym preeklampsji i cukrzycy ciążowej po ustaleniu optymalnej dawki i czasu zastosowania w ciąży.

3. Michałowska A, Poniedziałek-Czajkowska E, Michalak M, **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Zaburzenia gospodarki lipidowej w ciąży. W: Zespół metaboliczny u kobiet - problem interdyscyplinarny. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela, Jana Oleszczuka. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Sekcja Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, s. 115-121.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 20%.

Praca dotyczy zaburzeń gospodarki lipidowej z ciąży, często obserwowanych u pacjentek z zespołem metabolicznym. Dyslipidemia w ciąży jest związana z takimi powikłaniami położniczymi, jak preeklampsja i cukrzyca ciążowa. Cukrzyca jest także znanym czynnikiem indukującym dyslipidemię. W preeklampsji stężenie lipidów jest 1,5-2 razy wyższe niż u zdrowych ciężarnych i występuje już na początku ciąży. Hiperlipidemia wpływa na zwiększenie produkcji nadtlenków lipidów i zaburza równowagę substancji naczynioaktywnych, co w konsekwencji powoduje dysfunkcję śródbłonna i skurcz naczyń krwionośnych.

4. Kanadys WM, Leszczyńska-Gorzela B, **Mierzyński R**, Oleszczuk J. Kliniczne aspekty otyłości w ciąży. Klin. Perinatol. Ginekol. 2002 t. 36 s. 148-151.

MNiSzW-1 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 20%.

Praca dotyczy klinicznych problemów, jakie występują u pacjentek otyłych. W pracy przedstawiliśmy zarówno problemy zdrowotne ciężarnych związane z otyłością, jak i zwróciliśmy także uwagę na problemy neonatologiczne. Podkreśliliśmy także rolę odpowiedniej diety i modyfikację aktywności fizycznej, co powinno być uwzględnione już przy planowaniu ciąży.

b. Nadciśnienie w ciąży

Pomimo znacznego postępu w medycynie perinatalnej, ciąża powikłana nadciśnieniem tętniczym stanowi w dalszym ciągu wyzwanie dla położnika. Wystąpienie jednej z postaci nadciśnienia jest związane z istotnym ryzykiem wystąpienia powikłań zarówno u matki, jak i płodu lub noworodka. Moje zainteresowanie tym tematem znalazło odzwierciedlenie w następujących pracach:

1. Darmochwał-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Ż, Patro-Małysza J, **Mierzyński R**, Przegalińska-Kałamucka M, Oleszczuk J. A prevention of pre-eclampsia with the use of acetylsalicylic acid and low-molecular weight heparin - molecular mechanisms. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016; 17 (7): 624-628.

IF 2,459, MNiSzW- 25 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

Ze względu na wagę problemu i częstość występowania preeklampsji podejmowane są próby jej profilaktyki. W związku z nieustaloną do końca etiologią stanu przedzucawkowego, brak jest profilaktyki pierwotnej. Przez wiele lat w profilaktyce preeklampsji podejmowano próby zastosowania witamin, mikroelementów czy suplementów diety. Większość z nich okazała się nieskuteczna. W pracy tej przedstawiliśmy badania dotyczące mechanizmów działania i wykorzystania w praktyce klinicznej aspiryny i heparyny drobnocząsteczkowej jako profilaktyki preeklampsji.

2. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B, **Mierzyński R**. Nadciśnienie tętnicze. W: *Położnictwo i ginekologia: Położnictwo*. T. 1. Wyd. 2. Red. nauk. Grzegorz H. Bręborowicz Warszawa 2015, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 222-239.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

3. **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E. Nadciśnienie tętnicze w ciąży powikłanej cukrzycą. W: *Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży*. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzelał i Jana Oleszczuka. Lublin 2007, BiFolium, s. 83-90.

MNiSzW- 6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 80%.

4. Leszczyńska-Gorzelał B, **Mierzyński R**. Przewlekłe nadciśnienie tętnicze a ciąża. *Ginekol. Dypl.* 2018 t. 20 nr 5 s. 16-26.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 50%.

5. **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzelał B, Haberek M, Krawczyk W. Nadciśnienie w ciąży. W: *Zagrożenia życia matek: wybrane zagadnienia*. Pod red. Jana Oleszczuka, Bożeny Leszczyńskiej-Gorzelał Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, s. 61-73.

MNiSzW- 3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 80%.

6. Leszczyńska-Gorzelał B, **Mierzyński R**. Nadciśnienie w ciąży - aktualny stan wiedzy. *Prz. Ginekol. Położ.* 2009 t. 9 z. 2 s. 81-87.

MNiSzW- 3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 50%.

7. Leszczyńska-Gorzelał B, **Mierzyński R**. Tlenek azotu w perinatologii. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2005 t. 41 z. 3 s. 26-30.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 50%.

8. **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Wpływ podawania L-argininy na stężenia argininy i cytruliny u pacjentek z nadciśnieniem w ciąży. *Klin. Perinat. i Ginekol.* 2006; 42 z.1 s. 17-21.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 80%.

9. Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J, Kamiński K, **Mierzyński R**, Haberek M. Stężenie azotanów we krwi matczynej i płodowej u ciężarnych z preeklampsją. W: X Sympozjum Sekcji Gestozy i Nadciśnienia w Cięży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Zbiór prac pod red. Jana Oleszczuka. Lublin, 22-24 maja 1998. Lublin 1998 s. 214-221.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

10. Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J, Kamiński K, **Mierzyński R**, Haberek M. Stężenie argininy w krążeniu matki i płodu w nadciśnieniu indukowanym ciążą. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 1998 T. 27 s. 321-324, bibliogr. sum, Materiały II Kongresu Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. [Katowice, 10-12 września 1998] T. 3 Red. Zbigniew Słomko, Grzegorz H. Bręborowicz, Janusz Gadzinowski. Poznań Ośr. Wydaw. Nauk.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

11. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B, Marciniak B, Szymula D, Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Pietras G, Patro-Małysza J, Bartosiewicz J, Słodzińska M, Kimber-Trojnar Ź, Haberek M, Golubka I, Wańkowicz A, Zych I, Przegalińska-Kałamucka M, Chara A, Korzeniewski M, Smyk M, Hamadani-Woch M, Postępowanie w nadciśnieniu w ciąży. W: XVI Sympozjum Sekcji Gestozy i Nadciśnienia w Cięży Polskiego Towarzystwa

Ginekologicznego: Cięcie cesarskie - epidemia XXI wieku. Kazimierz Dolny, 27-29 maja 2016 [b. pag.], [CD-ROM].

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

Opieka nad pacjentkami z powikłaniami związanymi z nadciśnieniem w ciąży jest jednym z moich priorytetowych kierunków zainteresowań. Problemy związane z nadciśnieniem w ciąży są jednym z głównych problemów, z jakimi stykamy się w naszej codziennej praktyce klinicznej. Jestem pracownikiem Katedry i Kliniki Położnictwa i Perinatologii, która jest ośrodkiem od wielu lat zajmującym się nadciśnieniem w ciąży i organizującym, wraz z Sekcją Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży, cykliczne sympozja dotyczące tego problemu mające na celu upowszechnianie najnowszej wiedzy w oparciu o doświadczenia własne i zaproszonych wybitnych ekspertów z całego świata. Postępowanie z pacjentkami z nadciśnieniem, zasady właściwej profilaktyki, predykcji, rozpoznawania, leczenia i wybór odpowiedniego czasu porodu mają bardzo istotne znaczenie kliniczne. Problem ten będzie występował u coraz większej liczby pacjentek w związku z tendencjami do zachodzenia w ciążę pacjentek w późniejszym wieku, obciążonych schorzeniami przewlekłymi, w tym nadciśnieniem przewlekłym, cukrzycą itd. i jego waga będzie nadal rosła. Kolejnym problemem jest epidemia otyłości, która także powoduje częstsze występowanie powikłań zespołu metabolicznego, w tym nadciśnienia.

Jestem współautorem szeregu prac przeglądowych oraz rozdziałów w podręcznikach dotyczących tego zagadnienia. Chciałbym szczególnie podkreślić mój udział w autorstwie podręcznika „Położnictwo i ginekologia” pod red. prof. G.H. Bręborowicza, który jest podstawowym podręcznikiem dla studentów medycyny.

c. Farmakoterapia w ciąży

Farmakoterapia w ciąży jest jednym z ważniejszych problemów, z jakim położnicy stykają się w codziennej praktyce klinicznej. Głównym problemem farmakoterapii w ciąży jest fakt, że większość leków w mniejszym lub większym stopniu przechodzi przez łożysko, a objawy uboczne ich stosowania mogą dotyczyć zarówno matki, jak i płodu. Dlatego tak istotna jest wiedza na temat możliwości zastosowania różnych grup leków w ciąży. Moje zainteresowanie tym zagadnieniem znalazło odzwierciedlenie w następujących publikacjach:

1. Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Patro-Małyśza J, Skórzyńska-Dziduszko K, Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Gałczyński K, Trojnar M, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Is glyburide safe in pregnancy? Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(1):100-12.

IF-1,950, MNiSzW-30 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

W pracy tej przedstawiliśmy możliwości leczenia cukrzycy ciążowej przy użyciu gliburydu – doustnego leku hipoglikemizującego, stosowanego w cukrzycy t. 2. W przypadku konieczności leczenia farmakologicznego cukrzycy stosowana jest insulina, chociaż jej użycie jest związane z koniecznością codziennego podawania podskórnego i dyskomfortem pacjentek oraz wysokimi kosztami. Badane są więc możliwości alternatywnego, doustnego leczenia farmakologicznego. Gliburyd został dopuszczony na terenie USA do stosowania u ciężarnych z GDM. W ciąży zasadniczy problem związany ze stosowaniem gliburydu to zmieniona farmakokinetyka leku i jej konsekwencje dla ciężarnej oraz transport przezłożyskowy i wpływ na płód. Wyniki badań klinicznych wskazują na małe prawdopodobieństwo jego negatywnego wpływu na płód i możliwość użycia na równi z insuliną w leczeniu GDM od drugiego trymestru ciąży.

2. Leszczyńska-Gorzela B, **Mierzyński R**. Nadciśnienie tętnicze. W: Farmakoterapia w położnictwie. Red. nauk. Grzegorz H. Bręborowicz, Marzena Dworacka Warszawa 2018, Wydawnictwo PZWL, s. 412-432.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 50%.

3. Oleszczuk Jan, Sawulicka-Oleszczuk H, Leszczyńska-Gorzela B, Darmochwał-Kolarz D, Laskowska M, Michalak B, Marciniak B, Bartosiewicz J, Dziduch P, Kamiński K, Pietras G, Szymula D, Zych I, Grzechnik M, Sławatyński A, Haberek M, Krawczyk W, Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Słodzińska M, Waciński P, Chlebcewicz-Łażańska I, Michalak S, Kimber-Trojnar Ż, Biegaj-Fic J, Chara A, Wierzchowska-Opoka M, Dłuski D. Leczenie nadciśnienia w ciąży. Leki w okresie połogu i karmienia piersią. *Lub. Biul. Położn.-Neonatal.-Ginekol.* 2013 vol. 2 nr 2 s. 11-34, XV Sympozjum Sekcji Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: Cięcie cesarskie. Kazimierz Dolny, 31.05-01.06.2013.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 5%.

Nadciśnienie w ciąży, postępowanie w ciąży powikłanej nadciśnieniem i jego farmakoterapia jest przedmiotem mojego szczególnego zainteresowania, co znalazło odbicie w wielu publikacjach, również dotyczących postępowania hipotensyjnego zamieszczonego w pracach, których tematem jest zespół HELLP i rzucawka. Ze względu na zainteresowania dotyczące farmakoterapii nadciśnienia, a także roli tlenu azotu w nadciśnieniu w ciąży, tematem mojej

pracy doktorskiej były możliwości wykorzystania L-argininy (substratu do produkcji tlenu azotu) w leczeniu nadciśnienia w ciąży.

Należy pamiętać, że głównym celem leczenia farmakologicznego nadciśnienia nie jest normalizacja jego wartości, ale zapobieganie rzucawce i innym poważnym powikłaniom nadciśnienia w ciąży i stanu przedrzucawkowego. Leczeniem nadciśnienia zajmuje się przede wszystkim lekarz położnik i to od niego zależy dobór leków i bezpieczeństwo ich stosowania. Dobierając preparaty przeciwnadciśnieniowe należy uwzględnić główne mechanizmy działania leku i objawy uboczne. Zwieńczeniem zainteresowania tą tematyką jest współautorstwo wydane w ostatnich miesiącach podręcznika: „Farmakoterapia w położnictwie”, gdzie w rozdziale dotyczącym farmakoterapii nadciśnienia w ciąży podjęliśmy próbę usystematyzowania wiedzy dotyczącej leczenia nadciśnienia, a także jego najcięższych powikłań: zespołu HELLP i rzucawki oraz przedstawienia rekomendacji dotyczących tej terapii.

4. Patro-Małysza J, Marciniak B, Kimber-Trojnar Ż, Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Bartosiewicz J, Leszczyńska-Gorzela B. Farmakoterapia chorób układu ruchu u kobiet w ciąży. *Ginekol. Perinatol. Prakt.* 2016 t. 1 nr 2 s. 56-65, bibliogr. poz. 26.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

Tematem tej pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat farmakoterapii chorób układu ruchu i możliwości stosowania leków wykorzystywanych w leczeniu jego dysfunkcji u kobiet ciężarnych oraz karmiących piersią. Należy zwrócić uwagę na to, że stosowana w leczeniu chorób układowych, m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, a także w innych chorobach ortopedycznych, znaczna grupa leków takich jak: metotreksat, leflunomid, abatacept i rytuksymab, powinna zostać zmieniona na bezpieczne dla rozwijającej się ciąży już na etapie planowania ciąży. Trzeba także pamiętać, że preparaty dopuszczone do stosowania podczas ciąży (leki przeciwbólowe, antybiotyki, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna, czy kortykosteroidy) mogą jednak wpłynąć na rozwój płodu i jego dobrostan, stąd konieczne jest stosowanie jak najmniejszych, bezpiecznych dla ciąży dawek terapeutycznych i ścisłe monitorowanie dobrostanu płodu.

d. Stany naglące w perinatologii

Pomimo znaczącego postępu w medycynie perinatalnej i wdrażania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych, w pracy lekarza położnika pracującego w oddziale szpitalnym, a szczególnie klinicznym, stany naglące są jedną z najistotniejszych części

praktyki zawodowej, wymagającej podejmowania natychmiastowych decyzji i posilkowania się ustalonymi algorytmami działań możliwych do zastosowania. Dlatego istotnym tematem moich zainteresowań naukowych, popartych codzienną pracą kliniczną, są stany naglące w perinatologii. Ryzyko bezpośredniego zagrożenia życia matki i jej nienarodzonego dziecka powoduje konieczność opracowywania stale uaktualnianych schematów postępowania, opartych o najnowszą wiedzę naukową, ale również własne doświadczenie kliniczne. Wynikiem tych zainteresowań są prace dotyczące patogenezy, predykcji, rozpoznania i leczenia wielu ciężkich powikłań ciąży, takich jak: rzucawka, zespół HELLP, krwotoki łożnicze, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego, a także rzadki przypadek zakończonej sukcesem ciąży w rogu szczątkowym macicy.

1. Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B, **Mierzyński R**, Oleszczuk J. Zespół HELLP - patogeneza i postępowanie kliniczne. Prz. Menopauz. 2010 R. 9 nr 4 s. 252-259.

IF-0,221, MNiSzW-13 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 20 %.

2. Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Szymula D. Zespół HELLP. W: Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela i Jana Oleszczuka. Lublin 2007, BiFolium, s. 45-51.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

3. Leszczyńska-Gorzela B, **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E. Rzucawka i zespół HELLP - stany bezpośredniego zagrożenia życia u pacjentek z nadciśnieniem. W: Zagrożenia życia matek: wybrane zagadnienia. Pod red. Jana Oleszczuka, Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, s. 75-90.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

Rzucawka i zespół HELLP są najcięższymi powikłaniami, które występują u pacjentek z chorobami nadciśnieniowymi w ciąży. Należą do najważniejszych przyczyn zgonów matek oraz umieralności okołoporodowej płodów i noworodków. Zespół HELLP uznawany jest, obok rzucawki, za najcięższą postać preeklampsji. Występuje u 30% pacjentek z atakiem rzucawki, choć może się rozwinąć u pacjentek bez objawów stanu przedrzucawkowego z prawidłowym ciśnieniem krwi, a także wystąpić w połogu, kiedy ustępują objawy preeklampsji. Najistotniejsze w postępowaniu w przypadku zespołu HELLP jest wczesne rozpoznanie – jego opóźnienie jest uznawane za przyczynę ok 50% zgonów w tym zespole. Również w przypadku wystąpienia rzucawki, w przypadku 40% pacjentek brak jest objawów

stanu przdrzucawkowego, a u ponad 50% pacjentek profilaktyka drgawek jest nieskuteczna. W swoich pracach przeglądowych przedstawiłem najnowsze propozycje towarzystw naukowych i własne doświadczenia kliniczne dotyczące etiopatogenezy tych schorzeń oraz sposobów postępowania uwzględniających identyfikację pacjentek z grupy ryzyka, profilaktykę wtórną, wczesne rozpoznanie, adekwatne leczenie i zakończenie ciąży.

4. Oleszczuk J, Szymula D, Leszczyńska-Gorzelał B, Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Grzechnik M, Marciniak B, Kamiński K. Ewolucja postępowania Lubelskiego Zespołu Szybkiego Reagowania w Krwotokach w latach 2002-2012. Ginekol. Położ. Med. Project 2013 R. 8 nr 2 s. 19-30.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

5. Leszczyńska-Gorzelał B, **Mierzyński R**, Oleszczuk J. Krwotoki poporodowe. Twój Mag. Med. 1999 R. 4 wyd. spec. s. 9-13.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

6. Oleszczuk J, Pyra K, Leszczyńska-Gorzelał B, Marciniak B, Kamiński K, Szymula D, Michalak B, Grzechnik M, Sławatyński A, Pietras G, **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E, Zych I, Krawczyk W, Słodzińska M, Waciński P, Dłuski D, Wierzchowska-Opoka M, Biegaj-Fic J. Krwotok poporodowy - nowoczesne sposoby postępowania z zastosowaniem metod radiologii zabiegowej. W: XVI Sympozjum Sekcji Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: Cięcie cesarskie - epidemia XXI wieku. Kazimierz Dolny, 27-29 maja 2016 [b. pag.], [CD-ROM].

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

7. Oleszczuk J, Pyra K, Leszczyńska-Gorzelał B, Marciniak B, Kamiński K, Szymula D, Michalak B, Grzechnik M, Sławatyński A, Pietras G, **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E, Zych I, Krawczyk W, Słodzińska M, Waciński P, Dłuski D, Wierzchowska-Opoka M, Biegaj-Fic J. Ogólne i interdyscyplinarne postępowanie w krwotoku poporodowym. W: XVI Sympozjum Sekcji Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: Cięcie cesarskie - epidemia XXI wieku. Kazimierz Dolny, 27-29 maja 2016 [b. pag.], [CD-ROM].

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

8. Kamiński K, Leszczyńska-Gorzelał B, **Mierzyński R**, Oleszczuk J. Współczesna gotowość operacyjna. W: Cięcie cesarskie. Red. Zbigniew Słomko, Krzysztof Drews, Ryszard Poręba [Tychy] 2011, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, s. 525-533.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 25%.

Powikłania związane z krwotokiem porodowym, a w szczególności sposoby jego leczenia, stanowią temat kilku prac, których jestem współautorem. Wprowadzone w klinice, której jestem pracownikiem, sposoby profilaktyki krwotoków oraz postępowania farmakologicznego i operacyjnego u pacjentek ciężkimi krwotokami, zostały zaadaptowane do praktyki klinicznej w wielu oddziałach ginekologiczno-położniczych.

9. Poniedziałek-Czajkowska E, Błaszkiwicz K, **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego - DIC. Lub. Biul. Położn.-Neonatal.-Ginekol. 2013 vol. 2 nr 1 s. 79-84.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 25%.

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego polegający na wtórnej do wielu chorób aktywacji kaskady krzepnięcia, może być wynikiem wielu powikłań obserwowanych podczas ciąży, które są tematem moich zainteresowań i aktywności naukowej, takich jak: krwotoki, zespół HELLP, posocznica, czy zator płynem owodniowym. Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego jest problemem interdyscyplinarnym, a postępowanie z pacjentkami, u których wystąpiło to powikłanie wymaga współpracy z wieloma specjalistami, w tym transfuzjologami. Praca ta dotyczy właśnie takich sposobów postępowania.

10. Poniedziałek-Czajkowska E, Słodzińska M, **Mierzyński R**, Majsterk M, Korzeniewski M, Leszczyńska-Gorzela B. Zator płynem owodniowym – ciążowy zespół anafilaktoidalny. Ginekol. Dypl. 2018 z. eduk. S. 25-31.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 20%.

Praca ta dotyczy jednego z najpoważniejszych i obarczonych najwyższą śmiertelnością powikłań, z jakimi możemy spotkać się w codziennej praktyce położniczej.

11. Oleszczuk J, Marciniak B, Leszczyńska-Gorzela B, Szymula D, Dymara W, Patro-Małysza J, Zych I, **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E, Pietras G, Bartosiewicz J, Górczyński M, Golubka I, Wańkowicz A, Hamadani-Woch M, Smyk M. Reanimacja/resuscytacja wewnątrzmaciczna. W: XVI Symposium Sekcji Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: Cięcie cesarskie - epidemia XXI wieku. Kazimierz Dolny, 27-29 maja 2016 [b. pag.], [CD-ROM].

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

12. Pietras G, **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E, Michalak M, Michalak S, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Ciąża w rogu szczątkowym macicy. Perinatol. Neonatol. Ginekol. 2011 t. 4 z. 3 s. 177-179.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

Praca dotyczy rzadkiego przypadku ciąży w rogu szczątkowym macicy, która zakończyła się urodzeniem dziecka w 28 tygodniu ciąży.

e. Poród przedwczesny i zakażenie wewnątrzmaciczne

Pomimo postępów w medycynie perinatalnej poród przedwczesny pozostaje jedną z głównych przyczyn umieralności okołoporodowej płodów i noworodków oraz przeżywalności i zachorowalności wcześniaków. Nadal brak jest skutecznych metod jego rozpoznawania, leczenia i zapobiegania. Problemy związane z porodem przedwczesnym są tematem kilku moich prac.

1. Poniedziałek-Czajkowska E, **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Poród przedwczesny - aktualne sposoby postępowania. Ginekol. Położ. Med. Project 2013 R. 8 nr 4 s. 22-31.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30 %.

W pracy omówiliśmy problemy związane z diagnostyką, leczeniem i profilaktyką porodu przedwczesnego. Zwróciliśmy także uwagę na problemy związane z wcześniactwem. Praca zawiera dużo wskazówek praktycznych dotyczących postępowania z pacjentkami z porodem przedwczesnym, które mogą znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

2. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Mierzyński R**. Ratunkowy szew okrężny w zaawansowanej niewydolności cieśniowo-szyjkowej - za i przeciw. W: Zapobieganie szkodom jatrogennym w położnictwie i ginekologii. Pod red. Tomasza Paszkowskiego. Lublin 2004, Wydaw. IZT, s. 33-39.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30 %.

Niewydolność cieśniowo-szyjkowa jest jedną z istotnych przyczyn wystąpienia porodu przedwczesnego. W profilaktyce i leczeniu niewydolności cieśniowo-szyjkowej stosowany jest dopochwowo progesteron, jednak często konieczne jest założenie szwu okrężnego na szyjkę macicy. W rozdziale tym przedstawiłem problemy związane z ekstremalnie trudnym zabiegiem, jakim jest ratunkowy szew okrężny. Stosowany jest on jako zabieg ostatniej szansy w przypadku znacznego skrócenia i rozwarcia szyjki macicy oraz wpuklenia się pęcherza płodowego do pochwy. Istnieją kontrowersje co do celowości zakładania szwu okrężnego w takich przypadkach, gdyż wiąże się on z ryzykiem przedwczesnego pęknięcia

pęcherza płodowego. Przedstawiliśmy tu także nasze własne, bogate doświadczenia kliniczne i rekomendacje praktyczne.

3. Kankofer M, Wierciński J, Kędzierski W, **Mierzyński R**. The analysis of fatty acid content and phospholipase A2 activity in placenta of cows with and without retained fetal membranes. J. Vet. Med. Ser. A 1996 vol. 43 nr 8 s. 459-465.

IF 0,490

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30 %.

Infekcja wewnątrzmaciczna jest jednym z głównych czynników ryzyka porodu przedwczesnego. Praca ta, wykonana na zwierzętach, dotyczy aktywności fosfolipazy A2 i zaburzeń szlaku sygnałowego cykazy kwasu arachidonowego, mogących mieć wpływ na zmiany zapalne w obrębie błon płodowych i łożyska. Analizowano także zmiany w stężeniach kwasów tłuszczowych, które mogą być obserwowane w obrębie łożyska i błon płodowych.

4. **Mierzyński R**. Ciąża bliźniacza a poród przedwczesny. Alma Mater 1999 R. 9 nr 4 s. 50-51.

Mój wkład w realizację pracy to 100 %.

5. Haberek M, **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Kandydoza pochwy i sromu. Zakażenia 2007 vol. 7 nr 2 s. 78-81.

Praca dotyczy stanów zapalnych w obrębie pochwy i sromu, jednych z najczęściej występujących stanów chorobowych w położnictwie i ginekologii. Należy tu także pamiętać o roli stanu zapalnego w etiopatogenezie porodu przedwczesnego.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40 %.

f. Choroby współistniejące z ciążą.

1. Dłuski D, **Mierzyński R**, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. J Perinat Med. 2018; 46 (4): 411-418.

IF 1,577, MNiSzW- 25 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

W ostatnich latach coraz częściej podnosi się rolę trombofilii jako przyczyny występowania powikłań położniczych. Celem powyższej pracy była ocena częstości występowania trombofilii wrodzonych u kobiet z powikłaniami ciąży: preeklampsją, IUGR i przedwczesnym oddzieleniem łożyska oraz zbadanie wpływu tych trombofilii na wyżej

wymienione powikłania. W naszych wynikach zwraca uwagę, że u wszystkich pacjentek z trombofilią stwierdzony był niedobór białka S i wydaje się, że jest to najczęstszy rodzaj trombofilii wrodzonych. W mojej ocenie istnieje potrzeba wykonania badań w kierunku występowania trombofilii wrodzonych – przede wszystkim oceny stężenia białka S, C i AT III u kobiet z wywiadem obciążonym PE, IUGR i przedwczesnym oddzieleniem łożyska jako uzasadnienie wdrożenia odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej w celu uniknięcia powyższych powikłań ciąży.

2. **Mierzyński R**, Dłuski D, Gogacz M, Gołubka I, Leszczyńska-Gorzela B. Pregnancy complicated by ovarian planoepithelial carcinoma arising in mature cystic teratoma. J. Obstet. Gynaecol. [online] 2018 s. 1-2, DOI: 10.1080/01443615.2018.1465899.

IF 0,545, MNiSzW- 15 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

W pracy przedstawiłem ekstremalnie rzadki przypadek występowania raka płaskonabłonkowego w utkaniu potworniaka dojrzałego w przebiegu ciąży. Na podstawie tego przypadku i danych z piśmiennictwa przeanalizowaliśmy postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne z guzami jajnika w ciąży.

3. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Mierzyński R**. Wpływ ciąży i porodu na aparat łącznotkankowy miednicy mniejszej - czy indukcja jest czynnikiem wystąpienia NM?. W: Uroginiekologia praktyczna. Pod red. Tomasza Rechbergera Lublin 2007, BiFolium, s. 85-91

MNiSzW- 3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

W rozdziale monografii przedstawiliśmy czynniki ryzyka wystąpienia nietrzymania moczu po porodzie. Przedstawiliśmy wpływ rodzaju porodu na wystąpienie tego powikłania. Zaproponowaliśmy metody postępowania mające na celu profilaktykę wystąpienia nietrzymania moczu po porodzie.

4. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Mierzyński R**, Kamiński K, Oleszczuk JJ. Pregnancy in obstructive sleep apnoea syndrome under treatment with nCPAP. Zentralbl. Gynakol. 1998 vol. 120 nr 2 s. 71-74.

MNiSzW- 6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 50%.

Praca ta dotyczy dość rzadkiego powikłania ciąży, jakim jest obturacyjny bezdech senny. Pracę oparliśmy na przypadku pacjentki hospitalizowanej w naszej klinice i wyposażonej we

własny aparat nCPAP, co w 1998 roku było absolutną rzadkością. Ze względu na coraz większą liczbę otyłych pacjentek, problem dotyczący bezdechu sennego będzie na pewno coraz częściej spotykany.

5. Leszczyńska-Gorzela B, Patro-Małyśza J, **Mierzyński R**. Zespół nerczycowy i przewlekłe choroby nerek u ciężarnych - wpływ na przebieg i planowanie ciąży. *Ginekol. Dypl.* 2015 t. 17 nr 2 s. 25-31.

MNiSzW- 6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

W pracy omówiliśmy problem występowania chorób nerek w ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu nerczycowego. Przeanalizowaliśmy, w oparciu o przypadek kliniczny i dane literaturowe, wpływ powikłań nerkowych w ciąży na jej przebieg, a także zwróciliśmy uwagę na konieczność ścisłego planowania ciąży w przypadku ciężkich chorób nerek.

6. **Mierzyński R**. Wzrost temperatury. W: IV Kongres Akademii po Dyplomie: Stany nagłe. *Ginekologia i położnictwo*. Warszawa, 27-28 lutego 2015 s. 69-75.

Mój wkład w realizację pracy to 100%.

Przedstawiłem tutaj przyczyny, rozpoznanie i leczenie powikłań gorączkowych obserwowanych w położu, sugerując algorytmy kliniczne w postępowaniu z pacjentkami z tym objawem.

g. Ciąża mnoga

1. **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B, Laskowska M, Pietras G, Oleszczuk J. Cięższe wielopłodowe w Klinice Położnictwa i Perinatologii AM w Lublinie w latach 1989-1999. *Ginekol. Pol.* 2000 t. 71 nr 11 s. 1400-1405, bibliogr. sum, Lubelskie Dni Medycyny Perinatalnej "Ciąża bliźniacza a poród przedwczesny". Lublin-Naęczów, 24-26 września 1999

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 70%.

2. Leszczyńska-Gorzela B, Haberek M, **Mierzyński R**, Gryta W, Oleszczuk J. Cięższe trojacze w materiale Kliniki Położnictwa i Perinatologii AM w Lublinie w latach 1989-1999. *Ginekol. Pol.* 2000 t. 71 nr 11 s. 1379-1384, bibliogr. sum, Lubelskie Dni Medycyny Perinatalnej "Ciąża bliźniacza a poród przedwczesny". Lublin-Naęczów, 24-26 września 1999

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

3. Leszczyńska-Gorzela B, Haberek M, **Mierzyński R**, Gryta W, Oleszczuk J. Analiza czynników prognostycznych w grupie noworodków z ciąż wielopłodowych z bardzo małą masą urodzeniową ciała. *Ginekol. Pol.* 2000 t. 71 nr 11 s. 1385-1390, bibliogr. sum, Lubelskie Dni Medycyny Perinatalnej "Ciąża bliźniacza a poród przedwczesny". Lublin-Nałęczów, 24-26 września 1999.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

Ciąże wielopłodowe stanowią istotny problem w medycynie perinatalnej. Każda ciąża wielopłodowa stanowi dla położnika wyzwanie ze względu na częstość powikłań występujących u pacjentek z ciążą mnogą, w tym zespołu TTTS, porodu przedwczesnego, niewydolności cieśniowo-szyjkowej. Duże wyzwanie stanowi także opieka nad noworodkami z takich ciąż, ze względu na obecność powikłań związanych z, często skrajnym, wcześniactwem. Jest to grupa prac analizujących przebieg ciąż wielopłodowych w materiale naszej kliniki.

h. Inne

1. **Mierzyński R.**, Leszczyńska-Gorzela B, Pietras G. Suplementacja diety witaminami i mikroelementami w okresie ciąży i karmienia piersią. Rola kwasu foliowego i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. W: Zespół metaboliczny u kobiet - problem interdyscyplinarny. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela, Jana Oleszczuka Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Sekcja Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, s. 203-216,

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 80%.

MNiSzW- 3 pkt.

2. Wańkiewicz A, Golubka P, Dłuski D, Golubka W, **Mierzyński R**, Wańkiewicz P, Golubka I, Bednarek A, Darmochwał-Kolarz D. The professional image of a nurse as seen by parents of children hospitalized in the oncology department. *Pol. J. Public Health* 2015 t. 125 nr 4 s. 205-210.

MNiSzW- 8 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

3. Wańkiewicz A, Wańkiewicz P, Golubka P, Dłuski D, **Mierzyński R**, Darmochwał-Kolarz D, Emeryk A. Examining the image of nursing among the children hospitalized in the oncology ward. Pol. J. Public Health 2015 t. 125 nr 2 s. 90-93.

MNiSzW- 8 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 10%.

B. Streszczenia prac ze zjazdów międzynarodowych i krajowych opublikowane w suplementach czasopism

Ze zjazdów krajowych:

1. **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B. Ocena stężeń argininy i cytruliny oraz wpływu podawania L-argininy na zachowanie się tych parametrów u pacjentek z ciążą powikłaną preeklampsją, nadciśnieniem w ciąży oraz ciążą niepowikłaną nadciśnieniem. Ginekol. Pol. 2003 t. 74 supl. 2 s. 158, XXVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Bydgoszcz, 17-20 września 2003.

2. **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B. Ocena produkcji tlenu azotu u pacjentek z ciążą powikłaną preeklampsją, nadciśnieniem w ciąży oraz ciążą niepowikłaną nadciśnieniem. Ginekol. Pol. 2003 t. 74 supl. 2 s. 159, XXVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Bydgoszcz, 17-20 września 2003.

3. **Mierzyński R**, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Wykorzystanie L-argininy w leczeniu preeklampsji. Ginekol. Pol. [2000] supl. s. 80, XXVII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Szczecin, 13-16 września 2000.

24.01.2018u

Radosław Mierzyński