

ZESZYTY NAUKOWE TOWARZYSTWA DOKTORANTÓW
UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

RADA NAUKOWA „ZESZYTÓW NAUKOWYCH TOWARZYSTWA DOKTORANTÓW UJ”

Przewodniczący Rady Naukowej

Prof. dr hab. Wojciech Nowak | Rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dr Denys Azarov | Uniwersytet Narodowy „Akademia Kijowsko-Mohylańska”

Prof. Martin Bier | East California University

Prof. dr hab. Andriy Boyko | Lwowski Uniwersytet Narodowy im. Iwana Franki

Prof. Hugh J. Byrne | FOCAS Research Institute, Dublin Institute of Technology

Dr hab. Adrián Fábíán | University of Pécs

Prof. dr hab. Maria Flis | Uniwersytet Jagielloński

Prof. dr hab. Tadeusz Gadacz | Uniwersytet Pedagogiczny w Krakowie

Dr Herbert Jacobson | Linköping Universitet

Prof. dr hab. Katarzyna Kieć-Kononowicz | Uniwersytet Jagielloński

Dr Miklós Kiss | University of Groningen

Dr Erdenhuluu Khohchahar | Kyoto University

Prof. dr hab. Andrzej Kotarba | Uniwersytet Jagielloński

Dr Oleksiy Kresin | Narodowa Akademia Nauk Ukrainy

Prof. dr hab. Marta Kudelska | Uniwersytet Jagielloński

Prof. dr hab. Tomasz Mach | Uniwersytet Jagielloński

Prof. dr hab. Andrzej Mania | Uniwersytet Jagielloński

Dr Kristin McGee | University of Groningen

Prof. dr hab. Karol Musioł | Uniwersytet Jagielloński

Prof. Biderakere E. Rangaswamy | Bapuji Institute of Engineering and Technology

Dr Melanie Schiller | University of Groningen

Prof. dr hab. Jacek Składzień | Uniwersytet Jagielloński

Prof. dr hab. Leszek Sosnowski | Uniwersytet Jagielloński

Prof. dr hab. Bogdan Szlachta | Uniwersytet Jagielloński

Prof. Luigia di Terlizzi | Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Prof. Matthias Theodor Vogt | Institut für kulturelle Infrastruktur Sachsen

ZESZYTY NAUKOWE TOWARZYSTWA DOKTORANTÓW
UNIwersYTETU Jagiellońskiego

NAUKI ŚCISŁE

~ NUMER 14 (1/2017) ~

VII KONFERENCJA DOKTORANTÓW
UNIwersYTETU Jagiellońskiego – COLLEGIUM MEDICUM
27 MAJA 2017 ROKU, KRAKÓW



KRAKÓW 2017

Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ
ul. Czapskich 4/14, 31-110 Kraków
www.doktoranci.uj.edu.pl/zeszyty

Redaktor naczelny:
Arkadiusz Nyzio

Zastępczyni redaktora naczelnego:
Ewa Modzelewska

Sekretarz redakcji:
Rafał Kur

Redaktor prowadzący serii:
Wojciech Tomczyk

Redaktorzy tomu:
Bartłomiej Jałocha i Arkadiusz Nyzio

Komitet Naukowy VII Konferencji Doktorantów Collegium Medicum UJ:
prof. dr hab. Tomasz Mach (kierownik studiów doktoranckich, Wydział Lekarski)
prof. dr hab. Jolanta Jaworek (kierownik studiów doktoranckich, Wydział Nauk o Zdrowiu)
dr hab. Kinga Sałat, prof. UJ (kierownik studiów doktoranckich, Wydział Farmaceutyczny)
dr hab. Krzysztof Gil (kierownik „International PhD studies in medical sciences”)
prof. dr hab. Grażyna Bochenek
prof. dr hab. Barbara Filipek
prof. dr hab. Rafał Olszanecki
dr hab. Jan Bilski, prof. UJ
dr hab. Marek Kuźniewski, prof. UJ
dr hab. Jerzy Tomik, prof. UJ
dr hab. Marta Cześniakiewicz-Guzik
dr hab. Krzysztof Kamiński
dr hab. Danuta Owczarek

Numer czasopisma finansowany ze środków Towarzystwa Doktorantów UJ
oraz Collegium Medicum UJ

Współpraca wydawnicza:

WYDAWNICTWO
n o w a s t r o n a

www.wydawnictwonowastrona.pl
e-mail: biuro@nowastrona.net.pl

© Copyright by Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ
All rights reserved
Wydanie I, Kraków 2017
Nakład: 200 egz.
e-ISSN 2082-3827
p-ISSN 2084-977X

Spis treści

MATERIAŁY KONFERENCYJNE COLLEGIUM MEDICUM UJ – ABSTRAKTY	7
MARTA MAŚLANKA	173
Substytucja octanów allilowych nukleofilami fosforowymi oraz zawierającymi atom fosforu	
ANNA LASKA	187
Biomateriały stosowane w inżynierii tkankowej do regeneracji tkanek	
INFORMACJE O AUTORACH	197

Contents

CONFERENCE MATERIALS – ABSTRACTS	7
MARTA MAŚLANKA	173
Substitution of Allyl Octanoates with Phosphorus Nucleophiles and with Phosphorus-Containing Compounds	
ANNA LASKA	187
Biomaterials Used in Tissue Engineering for Tissue Regeneration	
ABOUT THE CONTRIBUTORS	197

MICHAŁ ABRAM*, ANNA RAPACZ**, KRZYSZTOF KAMIŃSKI*

* ZAKŁAD CHEMII LEKÓW, KATEDRA CHEMII FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; ** ZAKŁAD FARMAKODYNAMIKI, KATEDRA FARMAKODYNAMIKI, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Związki hybrydowe, pochodne kwasu (2,5-dioksopirolidyn-1-ylo)(fenylo)octowego o szerokim działaniu ochronnym w zwierzęcych modelach padaczki

Padaczka, na którą cierpi ponad 50 mln ludzi na świecie, należy do najczęstszych chorób neurologicznych. Ze względu na swoją złożoność i niepoznany do końca patomechanizm, jak również często występującą lekooporność, jest chorobą trudną do farmakoterapii, a dodatkowo obecnie stosowane leki przeciwpadaczkowe obciążone są wieloma, często poważnymi, działaniami niepożądanymi. Dlatego też istnieje duże zapotrzebowanie na nowe leki przeciwpadaczkowe, skuteczne w różnych typach padaczki, w tym w napadach lekoopornych.

W ostatnim czasie poszukiwania nowych substancji leczniczych ukierunkowane są na związki wielofunkcyjne, które oddziałując jednocześnie z wieloma celami biologicznymi, mogą wykazywać synergiczny i kompleksowy efekt leczniczy. Teoria ta znalazła zastosowanie i została potwierdzona w grupie hybrydowych substancji przeciwdrgawkowych, będących amidowymi pochodnymi kwasów 2-(2,5-dioksopirolidyn-1-ylo)-alkilowych [1, 2]. Związki te charakteryzowały się szerokim spektrum aktywności w teście maksymalnego elektroszoku (MES), teście drgawek wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu (scPTZ) oraz w drgawkach sześćiohercowych (6-Hz), które uważane są za najważniejsze testy przedkliniczne, identyfikujące kandydatów do stosowania nowych, skutecznych leków przeciwpadaczkowych.

Prezentowane badania stanowią kontynuację prac chemiczno-farmakologicznych w grupie hybrydowych substancji przeciwdrgawkowych pochodnych pirolidyno-2,5-dionu. W efekcie zaprojektowano i w wyniku kilkustopniowego postępowania syntetycznego otrzymano serię analogów opisanych wcześniej hybryd, charakteryzujących się obecnością w strukturze chemicznej dodatkowego pierścienia aromatycznego. Wyniki badań farmakologicznych *in vivo* pokazały, iż tego typu modyfikacja spowodowała istotne zwiększenie aktywności we wszystkich wymienionych powyżej modelach drgawek padaczkowych. Udowodniono też wpływ stereochemii związków na efekt farmakologiczny.

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki nr 2015/18/E/NZ7/00509.

Bibliografia:

1. Kamiński K. et al., "J. Med. Chem." 2015, 23, s. 2548–2561.
2. Kamiński K. et al., "J. Bioorg. Med. Chem." 2016, 24, s. 606–618.

VERONIKA ALEKSANDROVYCH*, MICHAŁ WOLNICKI**, KRZYSZTOF GIL*

* DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY, JAGIELLONIAN UNIVERSITY, MEDICAL COLLEGE;

** DEPARTMENT OF PEDIATRIC UROLOGY, JAGIELLONIAN UNIVERSITY, MEDICAL COLLEGE

The Role of Interstitial Cajal-Like Cells in the Ureteropelvic Junction in the Development of Congenital Megaureter in Children

Introduction: Interstitial cells of Cajal play an important role in the regulation of gut motility. Similar cells, called interstitial Cajal-like cells (ICLC), are present in the urinary tract. We assume that ICLC play an important role in propagation and regulation of ureteral peristalsis, thus changes in the ICLC density in ureteral wall might be responsible for the development of megaureter and hydronephrosis.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the location of ICLC in the renal pelvis and ureteral wall using histopathological methods in children with obstructive and refluxing megaureter.

Methods: The data from (15 and 10 patients, respectively) were compared. Samples of renal pelvis and proximal ureter were subjected to immunofluorescence staining to detect ICLC (CD117) and interstitial plexus neurons (PGP 9.5). Toluidine blue staining for mast cells detection and Masson's trichrome staining – for collagen deposits were used additionally.

Results: The c-Kit receptor (CD117) positive cells were detected in renal pelvis and ureter. Spindle interstitial cells (ICLC) were present in the tunica muscularis, along neurovascular septa, in between smooth muscle bundles and in urothelium. The density of ICLC and proportion of smooth muscle were lower in the refluxing megaureter. The number of mast cells was increased in the obstructive megaureter. There were no differences in the neuron count between groups examined.

Conclusions: The differences in the histopathological aspects provide information on the possible pathophysiology of obstructive and refluxing megaureters. Ureteral peristalsis can be affected by the decreased number of interstitial Cajal-like cells in refluxing megaureter.

ALEKSANDRA ARCISZEWSKA, MARCIN SIWEK, DOMINIKA DUDEK

ZAKŁAD ZABURZEŃ AFEKTYWNYCH, KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Przystosowanie w parze wśród zdrowych małżonków pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I oraz II

Założenia: Skutki choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) dotyczą nie tylko pacjentów, ale również ich partnerów. Obecność zaburzeń afektywnych u osób pozostających w związkach małżeńskich może stać się źródłem brzemienia dla zdrowego małżonka, tym samym wpływając na pogorszenie się relacji. Z uwagi na zróżnicowany przebieg typów ChAD (I i II) można domniemywać o ich odmiennym wpływie na poziom przystosowania w związku.

Cel pracy: Ocena poziomu przystosowania w parze (w tym poziomu satysfakcji, zgodności, spójności i ekspresji emocjonalnej) z perspektywy zdrowych małżonków osób z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej z naciskiem na analizę porównawczą pomiędzy typami I a II ChAD.

Metodyka: Do badania włączono 82 niechorujących psychicznie małżonków (w tym 46 kobiet i 36 mężczyzn) pacjentów z rozpoznaniem ChAD I (50 osób) i ChAD II (32 osób), którym po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu polecono wypełnienie Kwestionariusza Przystosowania w Parze – DAS.

Wyniki: Małżonkowie pacjentów z rozpoznaniem ChAD I w porównaniu do małżonków pacjentów z rozpoznaniem ChAD II uzyskiwali istotnie niższą punktację ($p < 0,05$) na każdej ze skal Kwestionariusza DAS.

Wnioski: Analiza porównawcza wskazuje na istotne różnice pomiędzy typami choroby afektywnej dwubiegunowej w zakresie ich powiązania z jakością relacji ocenianą z perspektywy zdrowego małżonka. Partnerzy pacjentów z ChAD I byli istotnie mniej usatysfakcjonowani ze swojego związku, wskazywali na mniejszą zgodność oraz spójność z chorującym, a także zgłaszali niższy poziom ekspresji emocjonalnej ze strony pacjenta.

RAFAŁ BADACZ*, ANNA KABŁAK-ZIEMBICKA*, JACEK GACIŃ**/**, IZABELA KARCH*,
EWA STĘPIEŃ***, KRZYSZTOF ŻMUDKA*, TADEUSZ PRZEWŁOCKI*

* KLINIKA KARDIOLOGII INTERWENCYJNEJ, INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; ** ODDZIAŁ KARDIOLOGII INWAZYJNEJ,
SPECJALISTYCZNY SZPITAL IM. E. SZCZEKLIIKA W TARNOWIE; *** WYDZIAŁ FIZYKI, ASTROFIZYKI
I INFORMATYKI STOSOWANEJ, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Udar niedokrwienny mózgu w przebiegu zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej a zmiany w poziomach krążących cząstek mikroRNA

ZAŁOŻENIA: Krążące mikroRNA (miR) mogą być potencjalnymi biomarkerami u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej po udarze mózgu.

CEL PRACY: Ocena stężenia wybranych cząstek mikroRNA u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej po niedawno przeżytym incydencie niedokrwiennym mózgowia. Analizowano związek poziomu mikroRNA z morfologią blaszki miażdżycowej oraz podjęto próbę selekcji cząstek miR, mogących prognozować ryzyko sercowo-naczyniowe.

METODYKA: Krążące miR (miR-1-3p, miR-16-5p, miR-34a-5p, miR-124-3p, miR-133a-3p, miR-133b, miR-134-5p, miR-208b-3p, miR-375 oraz miR-499-5p) były analizowane u 92 pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Chorych podzielono na dwie grupy: Grupa I stanowiła 65 pacjentów z niedawno przeżytym udarem mózgu lub TIA. Grupa II liczyła 27 pacjentów z bezobjawowym przebiegiem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Stopień zwężenia oraz morfologię blaszki miażdżycowej oszacowano przy pomocy ultrasonografii. Prospektywnie oznaczono częstość zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca oraz udarów mózgu.

WYNIKI: W porównaniu z Grupą II Grupa I wykazała istotne zmiany w stężeniu miR-124-3p ($p=0,036$), miR-133a-3p ($p=0,043$) oraz miR-134-5p ($p=0,02$). Blaszka hyperechogeniczna była związana ze zwiększonym poziomem miR-124-3p ($p=0,007$), miR-34a-5p ($p=0,002$), miR-134-5p ($p=0,008$) i miR-375 ($p=0,016$). Owrzodziały zmiany miażdżycowe były związane ze zwiększoną ekspresją miR-16-5p ($p=0,005$), natomiast skrzeplina w obrębie blaszki była związana ze zwiększonym poziomem miR-1-3p ($p=0,025$).

Prospektywna obserwacja była możliwa u 90 z 92 pacjentów. Zgon, zawał serca lub udar mózgu wystąpiły u 14 (15,5%) chorych i były związane ze zwiększoną ekspresją miR-208b-3p oraz miR-499-5p.

Wnioski: Istnieje różnica w ekspresji miR-124-3p, miR-133a-3p oraz miR-133b u pacjentów z niedawno przeżytym udarem mózgu w porównaniu do pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Morfologia blaszki miażdżycowej ma związek z poziomem wybranych cząstek krążących mikroRNA. Poziomy miR-208b-3p oraz miR-499-5p mogą być potencjalnymi czynnikami prognostycznymi przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

BOGNA BADYRA*, DANUTA JAROCHA*, OLGA MILCZAREK**,
ANNA MORDEL*, MARCIN MAJKA*

* ZAKŁAD TRANSPLANTOLOGII, INSTYTUT PEDIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ** ODDZIAŁ CHIRURGII DZIECIĘCEJ, INSTYTUT PEDIATRII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Własności mezenchymalnych komórek macierzystych wyizolowanych ze szpiku kostnego dzieci ze zdiagnozowaną encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną

Mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells*, MSC) cieszą się coraz większym zainteresowaniem medycyny regeneracyjnej jako materiał przeszczepowy w schorzeniach układu nerwowego, które spowodowane są procesem zapalnym bądź neurodegeneracją. MSC, które zasiedlają dorosłe i okołopłodowe tkanki, mają własności immunomodulujące. Co więcej, MSC wydzielają wiele czynników troficznych, które mogą wpływać na procesy regeneracyjne. Wyniki przeprowadzonych przez nas badań klinicznych wykazały, że autologiczne przeszczepy MSC u dzieci z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną (ENN) polepszają stan kliniczny pacjentów. Celem poniższego badania było scharakteryzowanie przeszczepianych komórek i wyjaśnienie mechanizmu ich działania terapeutycznego.

MSC zostały wyizolowane jako komórki CD271⁺ z frakcji mononuklearnej pochodzącej ze szpiku kostnego. Część komórek przed podaniem dokanałowym została odebrana na analizy molekularne. MSC zostały scharakteryzowane na następujące antygeny powierzchniowe: CD3, CD45, CD73, CD90 i CD105. Dodatkowo, poddane zostały analizie pod kątem ekspresji genów dla czynników troficznych za pomocą metody qPCR. W celu sprawdzenia własności immunomodulujących MSC komórki były stymulowane cytokinami prozapalnymi (INF- γ , TNF- α i IL-1 β).

Przygotowane do przeszczepu MSC były pozytywne pod względem CD73, CD90, CD105 oraz negatywne pod względem CD3 i CD45. Analiza ekspresji genów wykazała obecność mRNA dla czynników neurotroficznych, proangiogennych oraz związanych z przebudową tkanki. Nasze badania wykazały również wpływ czynników prozapalnych na ekspresję genów związanych z immunomodulacją.

ANNA BAR^{*/**}, BRYGIDA MARCZYK^{**}, BARTOSZ PRONIEWSKI^{**},
AGNIESZKA ZAKRZEWSKA^{**}, STEFAN CHŁOPICKI^{*/**}

^{*} KATEDRA FARMAKOLOGII, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ^{**} JAGIELLOŃSKIE CENTRUM ROZWOJU LEKÓW (JCET)

Ocena progresji dysfunkcji śródbłónka w mysim modelu miażdżycy z wykorzystaniem obrazowania MR *in vivo*

Ocena śródbłónkowo-zależnego rozkurczu naczyń ma znaczenie prognostyczne i terapeutyczne w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W szczególności wykazano, że dysfunkcja śródbłónka wyprzedza rozwój miażdżycy u ludzi (N. Gokce et al., 2003). Prowadzone badania *ex vivo* na modelach mysich sugerują istnienie zarówno dysfunkcji śródbłónka u 2-miesięcznych myszy z miażdżycą (ApoE/LDLR^{-/-}), wyprzedzającej zmiany miażdżycowe, jak i dysfunkcję wtórną do rozwoju miażdżycy (G. Csányi et al., 2012).

Celem było zbadanie występowania wczesnych zmian w śródbłónkowo-zależnej odpowiedzi naczyniorozszerzającej *in vivo* u myszy ApoE/LDLR^{-/-} z wykorzystaniem obrazowania MR.

Badaniu poddano pień ramiennie-główny (BCA), aortę brzuszną (AA) oraz tętnicę udową (FA) u 2-, 3- i 7-miesięcznych myszy ApoE/LDLR^{-/-}, a także u 2-miesięcznych myszy kontrolnych (C57BL/6J). Sekwencję 3DIntraGate® FLASH zastosowano do oceny zmian objętości naczyń (ΔV) po podaniu acetylocholino (Ach) lub po wzroście przepływu krwi wywołanym krótkotrwałym niedokrwieniem. W celu walidacji pomiarów *in vivo* wykonano oznaczenie stężenia NO₂⁻ i NO₃⁻ w osoczu.

U 2-miesięcznych myszy ApoE/LDLR^{-/-} po podaniu Ach wykazano upośledzenie śródbłónkowo-zależnej odpowiedzi rozkurczowej AA (ΔV : C57BL/6J 33,53%, ApoE/LDLR^{-/-} 2m: 8,93%). Zaburzenie odpowiedzi rozkurczowej, wywołanej podaniem Ach w BCA oraz wzrostem przepływu krwi w FA zaobserwowano u 3-miesięcznych myszy ApoE/LDLR^{-/-} (ΔV _BCA i FA odpowiednio: C57BL/6J: 9,36% i 33,61%, ApoE/LDLR^{-/-} 3m: 2,13% i 15,53%). Wyniki pomiarów biochemicznych wskazują na istotne zmniejszenie wartości stężenia NO₂⁻ (ok. 25%) i NO₃⁻ (ok. 80%) w osoczu u 2-miesięcznych myszy ApoE/LDLR^{-/-} w stosunku do kontroli.

W przeprowadzonym badaniu potwierdzono upośledzenie śródbłónkowo-zależnego rozkurczu u 2-miesięcznych myszy ApoE/LDLR^{-/-}, co wyprzedza rozwój miażdżycy w tym modelu. Uzyskane wyniki stanowią ważny punkt odniesienia dla dalszych badań w zakresie doświadczalnej farmakoterapii śródbłónka *in vivo*.

PATRYCJA BEDNAREK, AGNIESZKA ŚLIWKA, ROMAN NOWOBILSKI, MACIEJ BĘBAS

ZAKŁAD REHABILITACJI W CHOROBAH WEWNĘTRZNYCH, INSTYTUT FIZJOTERAPII,
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Wiedza funkcjonariuszy Państwowej Straży Pożarnej na temat prewencji nowotworów płuc i opłucnej

Cel pracy: Zbadanie wiedzy funkcjonariuszy Państwowej Straży Pożarnej na temat prewencji chorób nowotworowych płuc i opłucnej, na które narażeni są w związku z pełnieniem służby zawodowej.

Materiał i metody: Badanie ankietowe zostało przeprowadzone drogą elektroniczną w siedmiu jednostkach Państwowej Straży Pożarnej na grupie 381 mężczyzn. Strażacy biorący udział w badaniu wypełnili kwestionariusz zawierający 40 pytań za pośrednictwem strony internetowej www.mojeankiety.pl.

Wyniki: Wykazano, że niemal połowa badanych nie została poinformowana przez Państwową Straż Pożarną o zwiększonym ryzyku zachorowania na nowotwory płuc i opłucnej. Mimo to ponad 90% ankietowanych miało świadomość występowania tego zagrożenia. Mniej niż połowa badanych zadeklarowała stosowanie środków ochrony indywidualnej i sprzętu ochrony dróg oddechowych w czasie przeszukiwania pogorzeliska. Używanie ich w czasie akcji ratowniczo-gaśniczej deklarowało ponad 70% badanych. Mniej niż połowa deklaruje, że mechaniczna instalacja spalin jest stosowana za każdym razem przed wyjazdem wozów strażackich. Ponad połowa badanych uważa, że nawet krótki kontakt z substancją rakotwórczą może prowadzić do rozwoju nowotworów w przyszłości, a także że dokładne umycie ciała jest konieczne po każdej czynności, w czasie której taki kontakt mógł nastąpić.

Wnioski: Uzyskane wyniki świadczą o konieczności zwiększania wiedzy funkcjonariuszy Państwowej Straży Pożarnej na temat sposobów zapobiegania nowotworom płuc i opłucnej. Istnieje potrzeba wprowadzenia specjalistycznych szkoleń dla funkcjonariuszy PSP, które rozwiną ich wiedzę na temat prewencji w tym zakresie.

JUSTYNA BŁAUT-JURKOWSKA, KLAUDIA KNAP, MAGDALENA KAŻNICA-WIATR,
LIDIA TOMKIEWICZ-PAJĄK, PIOTR PODOLEC, MARIA OLSZOWSKA

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ Z PODODDZIAŁEM INTENSYWNEGO NADZORU KARDIOLOGICZNEGO,
INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński;
KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II

6-minutowy test marszu u pacjentów z sarkoidozą

Cel badania: ocena wyniku 6-minutowego testu marszu (*6 Minute Walk Test*; 6MWT) u pacjentów z sarkoidozą. Wpływ wieku, płci, czasu trwania sarkoidozy, jej przebiegu, frakcji wyrzutowej lewej komory oraz średniej dobowej wartości rytmu serca na wynik 6MTW. Porównanie wyników 6MWT pomiędzy pacjentami, u których zdiagnozowano sarkoidozę serca, a pacjentami, u których sarkoidoza serca została wykluczona.

Materiał i metodyka: Do badania włączono 40 pacjentów z potwierdzonym biopsyjnie rozpoznaniem sarkoidozy płuc. U wszystkich pacjentów wykonany był korytarzowy test marszu. W zależności od czasu trwania sarkoidozy wyodrębniono: Grupę 1: 23 osoby – czas trwania choroby <2 lata; Grupę 2: 17 osób – czas trwania choroby ≥2 lata. W badanej grupie sarkoidoza serca została rozpoznana u 7 pacjentów (17,5%).

Wyniki: Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w długości dystansu i odczuwaniu duszności w 6MWT pomiędzy Grupami 1 i 2. Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic w wynikach 6MWT pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem sarkoidozy serca i pacjentami bez niej.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w dystansie w 6MWT u pacjentów, którzy są lub byli leczeni z powodu sarkoidozy, oraz pacjentów, u których sarkoidoza nie wymagała leczenia. W grupie pacjentów wymagających leczenia duszność w trakcie 6MWT występuje częściej niż u chorych, którzy nigdy nie musieli być mu poddani. Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie ($p=0,06$).

Wnioski: Wraz z czasem trwania sarkoidozy płuc maleje dystans uzyskiwany w 6MWT, jednak zależność ta nie jest istotna statystycznie. Pacjenci z ciężkim przebiegiem sarkoidozy płuc (wymagający leczenia) mają mniejszą tolerancję wysiłku niż pacjenci, którzy nigdy nie wymagali leczenia.

AGATA HANNA BRYK^{*/**}, MAŁGORZATA KONIECZYŃSKA^{*},
KRZYSZTOF PIOTR MALINOWSKI^{***}, KATARZYNA DRAGA^{****}, ANETTA UNDAŚ^{*/**}

^{*} KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II; ^{**} INSTYTUT KARDIOLOGII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI;

^{***} WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI;

^{****} INC RESEARCH LLC, CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEPARTMENT, KRAKÓW

Podwyższone stężenie komórkowej fibronektyny jako czynnik modyfikujący właściwości skrzepu fibrynowego w cukrzycy typu 2 – związek z chorobą sercowo-naczyniową

Założenia: W cukrzycy typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) obserwuje się szybsze tworzenie słabo przepuszczalnych, gęstszych sieci fibrynowych oraz podwyższone stężenie fibronektyny komórkowej (*cellular fibronectin* – cFn).

Celem badania było określenie, czy cFn związana jest z właściwościami skrzepu w T2DM.

Metodyka: U 200 kolejnych pacjentów z rozpoznaniem T2DM oraz 100 pacjentów dopasowanych pod względem płci i wieku bez rozpoznania T2DM ocenione zostały stężenie cFn w osoczu krwi, tworzenie i degradacja skrzepu z użyciem testów turbidymetrycznych oraz przepuszczalność skrzepu.

Wyniki: cFn korelowała pozytywnie z wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, glukozą, fibrynogenem oraz trójglicerydami ($p < 0,05$). Pacjenci z T2DM mieli podwyższoną cFn [rozszerzenie międzykwartylowe, 2,87–4,81 $\mu\text{g/ml}$], podwyższoną gęstość skrzepu (*maximum clotting absorbance* – MaxAbsC) oraz wydłużony czas do całkowitej lizy skrzepu (*lysis time* – LysT) w porównaniu do pacjentów bez T2DM ($p < 0,01$). Pacjenci z T2DM z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową (*cardiovascular disease* – CVD, $n=127$, 63,5%) mieli podwyższoną cFn [4,53 [3,68–4,95] $\mu\text{g/ml}$], obniżoną przepuszczalność skrzepu (*permeation coefficient* – Ks) i podwyższoną gęstość skrzepu w porównaniu z pacjentami bez CVD (wszystkie $p < 0,001$). Wśród pacjentów z T2DM osoby z cFn w górnym kwartyle ($>4,81 \mu\text{g/ml}$) miały 2 razy wyższe ryzyko posiadania CVD niż osoby z cFn w dolnym kwartyle (iloraz szans 1,80, 95% przedział ufności 1,41–2,46, $p < 0,001$). Po dopasowaniu do potencjalnych czynników zakłócających cFn była odpowiedzialna za 10,2% zmienności w przepuszczalności skrzepu, 18,2% gęstości skrzepu oraz 10,2% zmienności pola pod krzywą (*area under the curve* – AUC) u pacjentów T2DM.

Wnioski: Podwyższona cFn koreluje z niekorzystnymi właściwościami skrzepu w T2DM, zwłaszcza współistniejącej z CVD.

DOMINIK CIENIAWSKI

KATEDRA NEFROLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Powikłania u chorych po przeszczepieniu nerki w okresie dwuletniej obserwacji

Założenia: Przewlekła choroba nerek (PChN) w ostatnich latach staje się narastającym problemem klinicznym. Częstość jej występowania waha się między 9 a 13%. Obecnie to właśnie przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego w grupie pacjentów z PChN. Z uwagi na stosowane leczenie immunosupresyjne pacjenci po przeszczepieniu nerki obarczeni są zdecydowanie większym ryzykiem występowania różnorodnych powikłań.

Cel pracy: Ocena częstości, ciężkości i rodzajów powikłań u pacjentów po przeszczepieniu nerki w okresie pierwszych dwóch lat po transplantacji.

Materiał i metody: Badanie miało charakter retrospektywny. Do obserwacji włączono wszystkich pacjentów pozostających pod kontrolą Poradni Chorych po Przeszczepie przy Klinice i Katedrze Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, u których wykonano zabieg przeszczepienia nerki w latach 2013–2014. Okres obserwacji chorych wynosił 2 lata od momentu transplantacji. W trakcie wizyty kontrolnej pacjenci otrzymywali do wypełnienia kwestionariusz, a przy wykonywaniu standardowych badań kontrolnych oznaczano dodatkowy parametr laboratoryjny – poziom hemoglobiny glikowanej. Za punkt końcowy uznano powrót do leczenia hemodializami lub zgon chorego.

Wyniki: Analizie poddano łącznie 212 chorych, po pierwszym roku utraciono kontakt z dwójką chorych. Przeżywalność jednoroczna biorców wyniosła 97,2%, a dwuletnia – 97,1%. Wartości te dla utrzymania czynności graftu wynosiły odpowiednio 95,3% i 92,9%. Łącznie zbiorczy punkt końcowy obserwowano u 15 chorych w ciągu dwóch lat. W badanej grupie cukrzyca potransplantacyjna wystąpiła u 31,7% chorych, a infekcje układu oddechowego i moczowego dotyczyły odpowiednio 41,0% i 42,7% biorców.

Wnioski: Dwuletnia przeżywalność zarówno biorców, jak i graftów jest wysoka. W ciągu pierwszych dwóch lat od transplantacji obserwuje się dużą ilość powikłań w tej grupie chorych.

EMILIA DAWIEC, AGNIESZKA GALANTY, IRMA PODOLAKKATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOGNOZJI, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Analiza działania cytotoksycznego wyciągów z łobody błyszczącej (*Atriplex nitens*)

Łoboda błyszcząca (*Atriplex nitens*) należy do roślin zielnych z rodziny szarłatowatych – *Amaranthaceae*. Aktualne dane fitochemiczne, opisujące różne gatunki z rodzaju *Atriplex*, potwierdzają obecność związków posiadających szerokie spektrum aktywności biologicznej. Należą do nich między innymi flawonoidy, aminokwasy, alkaloidy oraz saponiny. Interesującym aspektem, wymagającym wnikliwszych analiz, są właściwości cytotoksyczne saponin.

Dotychczasowe badania w zakresie działania cytotoksycznego saponin wskazują, że posiadają one zdolność interakcji z błonami biologicznymi, w wyniku czego dochodzi do nieodwracalnej zmiany w strukturze błony. Celem niniejszej pracy była analiza działania cytotoksycznego ekstraktów z różnych części morfotycznych *Atriplex nitens* (korzeń, kwiat, liść i łodyga). Materiał roślinny ekstrahowano kolejno chloroformem i metanolem we wrzącej łaźni wodnej, w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Suche ekstrakty rozpuszczono w DMSO i dodano do pożywki hodowlanej w stężeniach od 10 do 100 µg/ml. W teście zastosowano linie ludzkich komórek nowotworowych o różnym stopniu złośliwości: linie czerniaka HTB-140 i WM-793 oraz raka prostaty DU-145 i PC-3. Ponadto, do sprawdzenia selektywności działania zastosowano prawidłowe ludzkie fibroblasty oraz prawidłową linię komórek nabłonkowych gruczołu krokowego (PNT2). Najwyższą aktywność wobec komórek czerniaka odnotowano dla ekstraktów metanolowych – ekstrakt z kwiatów *Atriplex nitens* (100% martwych komórek HTB-140 w 78,6 µg/ml), natomiast dla wyciągów chloroformowych – w stosunku do komórek nowotworu prostaty. Wstępne badania fitochemiczne wyciągu metanolowego z kwiatu wykazały wysoką zawartość saponin. Obecnie prowadzona jest ich izolacja.

KAROLINA DEJKO*, BERNADETTA JANUSZ**/, BARTOSZ TREGER***

* KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński;

** ZAKŁAD TERAPII RODZIN, KLINIKA PSYCHIATRII, SZPITAL UNIwersYTECKI w KRAKOWIE;

*** ZAKŁAD HOSPITALIZACJI DOMOWEJ, KLINIKA PSYCHIATRII, SZPITAL UNIwersYTECKI w KRAKOWIE

Charakterystyka wzorców mentalizacyjnych u rodziców dzieci z trudnościami w realizowaniu zadań rozwojowych okresu latencji – wyniki analizy jakościowej

Cel badania: Analiza zdolności do mentalizacji u rodziców dzieci z trudnościami w realizowaniu zadań rozwojowych okresu latencji. Badanie miało charakter eksploracyjny. Cel sformułowany został na podstawie doniesień z literatury wskazujących na zależności między stylem przywiązania i zdolnością do mentalizowania u rodziców a funkcjonowaniem psychospołecznym ich dzieci.

Metoda: W pracy użyto ustrukturuwanego Wywiadu do Badania Przywiązania u Osób Dorosłych (*Adult Attachment Interview* – AAI). Analizę zrealizowano przy pomocy narzędzia Skala Funkcjonowania Refleksyjnego (SFR). Jakościowej analizie poddano 9 narracji uzyskanych w ramach badania AAI.

Wyniki: Przeprowadzona analiza wykazała, że rodzice dzieci z trudnościami w realizowaniu zadań rozwojowych okresu latencji cechują się obniżoną zdolnością do mentalizowania. Wyodrębniony w analizie wzorzec mentalizacyjny obejmuje brak spójności oraz tendencję do idealizacji, generalizacji, opisu relacji na poziomie behawioralnym i unikania refleksji nad stanami umysłu doświadczanymi w kontekście wczesnych relacji przywiązania. Trudności w mentalizowaniu dotyczą głównie relacji z matką. Relacje tworzone w późniejszych etapach życia są lepiej mentalizowane niż wczesne relacje z rodzicami.

Wnioski: Obserwowane problemy w mentalizacji mogą się wiązać z zakłóceniami procesu odzwierciedlania i kontenerowania w wczesnych etapach rozwojowych badanych osób. Można wnioskować, że opisane trudności powstają w wyniku procesów przekazu międzypokoleniowego w rodzinach.

NATALIA DŁUŻNIEWSKA, PIOTR PODOLEC, MARIA OLSZOWSKA, PIOTR WERYŃSKI,
WOJCIECH PŁAZAK, GRZEGORZ KOPEĆ, LIDIA TOMKIEWICZ-PAJĄK

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI,
SZPITAL IM. JANA PAWŁA II W KRAKOWIE; KLINIKA KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ,
POLSKO-AMERYKAŃSKI INSTYTUT PEDIATRII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Ocena jakości życia u dorosłych chorych po korekcji Tetralogii Fallota

Wstęp: Obserwacje chorych poddanych operacji korekcji Tetralogii Fallota (ToF) wskazują na dobre wyniki zabiegu oraz długoletnią przeżywalność. Dotychczas opublikowano niewiele prac, w których oceniano jakość życia (QoL) tej populacji chorych.

Celem pracy była ocena QoL dorosłych pacjentów po korekcji ToF.

Materiał i metody: Do badania włączono 39 pacjentów po korekcji ToF. Do oceny QoL użyto kwestionariusza SF-36. Wyniki porównano z rezultatami uzyskanymi w grupie kontrolnej, równoważnej pod względem wieku i płci. Ocenę kliniczną przeprowadzono na podstawie testu spiroergometrycznego.

Wyniki: Funkcjonowanie fizyczne (PF), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP), ogólne postrzeganie zdrowia (GH), funkcjonowanie społeczne (SF) i wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) znacząco różniły się w grupie badanej i kontrolnej. Skala fizyczna (PCS) i mentalna (MCS) były istotnie niższe w grupie badanej. PF, witalność (VT), zdrowie psychiczne (MH), MCS negatywnie korelowały z wiekiem pacjentów. Obserwowano pozytywną korelację pomiędzy VO2 peak i PF ($r=0,6$; $p<0,001$), GH ($r=0,36$; $p=0,03$), PCS ($r=0,51$; $p=0,001$). Procentowe zużycie tlenu pozytywnie korelowało z PF ($r=0,43$; $p=0,007$), GH ($r=0,39$; $p=0,015$), PCS ($r=0,49$; $p=0,002$). Maksymalny czas wysiłku korelował z PF ($r=0,44$; $p=0,005$), GH ($r=0,34$; $p=0,03$) i PCS ($r=0,42$; $p=0,008$). Maksymalna częstotliwość rytmu na szczycie wysiłku korelowała z PF ($r=0,5$; $p=0,001$), BP ($r=0,32$; $p=0,04$), GH ($r=0,38$; $p=0,02$), VT ($r=0,32$; $p=0,04$), MH ($r=0,46$; $p=0,003$), PCS ($r=0,42$; $p=0,009$).

Wnioski: Wykazano silny związek pomiędzy obiektywną oceną wydolności fizycznej a fizycznymi aspektami QoL. Kompleksowa ocena QoL oraz obiektywnych narzędzi wydolności fizycznej powinna być używana jednocześnie w celu oceny statusu chorych po korekcji ToF.

ANDRZEJ DUBROWSKI

ZAKŁAD ANTROPOLOGII, INSTYTUT ZOOLOGII I BADAŃ BIOMEDYCZNYCH,
WYDZIAŁ BIOLOGII I NAUK O ZIEMI, UNIwersYTET Jagielloński

Ocena czynników wpływających na parametry spirometryczne u studentek

W wielu państwach europejskich obserwuje się stały wzrost zachorowalności na przewlekłe choroby układu oddechowego. Podstawową metodą oceny poprawności funkcjonowania układu oddechowego jest badanie spirometryczne.

Celem pracy była ocena parametrów spirometrycznych u zdrowych studentek uniwersytetu oraz określenie czynników potencjalnie skorelowanych: statusu społeczno-ekonomicznego oraz parametrów antropometrycznych.

Badania wykonano w listopadzie 2015 roku. Objęto nimi 152 studentki UJ oraz UP we Wrocławiu. Wykonano badanie spirometryczne, dokonano pomiaru wysokości, masy i obwodów klatki piersiowej, pasa i bioder zgodnie z obowiązującą metodyką antropometryczną oraz przeprowadzono badanie ankietowe.

Wyniki badań spirometrycznych u wszystkich badanych mieściły się w prawidłowym zakresie. Wyniki wieloczynnikowej analizy wariancji wykazały statystycznie istotne różnice pod względem FEV1/FVC ($p < 0,05$) oraz w zależności od czynnika wykształcenia ojca, a także ogólnego statusu społeczno-ekonomicznego. Najniższe wartości parametrów spirometrycznych stwierdzano u studentek, których ojcowie mieli wykształcenie średnie. Obserwuje się wzrost wartości wskaźnika wraz ze wzrostem SES.

Dokonano korelacji pomiędzy parametrami antropologicznymi i spirometrycznymi. Statystycznie istotną korelację zanotowano tylko w przypadku obwodu klatki piersiowej. Był on pozytywnie skorelowany z FVC%. U osób wysokich obserwuje się znacznie wyższe średnie wartości FVC% niż u osób o średniej oraz niskiej wysokości ciała. U osób wysokich obserwuje się także wyższą FEV1% oraz niższy FEV1/FVC niż u osób średnich i niskich, jednak różnica nie jest statystycznie istotna. U osób z otyłością oraz otyłością brzuszną, zarówno wyznaczoną przez kryterium obwodu pasa, jak i WHtR, obserwuje się niższe wartości FVC% i FEV1% oraz wyższe wartości FEV1/FVC. Analizując interakcje pomiędzy czynnikami społeczno-ekonomicznymi a parametrami antropometrycznymi, nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności.

JADWIGA DWORAK, MICHAŁ NATKANIEC, PIOTR MAJOR,
MAGDALENA PISARSKA, MICHAŁ PĘDZIWIATR, ANDRZEJ BUDZYŃSKI

II KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Co przedłuża hospitalizację po laparoskopowej adrenalektomii z dostępu przezotrzewnowego bocznego?

Czas hospitalizacji (LOS) często jest używany jako wskaźnik efektywności leczenia. Krótszy pobyt, przy niezmienionym zakresie i sposobie leczenia, redukuje koszt hospitalizacji.

Celem pracy jest ewaluacja czynników wpływających na czas pobytu w szpitalu pacjentów poddawanych zabiegowi laparoskopowej adrenalektomii z dostępu przezotrzewnowego bocznego (LTA).

Do badania włączono 248 pacjentów (95 mężczyźni i 153 kobiety) poddanych LTA w latach 2013–2016 w II Katedrze Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum UJ w Krakowie. Wypis ze szpitala powyżej drugiej doby po zabiegu uznano za przedłużony LOS. Przeanalizowano wpływ płci, wieku, historii medycznej, wskaźnika masy ciała, ryzyka powikłań okołoperacyjnych mierzonych w skali ASA, wielkości, lokalizacji i typu histologicznego guza, czasu zabiegu, objętości śródzabiegowej utraty krwi oraz odległości miejsca zamieszkania pacjenta od szpitala (PHTH) na LOS po LTA. Do analizy użyto modeli regresji logistycznej. W analizie wieloczynnikowej uwzględniono jedynie te zmienne, dla których w analizie jednoczynnikowej p -wartość $\leq 0,05$.

Mediana LOS po zabiegu w badanej grupie wynosiła 2 dni. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że czynnikami istotnie statystycznie związanymi z przedłużającym się LOS po LTA są: PHTH, czas zabiegu, objętość śródzabiegowej utraty krwi, ryzyko powikłań okołoperacyjnych równe 3 w skali ASA oraz typ histologiczny – guz chromochłonny (iloraz szans, 95% przedział ufności, p -wartość dla każdego kolejno: 2,503, 1,037–6,039, 0,0412; 1,017, 1,009–1,025, 0,0000; 1,004, 1,001–1,008, 0,0117; 4,318, 1,401–13,306, 0,0108 i 3,956, 1,664–9,405, 0,0019). W analizie wieloczynnikowej czynnikami istotnymi statystycznie okazały się pheochromocytoma (OR 3,599, 95%CI 1,445–8,966, $p=0,006$) i czas zabiegu (OR 1,013, 95%CI 1,003–1,022, $p=0,007$).

Przedłużający się LOS po LTA związany jest z czasem zabiegu oraz typem histologicznym – pheochromocytomą.

JADWIGA DWORAK, MICHAŁ NATKANIEC, PIOTR MAJOR, ANDRZEJ BUDZYŃSKI

II KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Czy laparoskopowa adrenalektomia z dostępu przezotrzewnowego bocznego jest bezpieczna w rękach rezydentów w trakcie specjalizacji?

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa planowych adrenalektomii laparoskopowych z dostępu przezotrzewnowego bocznego (LTA) wykonywanych przez rezydentów w trakcie ich szkolenia w dziedzinie chirurgii ogólnej.

Do badania włączono 258 pacjentów (97 mężczyzn i 161 kobiety) poddanych planowej LTA w latach 2013–2016 w II Katedrze Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum UJ w Krakowie. Pacjenci, u których adrenalektomia była częścią rozleglejszego zabiegu, w tym obustronnej adrenalektomii, zostali wykluczeni z badania. W grupie 1 znaleźli się chorzy operowani przez rezydentów, a w grupie 2 – przez specjalistów. Przeanalizowano czas zabiegu, średnią śródoperacyjną utratę krwi, liczbę komplikacji, konwersji do techniki otwartej, zmian operatora i reperacji oraz czas hospitalizacji (LOS).

Średni czas zabiegu wynosił 80 min (35–190, SD $\pm 32,5$) i 100 min (30–350, SD $\pm 46,3$) odpowiednio w pierwszej i drugiej grupie ($p=0,1246$). Średnia utrata krwi w grupie 1 wyniosła 40, a w grupie 2 – 50 ($p=0,18053$). Zarejestrowano 22 główne komplikacje śródoperacyjne (8,5%) – 2 (4,8%) w grupie pierwszej i 20 (9,2%) w grupie drugiej. Odnotowano 19 (8,8%) zmian operatora na bardziej zaawansowanego, w tym 5 w grupie pierwszej i 14 w grupie drugiej. Średni LOS po zabiegu wyniósł 2 dni w obydwu grupach ($p=0,5230$).

Planowa LTA wykonywana przez nadzorowanego rezydenta jest bezpieczną procedurą. Zarówno dobieranie potencjalnie prostszych zabiegów (mniejszy, potencjalnie niezłośliwy, nieaktywny hormonalnie guz), jak i taktyka zamiany operatora na bardziej doświadczonego w razie trudności lub pojawiających się komplikacji w trakcie zabiegu pozwala na uniknięcie większych powikłań.

KATARZYNA ANNA DYŁĄG

KATEDRA PEDIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI;
KLINIKA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO,
WOJEWÓDZKI SPECJALISTYCZNY SZPITAL IM. ŚW. LUDWIKA W KRAKOWIE

**Analiza nieprawidłowości występujących
w obrazie MRI mózgowia u pacjentów
z płodowym zespołem alkoholowym (FAS),
częściowym płodowym zespołem alkoholowym (pFAS)
i neurorozwojowymi uszkodzeniami związanymi
z narażeniem na alkohol w życiu płodowym (ARND)**

Wstęp: Celem badania była ocena nieprawidłowości znalezionych w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia (MRI) u dzieci z płodowym zespołem alkoholowym (FAS), częściowym płodowym zespołem alkoholowym (pFAS) i neurorozwojowymi uszkodzeniami związanymi z narażeniem na alkohol (ARND).

Materiały i metody: Analizie poddano wyniki MRI u 121 pacjentów, którym postawiono rozpoznanie FAS, pFAS lub ARND według kryteriów kanadyjskich. Grupa obejmowała 71 pacjentów z FAS, 33 z pFAS, 17 z ARND. Średnia wieku wynosiła 8,03 roku (SD 4,07).

Wyniki: Nieprawidłowości stwierdzono u 61,98% pacjentów. Zmiany demielinizacyjne (23,15%) oraz zwężenie ciała modzelowatego (20,7%) i asymetria komór (18,8%) charakteryzowały się największą częstością występowania. Zmiany o typie demielinizacji oraz zwężenie ciała modzelowatego występowały istotnie częściej w grupie dzieci ≤ 4 . roku życia (odpowiednio: 41,7% vs. 18,6%, $p=0,016$ oraz 50,0% vs. 13,4%, $p<0,001$). Wiek ≤ 4 . roku życia był czynnikiem prognostycznym dla występowania zmian demielinizacyjnych oraz zwężenia ciała modzelowatego niezależnie od rozpoznania FAS. W grupie młodszych dzieci częściej niż u starszych dzieci obserwowano mnogie nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w MRI (54,2% vs. 14,4%, $p<0,001$). Iloraz szans dla mnogich nieprawidłowości OUN wynosił 0,84 wraz ze wzrostem wieku o rok (95%CI 0,73–0,97), $p=0,016$. W zależności od rozpoznania mnogie zmiany w OUN obserwowano częściej u pacjentów z FAS niż z pFAS i ARND. Zarówno wiek ≤ 4 . roku życia, jak i rozpoznanie FAS stanowiły niezależny czynnik prognostyczny mnogich zmian OUN w wielorakiej regresji logistycznej.

Wnioski: W rezonansie magnetycznym mnogie nieprawidłowości w OUN obserwowano częściej u młodszych dzieci niż u starszych. Zmiany demielinizacyjne i zwężenie ciała modzelowatego charakteryzowały się większą częstością w grupie młodszych pacjentów z FASD.

ANNA DZIEŻA-GRUDNIK*, OLGA SIGA*, JOLANTA WALCZEWSKA*,
PAWEŁ WOŁKOW**, AGNIESZKA BORYS**, JAROSŁAW KRÓLCZYK*,
KRZYSZTOF REWIUK*, BARBARA WIZNER*, TOMASZ GRODZICKI*

* KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ** OŚRODEK ZAAWANSOWANYCH TECHNOLOGII MOLEKULARNYCH
OMICRON, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Związek pomiędzy poziomem urokortyny 2 a funkcją lewej komory u pacjentów ze świeżo wykrytym nadciśnieniem tętniczym

ZAŁOŻENIA: Wykazano, że urokortyna 2 ma działanie wazodylatacyjne oraz kardioprotekcyjne. Jej podniesiony poziom stwierdzono u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca. Brak jednak badań oceniających poziom urokortyny 2 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

CEL BADAŃ: Określenie poziomu urokortyny 2 u pacjentów ze świeżo wykrytym nadciśnieniem tętniczym oraz ocena związku pomiędzy poziomem urokortyny 2 a funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory.

METODYKA: Przebadano 37 pacjentów z nieleczonym dotychczas nadciśnieniem tętniczym. Oznaczono poziom urokortyny 2 i podstawowe wskaźniki biochemiczne, a także wykonano badanie echokardiograficzne oraz całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego. Badanych podzielono na dwie grupy w zależności od średniego poziomu urokortyny 2 (grupa 1 – poziom urokortyny 2 poniżej 9,86 [ng/ml]; grupa 2 – powyżej 9,86 [ng/ml]). Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testu T-Studenta, U-Manna Whitneya oraz testu Pearsona lub Spearmana.

WYNIKI: Średni poziom urokortyny 2 dla wszystkich badanych wyniósł 9,86 ± 5,38 [ng/ml]. Grupy nie różniły się płcią, wiekiem, wartością ciśnienia tętniczego i wskaźnikami biochemicznymi (takimi jak poziom glukozy we krwi, HbA1C, poziom insuliny, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i NTproBNP) ani parametrami funkcji rozkurczowej lewej komory (tabela 1). W grupie z wyższym poziomem urokortyny stwierdzono niższą frakcję wyrzutową. Poziom urokortyny 2 korelował z wartością frakcji wyrzutowej.

WNIOSKI: Wyższy poziom urokortyny 2 jest związany z subklinicznym pogorszeniem funkcji skurczowej lewej komory u pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym. Być może jest on markerem mechanizmów kompensacyjnych wtórnych do dysfunkcji skurczowej lewej komory.

Tab. 1. Charakterystyka grup pacjentów

	Grupa 1 N=21	Grupa 2 N=16	Wartość p
Wiek (lata)	42 ±12	43 ±12	0,8
Płeć n, % męska	12 (57%)	9 (56%)	0,95
24-SBP (mmHg)	136,2 ±9,3	135,1 ±5,4	0,69
24-DBP (mmHg)	88,7 ±8,9	84 ±7,5	0,1
EF (%)	70,2 ±8,6	64,8 ±6,5	0,043
E/A	1,14 ±0,32	1,13 ±0,35	0,92
E/E'	9,3 ±3,17	10,2 ±1,68	0,3
IVRT (s)	0,1 ±0,02	0,09 ±0,02	0,42
DcT (s)	0,24 [0,19–0,29]	0,22 [0,19–0,24]	0,4
LVMI (g/m ²)	96,53 [83,67–103,67]	91,68 [75,59–125,17]	0,77
LAVI (mL/m ²)	19,26 ±4,43	23,25 ±7,85	0,11
IVSTd (mm)	11,02 ±1,5	11,05 ±2,46	0,96
LVEDd (mm)	48,74 ±4,32	49,76 ±5,64	0,54
LVPWTd (mm)	11,04 ±1,77	10,79 ±1,75	0,67

Wartości prezentowane są jako średnie (SD – odchylenie standardowe) lub mediany [IQR – kwartyle].

24-SBP – 24-godzinne ciśnienie skurczowe

24-DBP – 24-godzinne ciśnienie rozkurczowe

EF – frakcja wyrzutowa

LVMI – indeks masy lewej komory

LAVI – objętość lewego przedsionka indeksowana względem powierzchni ciała

E/A – stosunek prędkości maksymalnych fali (E) do (A)

E/E' – stosunek prędkości maksymalnych fali E do E'

IVRT – czas rozkurczu izowolumetrycznego

DcT – czas deceleracji

IVSTd – wymiar końcoworozkurczowy przegrody międzykomorowej

LVEDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory

LVPWTd – wymiar końcoworozkurczowy ściany lewej komory

Źródło: opracowanie własne.

PAULINA FATYGA*, MAŁGORZATA FEDYK-ŁUKASIK*, AGNIESZKA PAC**, ANNA SKALSKA*

* KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERIATRII, SZPITAL UNIwersYTECKI w KRAKOWIE ** KATEDRA EPIDEMIOLOGII I MEDYCYNY ZAPOBIEGAWCZEJ, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

W poszukiwaniu markerów ryzyka niedożywienia u osób starszych – czy NT-proBNP to dobry wybór?

ZAŁOŻENIA: Niedożywienie jest czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności i pogorszenia jakości życia osób starszych. To stan trudno odwracalny, dlatego szczególnie ważne jest zidentyfikowanie osób zagrożonych niedożywieniem.

CEL PRACY: Ocena zależności pomiędzy stanem odżywienia i stężeniem NT-proBNP we krwi osób starszych.

METODYKA: U pacjentów Poradni Geriatrycznej wykonano pomiary antropometryczne, wyliczono BMI, oceniono ryzyko niedożywienia skalą Mini Nutritional Assessment (MNA), zbadano densytometrycznie skład ciała oraz oznaczono stężenie NT-proBNP w surowicy krwi. Wyznaczono kwartyle stężenia NT-proBNP i przeanalizowano zależność między stanem odżywienia a stężeniem NT-proBNP (w kwartylach).

WYNIKI: Średni wiek 106 pacjentów wynosił $73,1 \pm 8,99$. Niewydolność serca była zdiagnozowana u 77 (72,6%), a ryzyko niedożywienia u 30 pacjentów (28,3%). Wraz ze wzrostem stężenia NT-proBNP w kwartylach wzrastał odsetek pacjentów z ryzykiem niedożywienia: I – 18,5%, II – 11,5%, III – 37,0% i IV – 46,2% ($p=0,048$), czemu towarzyszył spadek BMI z $29,4 \text{ kg/m}^2$ w I kwartylu do $26,8 \text{ kg/m}^2$ w IV ($p=0,048$). Podobnie obserwowano spadek zawartości tłuszczu w organizmie z $40,6 \pm 6,4 \text{ kg}$ w pierwszym kwartylu do $30,3 \pm 8,2 \text{ kg}$ w czwartym ($p=0,001$). W analizie regresji logistycznej skorygowanej do wieku i płci ryzyko niedożywienia było związane ze zwiększonym stężeniem NT-proBNP (na kwartyl): OR=2,23; 95% CI: 1,37–3,63; $p=0,001$. Stężenie NT-proBNP w czwartym kwartylu było związane z prawie 8-krotnie wyższym ryzykiem niedożywienia (OR=7,9; 95% CI: 1,79–34,98; $p=0,001$). Wraz ze wzrostem NT-proBNP o 100 pg/ml ryzyko niedożywienia było wyższe o 3% (OR=1,03; 95% CI: 1,009–1,051; $p=0,004$).

WNIOSKI: Wysoki poziom NT-proBNP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niedożywienia u osób starszych. U pacjentów w wieku podeszłym z podwyższonym stężeniem NT-proBNP należy oceniać ryzyko niedożywienia.

ELŻBIETA FIEDOR

ZAKŁAD FIZJOLOGII I TOKSYKOLOGII ROZRODU,
WYDZIAŁ BIOLOGII I NAUK O ZIEMI, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Wpływ antagonistów receptora leptyny na proliferację komórek warstwy ziarnistej jajnika

Ziarniszczaaki są drugim typem najczęściej diagnozowanych nowotworów jajnika. Występują w dwóch formach histopatologicznych: dojrzałej, diagnozowanej najczęściej u kobiet w wieku okołomenopauzalnym (95% przypadków), oraz młodzieńczej, diagnozowanej u młodych kobiet i dziewczynek przedwcześnie dojrzewających (5% przypadków). Mimo że są to nowotwory wolno rosnące, wykrywane zwykle w pierwszym stadium zaawansowania, nie ma określonego leczenia wspomagającego chirurgię.

Leptyna jest niewielkim białkiem (16kDa) produkowanym przez adipocyty. W podwyższonych stężeniach wykazuje ona działanie mitogenne i angiogenne. Liczne badania wskazują, że leptyna stymuluje proliferację komórek nowotworu jajnika, piersi, prostaty, przełyku i płuc. Spodziewamy się, że stosowanie selektywnych antagonistów receptora leptyny wpłynie na odwrócenie jej mitogennego działania na komórki prawidłowe i nowotworowe warstwy ziarnistej jajnika. Wcześniejsze wyniki badań wykazały hamujący wpływ antagonistów jej receptora: SHLA (superaktywny antagonist receptora leptyny) i Lan-2 (mutant L39A/D40A/F41A/I42A) na proliferację komórek nowotworu wywodzących się z nabłonka jajnika.

Celem badań było określenie wpływu antagonistów receptora leptyny: SHLA, Lan1 (mutant L39A/D40A/F41A) i Lan2, na proliferację prawidłowych komórek warstwy ziarnistej jajnika (linia HGrC1) oraz linii nowotworowych COV434 i KGN, reprezentujących odpowiednio formę młodzieńczą i dojrzałą nowotworu jajnika.

Proliferację komórek zmierzono za pomocą testu kolorymetrycznego, polegającego na inkorporacji bromodeoksyurydyny (BrdU), która jest analogiem tymidyny, podczas replikacji DNA.

Wykazano, że leptyna stymuluje proliferację we wszystkich zastosowanych liniach komórkowych. W linii komórek prawidłowych HGrC1 antagoniści SHLA i Lan2 najefektywniej hamują leptyną stymulowaną proliferację. W liniach COV434 i KGN wszyscy stosowani antagoniści obniżali poziom pro-

liferacji, przy czym większe zahamowanie było obserwowane w komórkach reprezentujących dojrzałą formę nowotworu.

Uzyskane wyniki sugerują możliwość zastosowania antagonistów receptora leptyny w leczeniu nowotworów jajnika pochodzących z komórek ziarnistych.

Finansowanie: DS/MND/WBiNoZ/1/15/2016.

JOANNA FRANCZYK-GLITA*, KRZYSZTOF RUTKOWSKI**, JERZY SOBAŃSKI**,
EDYTA DEMBIŃSKA**, MICHAŁ MIELIMĄKA**, KATARZYNA CYRANKA**,
BOGNA SMIATEK-MAZGAJ**, ŁUKASZ MÜLDNER-NIECKOWSKI**

* ZAKŁAD TERAPII RODZIN I PSYCHOSOMATYKI, KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** KATEDRA PSYCHOTERAPII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; *** PRACOWNIA SEKSUOLOGII,
KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Dysfunkcje seksualne u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń nerwicowych

ZAŁOŻENIA: Celem przedstawionego badania była ocena nasilenia objawów dysfunkcji seksualnych u kobiet i mężczyzn z rozpoznaniem zaburzenia nerwicowego.

MATERIAŁ I METODA: W badaniu wzięło udział 268 osób (183 kobiety, 85 mężczyzn). Oceniono nasilenie poszczególnych grup objawów lękowych (Kwestionariusz Objawowy – KO „0”) oraz objawów dysfunkcji seksualnych (Kwestionariusz Satysfakcji z Życia Seksualnego – KSS2). Grupę badaną stanowili pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń nerwicowych. Większość badanych określiła swoją orientację seksualną jako heteroseksualną, 5% jako biseksualną, a 2,5% jako homoseksualną. Przeprowadzono statystyczną analizę istotności różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie występowania objawów.

WYNIKI: Oceniono funkcjonowanie seksualne osób badanych w zakresie: zaburzeń pożądania, zaburzeń podniecenia, zaburzenia orgazmu, bólu w czasie zbliżeń, dyssatisfakcji ze zbliżeń, napięcia w czasie zbliżeń, lęku w czasie zbliżeń, negatywnej oceny zbliżeń.

Kobiety najczęściej zgłaszały zbyt krótki czas trwania gry wstępnej oraz zbyt długi czas trwania stosunku płciowego, poczucie nudy i monotonii w trakcie zbliżeń, własny brak zaangażowania i bierność oraz zupełny brak pożądania i ochoty na stosunek, a także niemożliwość odprężenia się i osiągnięcia orgazmu

Mężczyźni najczęściej obawiali się niezaspokojenia partnerki (partnera) oraz zbyt krótkiego stosunku, mieli trudność w odprężeniu się w sytuacji erotycznej lub uważali, że partnerka lub partner nie współżyli w oczekiwany przez nich sposób.

MAGDALENA MARIA FRĄCZEK-JUCHA*, PAWEŁ ROSTOFF*, JACEK ŁACH**,
JADWIGA NESSLER*, ANDRZEJ GACKOWSKI*/***

* KLINIKA CHOROBY WIEŃCOWEJ I NIEWYDOLNOŚCI SERCA; ** ODDZIAŁ KLINICZNY
CHORÓB SERCA I NACZYŃ; *** ZESPÓŁ PRACOWNI NIEINWAZYJNEJ DIAGNOSTYKI UKŁADU KRAŻENIA,
KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II; WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI,

Ocena zaburzeń oddychania w czasie snu na podstawie 24-godzinne monitorowania EKG metodą Holtera u chorych ze stabilną chorobą wieńcową oraz u pacjentów z niewydolnością serca – korelacje z danymi klinicznymi

Założenia: Zaburzenia oddychania w czasie snu (ZOCS) u pacjentów z chorobami układu krążenia wiążą się ze złym rokowaniem, ale bywają często nierozpoznane. Analiza 24-godzinne monitorowania EKG metodą Holtera (H-EKG) umożliwia ocenę średniego szacowanego wskaźnika bezdechów i spłyconych oddechów – eAHI (na podstawie analizy zmian impedancji klatki piersiowej oraz zmienności rytmu serca).

Celem badania była ocena występowania ZOCS szacowanych na podstawie analizy H-EKG u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (CAD) oraz niewydolnością serca (HF).

Metodyka: Do badania włączono 90 osób: 30 kolejnych chorych z HF z obniżoną LVEF (HFrEF) o etiologii niedokrwiennej (grupa A), 30 chorych ze stabilną CAD (grupa B) oraz grupę kontrolną (grupa C) – 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. U wszystkich chorych wykonano EKG-H i obliczono eAHI. Z grupy A wyodrębniono podgrupy A1 – eAHI<15 i A2 – eAHI≥15.

Wyniki: Wartości wskaźnika eAHI w grupach A, B i C wynosiły odpowiednio $27,9 \pm 19,9$ vs. $21,8 \pm 17,3$ vs. $15,7 \pm 12,2$, przy czym znamienna okazała się tylko różnica pomiędzy grupą A i C ($p=0,006$). ZOCS występowały częściej w grupie A niż C (70,0% vs. 40,0%; $p=0,019$). Wykazano słabą korelację między wartością eAHI a wymiarem końcowo-rozkurczowym lewej komory (LVEDD) ($r=0,282$; $p<0,05$). Podgrupy A1 i A2 nie różniły się istotnie pod względem ocenianych w badaniu parametrów kliniczno-demograficznych.

Wnioski: ZOCS występują częściej w HFrEF niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wartości eAHI są wyższe u chorych z HFrEF w porównaniu do chorych na nadciśnienie tętnicze. Wykazano istotną, lecz słabą korelację między wartością eAHI i LVEDD.

ANNA FURGAŁA, ADRIAN PODKOWAKATEDRA FARMAKODYNAMIKI, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński,

Aktywność przeciwlękowa nowych pochodnych piperydyny u myszy

Założenia: Zaburzenia lękowe to grupa schorzeń o złożonej etiopatogenezie i zróżnicowanej wrażliwości na stosowaną farmakoterapię. Dane literaturowe wskazują, że w powstawaniu zaburzeń lękowych najważniejszą rolę odgrywają nieprawidłowości w układzie GABA-ergicznym i serotoniner-gicznym. W lęku wykazano również zaburzenia innych układów neuroprze-kaźnikowych, w tym układu opioidowego. Dlatego też w leczeniu zaburzeń lękowych stosowane są klasyczne anksjolityki (leki GABA-ergiczne), a także leki z innych grup, w tym leki wpływające na układ serotoniner-giczny (między innymi leki przeciwdepresyjne).

Celem niniejszej pracy było zbadanie aktywności przeciwlękowej dwóch związków, pochodnych piperydyny: UK-901, wykazującego powinowactwo do receptorów μ -opiodowych, oraz UK-987, wykazującego powinowactwo do receptorów μ -opiodowych i serotoninowych 5-HT_{1A}, w zwierzęcych modelach lęku, tj. teście czterech płytek i teście zakopywania kulek u myszy C57BL/6J.

Metodyka: Badane związki podawano w postaci zawiesiny w 1% roztworze Tweenu 80, dootrzewnowo w dawce 30 mg/kg, 60 min przed testem behawioralnym. W teście czterech płytek badano wpływ ww. związków na liczbę przejść „karanych” prądem elektrycznym, natomiast w teście zakopywania kulek liczono liczbę zakopanych kulek (miara zaburzeń kompulsywnych).

Wyniki: W teście czterech płytek znamiennej statystycznie aktywność przeciwlękową wykazał związek UK-901 ($p < 0,05$). W teście zakopywania kulek działanie przeciwlękowe wykazał związek UK-987 ($p < 0,001$).

Wnioski: Uzyskane rezultaty wskazują, że związek UK-901, który wpływa na układ opiodowy, tłumi reakcje lękowe indukowane bodźcem elektrycznym, przypominając swym działaniem leki GABA-ergiczne. Natomiast związek UK-987, działający przez układ opiodowy i serotoniner-giczny, hamuje reakcje lękowe o charakterze zaburzeń kompulsywno-obsesyjnych (test zakopywania kulek), co potwierdza istotną rolę deficytu serotoniner-gicznego w tym rodzaju lęku.

Badania sfinansowane w ramach dotacji statutowej UJ CM K/ZDS/005546.

ANNA GAWDA, GRZEGORZ MAJKA, BERNADETA NOWAK,
MAŁGORZATA ŚRÓTTEK, JANUSZ MARCINKIEWICZ

KATEDRA IMMUNOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński,

Ekspozycja makrofagów na zanieczyszczenia powietrza (PM) zwiększa ich reaktywność na stymulację LPS

Zanieczyszczenia (PM) obecne w powietrzu zwiększają reaktywność makrofagów na stymulację LPS.

Ekspozycja na cząsteczki zanieczyszczeń (PM 2,5; 10) obecnych w powietrzu od lat kojarzona jest z patogenezą chorób płuc i innych chorób układu oddechowego. Zanieczyszczenia powietrza wydają się mieć znaczący wpływ na indukcję stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej. Jednakże rola makrofagów w tych procesach nie jest jeszcze dobrze poznana.

W prowadzonych badaniach *in vitro* testowano wpływ cząsteczek zawartych w zanieczyszczonym powietrzu na mysie otrzewnowe makrofagi. Do badań używano dostępnej komercyjnie, wystandaryzowanej mieszaniny cząstek pozyskanych z terenów miejskich (NIST SRM 1648a). W stężeniach niecytotoksycznych ($\leq 30 \mu\text{g/ml}$) nie zaobserwowano syntezy mediatorów zapalnych. Jednakże ekspozycja makrofagów na NIST SRM 1648a z następującą stymulacją LPS spowodowała zwiększenie sekrecji cytokin takich jak TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12p40. Efekt ten może skłaniać do postawienia hipotezy, że kontakt *in vivo* z zanieczyszczeniami obecnymi w powietrzu może prowadzić do rozwoju odczynu zapalnego, który ma istotne znaczenie w patogenezie przewlekłych chorób o podłożu zapalnym.

IWONA GAWRON, MAGDALENA ŁOBODA, DOROTA BABCZYK, INGA LUDWIN,
PAWEŁ BASTA, KAZIMIERZ PITYŃSKI, ARTUR LUDWIN

KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński,

Częstość raka endometrium i rozrostów endometrium u kobiet w wieku przedmenopauzalnym poddanych zabiegowi wyłyżeczkowania jamy macicy z powodu nieprawidłowego krwawienia macicznego

Założenia: Nieprawidłowe krwawienie maciczne (*abnormal uterine bleeding*, AUB) jest najczęstszym objawem raka endometrium (*endometrial cancer*, EC), rozrostu endometrium z atypią (*atypical hyperplasia*, AH) lub bez atypii (*endometrial hyperplasia*, EH). Ryzyko raka jest znacznie niższe u kobiet w wieku rozrodczym niż po menopauzie. Otyłość i wiek są znanymi czynnikami ryzyka. Biopsja endometrium jest zalecana u kobiet z ryzykiem EC.

Cel: Określenie częstości EC, AH i EH u kobiet przed menopauzą poddanych wyłyżeczkowaniu jamy macicy (*dilation and curettage*, D&C) z powodu AUB. Oszacowanie ryzyka EC i AH u kobiet z nadwagą i otyłością oraz dwoma rodzajami AUB według PALM-COEIN: krwotocznymi miesiączkami (*heavy menstrual bleeding*, AUB-HMB) oraz krwawieniami międzymiesiączkowymi (*intermenstrual bleeding*, AUB-IMB).

Metodyka: Badania retrospektywne w populacji kobiet poddanych D&C w 2016 roku. Ustalono częstość występowania EC, AH, EH. Oceniono wpływ wieku, wskaźnika masy ciała (BMI), AUB-HMB/AUB-IMB na występowanie nieprawidłowej histologii (EC, AH, EH). Model zbudowany przy użyciu regresji krokowej wstecznej i walidacji w mechanizmie v-krotnego sprawdzania krzyżowego nie wykazał statystycznie istotnego związku.

Wyniki: EC potwierdzono w 0,9% przypadków, AH w 1,4% (2,3% kobiet z AH lub EC). EH wykryto u 7,5% kobiet. Wysokie BMI zwiększa ryzyko AH (OR 1,16). Obecność HMB, w porównaniu do IMB, zmniejsza prawdopodobieństwo EH (OR 0,24). IMB zwiększa ryzyko rozpoznania EH 4,1 razy w porównaniu do HMB (OR 4,1).

Wnioski: U kobiet przed menopauzą poddanych D&C EC występuje rzadko. Istnieje potrzeba opracowania skuteczniejszych metod selekcji do biopsji endometrium niż powszechnie stosowane. Wiek i BMI nie wydają się czynnikami, które powinny być wykorzystywane w tym celu.

MAJA GILARSKA*, MAŁGORZATA KLIMEK*, MAGDALENA NITECKA**,
GRAŻYNA DUTKOWSKA**, MONIKA GASIŃSKA***, PRZEMKO KWINTA*

* KLINIKA CHOROÓB DZIECI, UNIWERSYTECKI SZPITAL DZIECIĘCY W KRAKOWIE;

** PORADNIA PSYCHOLOGII ROZWOJOWEJ I KLINICZNEJ, UNIWERSYTECKI SZPITAL DZIECIĘCY
W KRAKOWIE; *** ODDZIAŁ REHABILITACJI, UNIWERSYTECKI SZPITAL DZIECIĘCY W KRAKOWIE

Użyteczność najczęściej stosowanych pediatrycznych testów do oceny zaburzeń neurorozwojowych w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie z bardzo małą masą urodzeniową

Cel: Wielopłaszczyznowa ocena zaburzeń neurorozwojowych u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz ocena przydatności testów najczęściej stosowanych do monitorowania rozwoju dzieci. Celem było również poszukiwanie czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń rozwoju u tych dzieci.

Metody: Badaniem objęto 89 czterolatek urodzonych z masą urodzeniową <1500 g. U dzieci wykonano pomiary antropometryczne oraz ocenę: dużej motoryki (GMFM), percepcji wzrokowej (DTVP-2), niewerbalnych umiejętności poznawczych (test Leitera), zdolności werbalnych (TSD), samodzielności (WeeFIM) oraz temperamentu (EAS-C).

Wyniki: Najbardziej znaczące nieprawidłowości dotyczyły zdolności werbalnych, percepcji wzrokowej oraz temperamentu. Wyniki testów WeeFIM, DTVP-2, Leitera oraz TSD korelowały ze sobą. Najmniejszy odsetek dzieci z obniżoną punktacją w teście WeeFIM wskazuje, że test ten jest najbardziej wartościowym narzędziem do identyfikacji pacjentów z najcięższymi zaburzeniami. W związku z najwyższym odsetkiem dzieci z zaburzeniami percepcji wzrokowej DTVP wydaje się dobrym narzędziem do oceny dzieci urodzonych przedwcześnie, u których nie wykazano odchyień w teście WeeFIM. W ocenie rozwoju motorycznego GMFM wydaje się bardziej adekwatnym narzędziem niż diagnoza mózgowego porażenia dziecięcego (CP). Niemal 20% dzieci z grupy badanej nie osiągnęło zadowalających wyników GMFM, podczas gdy jedynie u 9% zdiagnozowano CP. Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych są: masa urodzeniowa za mała w stosunku do wieku płodowego oraz ciężkie powikłania wcześniactwa. Funkcję ochronną pełni uczęszczanie dziecka do przedszkola.

Wnioski: Dzieci urodzone przedwcześnie z bardzo małą masą urodzeniową mogą prezentować deficyty niemal w każdym aspekcie oceny psychometrycznej. Wierzymy, że WeeFIM, GMFM oraz DTVP są najbardziej użytecznymi testami w ich ocenie neurorozwojowej. Dzieci z poważnymi powikłaniami wcześniactwa mogą wymagać bardziej wnikliwej diagnostyki.

ANNA GLAJCAR

KATEDRA PATOMORFOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Komórki limfoidalne w raku piersi

Komórki limfoidalne, takie jak limfocyty T, limfocyty B i komórki NK, stanowią główny element nacieku zapalnego w mikrośrodkowisku nowotworowym. Aktualnie uważa się, że ich obecność w tkance guza może mieć znaczenie rokownicze dla pacjentów z rakiem piersi, jednak dane literaturowe dotyczące zależności pomiędzy intensywnością nacieku komórek limfoidalnych a poszczególnymi czynnikami prognostycznymi w raku piersi są niejednoznaczne.

Celem pracy było określenie zależności między liczebnością limfocytów T, limfocytów B oraz komórek NK a występowaniem innych czynników rokowniczych w raku piersi, ze szczególnym uwzględnieniem podtypów molekularnych raka piersi. 92 preparaty tkankowe zaklasyfikowane jako inwazyjny rak piersi wybarwiono immunohistochemicznie na obecność antygenów CD45RO, CD20 i CD56, a następnie w mikroskopie świetlnym oceniono intensywność nacieku poszczególnych populacji komórek.

Pomiędzy poszczególnymi podtypami molekularnymi raka piersi wykazano istotne różnice w liczebności zarówno wewnątrz-, jak i okołoguzowych komórek T i B, a także w liczebności komórek NK na granicy zmiany złośliwej ($p < 0,05$). W analizowanych przypadkach bardziej intensywny naciek związany był z występowaniem podtypów: potrójnie ujemnego, nieluminalnego HER2-dodatniego i luminalnego B/HER2+ (w porównaniu z podtypami luminalnymi A i B raka piersi). Dla wszystkich analizowanych populacji komórek limfoidalnych zaobserwowano istotnie silniejszy naciek w rakach o najwyższym stopniu złośliwości histologicznej (G3) w porównaniu ze zmianami o niższym stopniu złośliwości. Ponadto zwiększona liczebność limfocytów T związana była z większą średnicą guza.

Powyższe wyniki wskazują na zależność pomiędzy zwiększonym naciekiem komórek limfoidalnych w mikrośrodkowisku nowotworowym a występowaniem niekorzystnych czynników rokowniczych w raku piersi.

AGNIESZKA GOŁĄB*, MAŁGORZATA KULESA-MROWIECKA**

* WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** INSTYTUT FIZJOTERAPII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Badanie związku pomiędzy rozkładem nacisku na podeszwowej stronie stóp a funkcjonowaniem stawów skroniowo-żuchwowych – badanie wstępne

Założenia: Zaburzenia czynnościowe stawów skroniowo-żuchwowych występują u znacznej części populacji, u kobiet nawet czterokrotnie częściej niż u mężczyzn. W literaturze donosi się o związkach pomiędzy dysfunkcjami stawów skroniowo-żuchwowych a kontrolą posturalną i rozkładem nacisku na podeszwowej stronie stóp, jednak nie jest to jeszcze dobrze poznane.

Cel pracy: Przeprowadzenie badań nad związkiem pomiędzy rozkładem nacisku na podeszwowej stronie stóp a funkcjonowaniem stawów skroniowo-żuchwowych.

Metodyka: Badaną grupę stanowiło 20 osób w wieku 20–24 lat (16 kobiet, 4 mężczyzn). U wszystkich przeprowadzono trzykrotnie badanie na platformie pedobarograficznej, badanie stawów skroniowo-żuchwowych, obejmujące pomiar zakresu ruchu odwodzenia w odniesieniu do normy indywidualnej, a ponadto oceniono mobilność kłykci żuchwy oraz zbaczanie żuchwy. Dodatkowo każdy badany wypełnił kwestionariusz autorskiej ankiety, obejmującej pytania dotyczące przebytych urazów, chorób, leczenia ortodontycznego i parafunkcji.

Wyniki: W wybranym przedziale wiekowym leczenie ortodontyczne wydaje się być normą: 11 kobiet i 3 mężczyzn było leczonych ortodontycznie i stanowią oni większość zarówno w grupie równomiernie, jak i asymetrycznie obciążającej kończyny dolne (odpowiednio 9 na 12 i 5 na 8). Analiza statystyczna wskazuje na istnienie zależności pomiędzy obciążaniem kończyn dolnych a zbaczaniem żuchwy. Wyodrębniona grupa charakteryzująca się asymetrycznym obciążaniem kończyn dolnych składa się z osób praworęcznych, bardziej obciążających lewą kończynę dolną. U 88% występuje zbaczanie żuchwy w lewo podczas odwodzenia.

Wnioski: Konieczne są dalsze badania, obejmujące większą grupę, z uwzględnieniem przedziałów wiekowych, w celu wyciągnięcia wiążących wniosków o badanych zależnościach, a także poszerzenie zakresu badania stawów skroniowo-żuchwowych, by zdobyć więcej informacji na temat związku pomiędzy rozkładem nacisku na podeszwowej stronie stóp a funkcjonowaniem stawów skroniowo-żuchwowych.

RENATA GOŁĘBIEWSKA-WIATRAC, MAŁGORZATA PORĘBA, MAGDALENA MOSTOWIK,
ALEKSANDER SINIARSKI, JADWIGA NESSLER, GRZEGORZ GAJOS

ODDZIAŁ KLINICZNY CHOROBY WIEŃCOWEJ I NIEWYDOLNOŚCI SERCA Z PODODDZIAŁEM INTENSYWNEGO
NADZORU KARDIOLOGICZNEGO, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II; INSTYTUT
KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Wybrane parametry krzepnięcia u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca w porównaniu do chorych z cukrzycą typu 2 i miażdżycą wielopoziomową

Wprowadzenie: Współistnienie cukrzycy typu 2 (DM2) i miażdżycy wiąże się z kilkukrotnym wzrostem ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, w których znaczną rolę odgrywa zakrzepica na podłożu uszkodzonej blaszki miażdżycowej ściany naczynia. Zarówno cukrzyca, jak i miażdżycą są związane z zaburzeniami krzepliwości krwi.

Cel: Określenie, czy zaawansowanie miażdżycy wyrażone współistnieniem miażdżycy tętnic obwodowych (PAD) zwiększa potencjał trombotyczny krwi i zmienia właściwości skrzepu fibrynowego u chorych z DM2 i chorobą niedokrwienną serca (CAD).

Metodyka: Do badania włączono 74 chorych (26 kobiet, 48 mężczyzn), średnia wieku: 65,58 lat ($\pm 6,84$), z DM2 i udokumentowaną miażdżycą. Chorych podzielono na 2 grupy na podstawie obecności PAD lub jej braku. Grupa A: chorzy z CAD i współistniejącą PAD oraz Grupa B: chorzy z CAD bez współistniejącej PAD. Oznaczono endogenne potencjały trombinowe (ETP) metodą kalibrowanego automatycznego trombogramu oraz parametry skrzepu fibrynowego: czas lizy (t50%) i przepuszczalność skrzepu fibrynowego (Ks).

Wyniki: W grupie A (N=26) w porównaniu do grupy B (N=48) nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie generacji trombin: ETP [nM*min] mediana=1397,17 (IQR 1262,87; 1496,44) vs. 1285,55 (IQR 1087,73; 1428,87), $p=0,2$, jak również dotyczących właściwości skrzepu fibrynowego: Ks [$\times 10^{-9} \text{cm}^2$] 6,93 (IQR 5,86; 7,65) vs. 6,83 (IQR 5,53; 8,58), $p=0,93$; t50% [min] 13,77 (IQR 11; 14,87) vs. 12,54 (IQR 11,5; 15,22), $p=0,99$.

Wniosek: Współistnienie miażdżycy tętnic obwodowych nie wpływa znacząco na zwiększenie potencjału trombotycznego i właściwości skrzepu fibrynowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca.

JACEK GÓRKA^{*/**}, KAMIL POŁOK^{*}, TERESA IWANIEC^{**}, KAROLINA GÓRKA^{***},
ANNA WŁUDARCZYK^{*/**}, JAKUB FRONCZEK^{**}, PHILIPPE DEVEREAUX^{****},
JOHN EIKELBOOM^{****}, JACEK MUSIAŁ^{**}, WOJCIECH SZCZEKLIK^{*/**}

^{*} KATEDRA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ^{**} WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ^{***} KLINIKA PULMONOLOGII, II KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ^{****} POPULATION HEALTH RESEARCH INSTITUTE, McMASTER UNIVERSITY AND HAMILTON HEALTH SCIENCES, HAMILTON, ON, CANADA

Podwyższony poziom markerów nadkrzepliwości i fibrynolizy jest związany z okołooperacyjnym uszkodzeniem mięśnia sercowego po zabiegu naczyniowym

Wstęp: Okołooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego po zabiegu poza-sercowym (MINS, *myocardial injury after noncardiac surgery*) jest powikłaniem o niejasnej patofizjologii, występującym w ciągu 30 dni po zabiegu i wpływającym znacząco na rokowanie pacjentów. Nadkrzepliwość indukowana przez zabieg operacyjny może przyczyniać się do niestabilności oraz pęknięcia blaszki miażdżycowej z następowym wykrzepianiem i uszkodzeniem mięśnia sercowego. W badaniu oceniono markery hemostazy przed zabiegiem i ich związek z MINS.

Metody: Spośród 475 pacjentów poddanych zabiegowi na naczyniach tętniczych u 47 chorych wystąpiło okołooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego (definicja MINS w badaniu – pooperacyjna $hsTnT \geq 50 \text{ ng L-1}$, z $\geq 20\%$ wzrostem po zabiegu). Grupa kontrolna składała się z 84 pacjentów bez MINS dopasowanych do grupy badawczej pod względem danych demograficznych i chorób towarzyszących. W badaniu oceniono następujące markery nadkrzepliwości i fibrynolizy: antytrombina, aktywność czynnika VIII (FVIII), aktywność i stężenie czynnika von Willebranda, fibrynogen, D-Dimery, kompleksy plazmina-antyplazmina (PAP), tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA). Ponadto oceniono poziom białka C-reaktywnego i ligandu CD40 w celu oceny aktywności stanu zapalnego.

Wyniki: Pacjenci z MINS mieli wyższą aktywność FVIII (185,5 vs. 155,15; %, $P=0,006$), vWF:CoR (223,3 vs. 160,4; %, $P<0,001$), vWF:Ag (316,9 vs. 236,9; %, $P=0,02$), fibrynogenu (5,6 vs. 4,2; g/L, $P=0,03$), D-Dimerów (1683,0 vs. 1093,0; ng/mL, $P=0,04$), PAP (747,3 vs. 511,5; ng/mL, $P=0,002$) i CRP (10,0 vs. 4,5; mg/L, $P=0,02$), lecz nie antytrombiny (94,7 vs. 94,4; %, $P=0,89$), tPA (11,1 vs. 9,7; ng/mL, $P=0,06$) i CD40L (8788,8 vs. 8574,8; pg/mL, $P=0,73$).

Wnioski: Podwyższone poziomy markerów nadkrzepliwości przed zabiegiem operacyjnym są związane ze zwiększonym ryzykiem MINS po zabiegu naczyniowym.

KAROLINA GÓRKA, JACEK GÓRKA, KAMIL POŁOK, MATEUSZ KÓZKA,
PIOTR BIJAK, MARZENA FROŁOW, JACEK MUSIAŁ, WOJCIECH SZCZEKLIK

II KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Powikłania tętnicze są częstsze niż żylna choroba zakrzepowo-zatorowa po operacji niekardiochirurgicznej i są związane z gorszym rokowaniem

Wstęp: Przez lata żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *Venous Thromboembolism*) uważana była za najistotniejsze powikłanie po zabiegu naczyniowym. Ostatnio wykazano jednak wysoką częstość występowania powikłań tętniczych, a najczęstszym z nich jest okołooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego po operacji niekardiochirurgicznej (MINS, *Myocardial Injury After Noncardiac Surgery*). Celem badania była ocena częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (DVT, *Deep Venous Thrombosis*) i MINS oraz ustalenie ich wpływu na rokowanie pacjentów.

Metody: W badaniu wzięło udział 167 kolejnych pacjentów, u których przeprowadzono zabieg operacyjny na naczyniach tętniczych w Oddziale Chirurgii Naczyń Szpitala Bonifratrów w Krakowie. Kryteria włączenia były następujące: wiek powyżej 45 lat, zabieg naczyniowy wykonywany w znieczuleniu ogólnym/regionalnym, co najmniej 4 dni hospitalizacji po zabiegu. Przed zabiegiem, 6 do 12 h po zabiegu, a także w pierwszym, drugim i trzecim dniu po operacji oznaczono poziom wysokoczułej troponiny T. Wszyscy pacjenci zostali ocenieni w badaniu ultrasonograficznym żył kończyn dolnych z testem uciskowym przed zabiegiem oraz 4 i 7 dni po zabiegu. 30 dni i 1 rok po zabiegu wykonano telefoniczny *follow-up*.

Wyniki: MINS zdefiniowano jako podwyższony poziom hsTnT pooperacyjnie ≥ 20 i < 65 ng/L ze zmianą ≥ 5 ng/L po zabiegu lub hsTnT ≥ 65 ng/L. MINS wystąpił u 52 na 167 pacjentów (31,1%). DVT zdiagnozowano tylko u 4 chorych (2,4%), a tylko w jednym przypadku zakrzepica była objawowa. Śmiertelność w grupie MINS w porównaniu do pacjentów bez MINS była znacznie wyższa (21,2% vs. 6,1%; $p < 0,05$). Żaden z pacjentów, którzy rozwinęli DVT, nie zmarł w ciągu roku od przeprowadzenia zabiegu.

Wnioski: MINS jest częstszy, a jego wpływ na śmiertelność roczną jest istotniejszy w porównaniu z DVT po zabiegu naczyniowym.

MAREK GROSICKI^{*/**}; STEFAN CHŁOPICKI^{**}; DOROTA ŁĄŻEWSKA^{*},
MAŁGORZATA WIĘCEK^{*}, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ^{*}

^{*} KATEDRA TECHNOLOGII I BIOTECHNOLOGII ŚRODKÓW LECZNICZYCH,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński;

^{**} Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET)

Adhezja ludzkich eozynofili do komórek śródbłónka – innowacyjny model funkcjonalny wykorzystany w badaniach nad nowymi związkami wykazującymi powinowactwo do receptorów H4 histaminowych

Ludzkie eozynofile posiadają zdolność do migracji z krwi obwodowej do ognisk zapalnych w wyniku specyficznej aktywacji. Migracja tych komórek jest procesem wieloetapowym, który wymaga między innymi adhezji komórek efektorowych do komórek śródbłónka naczyniowego. Histamina jest biogenną aminą o pleiotropowym działaniu, która uczestniczy między innymi w procesach zapalnych. Na podstawie naszych poprzednich badań udowodniliśmy, że histamina posiada zdolność do modulacji procesu adhezji ludzkich eozynofili do śródbłónka poprzez interakcję z receptorem H4 histaminowym [1].

Celem badań była ocena wpływu nowo otrzymanych związków o znanym powinowactwie do receptorów H4 histaminowych na proces adhezji ludzkich eozynofili do komórek śródbłónka.

Eozynofile wykorzystane w badaniach zostały wyizolowane z ludzkiej krwi obwodowej przy zastosowaniu negatywnej separacji immunomagnetycznej. Badania adhezji przeprowadzono w warunkach stacjonarnych na linii komórkowej śródbłónka EA.hy.926. W badaniach wykorzystano ligandy receptora H4 histaminowego: JNJ7777120, KP-9D, TR-DL-49, TR-DL-20, TR-DL-45, MWJ-3, TR-18, TR-7, JN-35, JN-25, JNJ10191584.

Wśród badanych związków KP-9D, TR-DL-49, TR-DL-20, TR-DL-45, MWJ-3, JN-35, JN-25 oraz JNJ10191584 obniżyły potencjał adhezyjny ludzkich eozynofili w obecności 1 μ M histaminy. Efekt tych związków został porównany z aktywnością wzorcowego liganda receptorów H4: JNJ7777120. Do związków o największym potencjale inhibicyjnym należały: KP-9D, JN-25 oraz TR-AF-45. Niespodziewanie związki TR-7 oraz TR-18 w obecności histaminy zwiększyły ilość eozynofili podlegających adhezji.

Podsumowując, badania adhezji ludzkich eozynofili do komórek śródbłónka są wartościowym modelem funkcjonalnym, dającym możliwość badania aktywności nowo otrzymanych ligandów receptorów histaminowych.

Badania finansowane z grantów NCN DEC-2011/02/A/NZ4/00031 i NCN DEC-2014/13/N/NZ7/00897.

Bibliografia:

Grosicki et al., "Eur. J. Pharmacol." 2016, 777, s. 49–59.

AGATA GRZYWACZ-KISIELEWSKA*,
JOANNA GDULA-ARGASIŃSKA**, BOŻENA MUSZYŃSKA***

* KATEDRA I ZAKŁAD BOTANIKI FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** ZAKŁAD Radioligandów, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; *** KATEDRA I ZAKŁAD BOTANIKI FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Analiza kwasów tłuszczowych wybranych gatunków grzybów jadalnych trawionych w sztucznych sokach trawiennych

Grzyby jadalne są cenione nie tylko za smak i aromat, ale także ze względu na wartości odżywcze oraz bogactwo związków bioaktywnych, co pozwala zaliczyć je do żywności funkcjonalnej. Zawartość kwasów tłuszczowych w grzybach jadalnych waha się w zależności od gatunku i wynosi od około 1 do 10% s.m. Ponadto stosunek kwasów tłuszczowych nasyconych do nienasyconych jest korzystny z dietetycznego i prozdrowotnego punktu widzenia (działanie przeciwwzapalne, zapobieganie zmianom miażdżycowym).

Celem badań było określenie zawartości kwasów tłuszczowych uwalnianych do sztucznych soków trawiennych z wybranych gatunków grzybów jadalnych.

Do eksperymentu wybrano 14 gatunków grzybów jadalnych zebranych w lasach mieszanych Polski południowej. Materiał grzybowy po liofilizacji wytrawiano z zastosowaniem sztucznych soków trawiennych w aparacie Gastroel-2014, który imituje warunki panujące w przewodzie pokarmowym człowieka. Zebrane po ekstrakcji frakcje poddano estryfikacji, a następnie wykonano analizę zawartości kwasów tłuszczowych techniką chromatografii gazowej.

W badanym materiale grzybowym duży udział stanowiły kwasy nasycone krótko- i średniołańcuchowe (średnio 75% całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych). Zawartość kwasu palmitynowego wynosiła średnio od 6,5% w ekstraktach z koźlarza babki do 8% w ekstraktach z bocznika ostrzygowatego. Wśród kwasów tłuszczowych jednonienasyconych stwierdzonych w ekstraktach grzybów dominował kwas oleinowy, stanowiąc we wszystkich gatunkach ok. 18%. Zawartość kwasów tłuszczowych wielonienasyconych wahała się w granicach kilku procent.

Aby zapewnić prawidłowe funkcjonowanie organizmu, ważne jest zachowanie równowagi w proporcjach pomiędzy kwasami tłuszczowymi nasyconymi i nienasyconymi. Grzyby jako dobre źródło kwasów nienasyconych mogą stanowić cenny składnik codziennej diety, a także stać się podstawą opracowania nowych leków.

ROMA BEATA HERMAN, MAŁGORZATA ŚLADEK, KRZYSZTOF FYDEREK

KLINIKA PEDIATRII I GASTROENTEROLOGII DZIECIĘCEJ,
UNIWEERSYTECKI SZPITAL DZIECIĘCY W KRAKOWIE

Średnia objętość krwinek płytkowych jako czynnik prognostyczny odpowiedzi klinicznej na leczenie Infliximabem u pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

Założenia i cel badania: Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to nieswoiste zapalenie jelita, dotykające coraz częściej dzieci. W leczeniu ciężkiej postaci choroby dominującym lekiem jest Infliximab (IFX). Utrata odpowiedzi na IFX u pacjentów z ChLC jest istotnym problemem klinicznym. W przeprowadzonych dotychczas badaniach u dorosłych wykazano, że objętość krwinek płytkowych (MPV) jest wartościowym wskaźnikiem prognostycznym odpowiedzi na IFX. Celem badania jest stwierdzenie, czy parametry kliniczno-laboratoryjne stosowane w predykcji odpowiedzi na IFX u dorosłych pacjentów z ChLC mogą mieć również zastosowanie u pacjentów pediatrycznych.

Materiały i metody: Przeprowadzono badanie pilotażowe, retrospektywne, do którego włączono 43 dzieci z ciężką postacią ChLC zakwalifikowanych do rocznej terapii IFX. U pacjentów oceniono odpowiedź kliniczną po III dawce leku oraz utrzymanie remisji klinicznej w trakcie rocznej terapii. Porównano wyjściowe parametry laboratoryjne i parametry po podaniu III dawki leku u pacjentów, którzy pozostali w trwałej remisji, oraz tych, którzy utracili odpowiedź na lek.

Wyniki: Spośród 43 dzieci (23 dziewczynki i 20 chłopców) z ChLC leczonych IFX brak odpowiedzi pierwotnej zaobserwowano u 2 pacjentów. Po roku utratę odpowiedzi zaobserwowano u kolejnych 18 pacjentów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w średniej wartości MPV ($p>0,05$) ani Δ MPV ($p>0,05$) po III dawce IFX pomiędzy pacjentami, którzy w trakcie rocznej terapii utrzymali odpowiedź na leczenie, a tymi, u których doszło do utraty odpowiedzi.

Wnioski: MPV oraz Δ MPV nie są istotnymi czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na IFX u pacjentów pediatrycznych. Inaczej jest u pacjentów dorosłych.

URSZULA HERMAN

WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Opracowanie i wdrożenie pierwszego na świecie rozwiązania telemedycznego w profilaktyce i terapii nietrzymania moczu u kobiet

Wstęp: Telemedycyna to forma wymiany informacji medycznych pomiędzy dwoma stronami, przebiegająca przy wykorzystaniu narzędzi telekomunikacyjnych. Jednym z obszarów rehabilitacji, w których aktualnie wdrażane są rozwiązania telemedyczne, jest rehabilitacja w dysfunkcjach mięśni dna miednicy (MDM). Badania pokazują, że aby uzyskać efekt terapeutyczny, konieczne jest wykonywanie regularnych i właściwie dobranych ćwiczeń MDM przez minimum 12 tygodni. Utrzymanie motywacji i codzienny trening, również w warunkach domowych, wydaje się kluczem do uzyskania poprawy w dysfunkcjach mięśni dna miednicy.

Cel pracy: Próba stworzenia elementów systemu telemedycznego do zdalnego treningu mięśni dna miednicy (MDM) i wstępna ocena jego efektywności wśród kobiet z objawami wysiłkowego nietrzymania moczu. Do badania wykorzystano bezprzewodową sondę dopochwową, łączącą się z aplikacją mobilną w telefonie pacjentki i przesyłającą dane do portalu telemedycznego.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w grupie 40 kobiet w wieku 25–41 lat w okresie od września 2015 do grudnia 2016 roku.

Wyniki: Po zdalnej terapii z wykorzystaniem telemedycyny u badanych odnotowano znaczne zmniejszenie lub całkowite wyeliminowanie objawów wysiłkowego nietrzymania moczu. Wśród pacjentek odnotowano wzrost siły skurczu mięśni dna miednicy. Wszystkie badane były zadowolone ze zdalnych ćwiczeń mięśni dna miednicy i systemu telemedycznego ze względu na oszczędność czasu i możliwość ćwiczenia w domu pod nadzorem specjalisty.

Wnioski: 1. Umożliwienie rehabilitacji w domu, pod nadzorem personelu medycznego, w celu oceny takich parametrów, jak siła, wytrzymałość i kontrola, a także prawidłowości wykonywania treningu, może obniżyć koszty leczenia. 2. Zwiększenie dostępności rehabilitacji dla kobiet po porodzie. 3. Rehabilitacja pod nadzorem specjalisty może zwiększyć motywację wśród kobiet z grup ryzyka oraz zaangażowanie w realizację zadań.

MARTA HOFFMANN, ANNA PTAK

ZAKŁAD FIZJOLOGII I TOKSYKOLOGII ROZRODU, KATEDRA FIZJOLOGII ZWIERZĄT, INSTYTUT ZOOLOGII
I BADAŃ BIOMEDYCZYNYCH, WYDZIAŁ BIOLOGII I NAUK O ZIEMI, UNIwersYTET Jagielloński

Bisfenol A oraz jego fluorowcowe pochodne tetrabromobisfenol A i tetrachlorobisfenol A stymulują ekspresję i sekrecję apeliny w komórkach nowotworowych jajnika drogą aktywacji receptora PPAR γ

Z danych epidemiologicznych wiadomo, że bisfenol A (BPA) oraz jego pochodne tetrabromobisfenol A (TBBPA) oraz tetrachlorobisfenol A (TCBPA) występują w surowicy krwi ludzi w stężeniach nanomolowych. Ponadto, nasze wcześniejsze badania pokazują, że BPA stymuluje progresję nowotworu jajnika, bezpośrednio wpływając na proliferację i migrację komórek oraz pośrednio na adipokiny – hormony tkanki tłuszczowej. Wiele badań wskazuje na związek między poziomem krążących adipokin a ryzykiem rozwoju nowotworów.

Celem prezentowanej pracy było określenie podstawowej ekspresji hormonu tkanki tłuszczowej – apeliny i jej receptora w komórkach nienowotworowych (HOSEpiC) i nowotworowych wyprowadzonych z warstwy epitelialnej (OVCAR-3, SKOV-3, Caov-3) oraz ziarnistej (COV434, KGN) jajnika. Zbadano również, czy ekspresja apeliny może być regulowana przez BPA i jego pochodne.

Podstawową ekspresję apeliny i jej receptora oznaczono metodą Real-time PCR. Najwyższą ekspresję receptora apeliny wykazano w komórkach epitelialnych raka jajnika, natomiast największą ekspresję i sekrecję apeliny zaobserwowano w komórkach warstwy ziarnistej. Ponadto, BPA, TBBPA oraz TCBPA w stężeniach nanomolowych zwiększają ekspresję i sekrecję apeliny w wybranej linii OVCAR-3. Metodą Alamarblue wykazano stymulujący wpływ apeliny na proliferację komórek. Zablockowanie receptora PPAR γ antagonistą GW9662, jak również metodą siRNA znosi stymulowaną przez BPA i jego pochodne sekrecję oraz ekspresję apeliny w komórkach OVCAR-3.

Podsumowując, BPA i jego pochodne wpływają na progresję raka jajnika poprzez stymulację ekspresji apeliny, która wykazuje działanie mitogenne.

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (numer grantu DEC-2013/09/B/NZ7/00405).

JERZY HOHENDORFF*, BARTŁOMIEJ MATEJKO*, ANDRZEJ GAWRECKI**,
MARTA WRÓBEL***, TERESA BENBENEK-KLUPA****,
MACIEJ TADEUSZ MAŁECKI*, DOROTA ZOZULIŃSKA-ZIÓŁKIEWICZ**, TOMASZ KLUPA*

* KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB METABOLICZNYCH, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński;

** KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB WENĘTRZNYCH I DIABETOLOGII, UNIwersYTET Medyczny
w Poznaniu; *** ODDZIAŁ KLINICZNY CHOROÓB WENĘTRZNYCH, DIABETOLOGII I SCHORZEŃ
KARDIOMETABOLICZNYCH, ŚLĄSKIE CENTRUM CHOROÓB SERCA w ZABRZU; **** DIABWAY, KRAKÓW

Cukrzyca typu 1 na dużej wysokości – sprawność urządzeń medycznych

Założenia: Trekking wysokogórski naraża uczestników na ekstremalne warunki środowiskowe, w szczególności na niskie temperatury i niskie stężenie tlenu. Pacjentom z cukrzycą typu 1 (T1DM) takie warunki mogą znacznie utrudnić osiągnięcie dobrej kontroli glikemii. Do utrzymania optymalnej glikemii konieczna jest częsta samokontrola za pomocą glukometru. Dotychczas nie sprawdzano, czy duża wysokość n.p.m. wpływa na sprawność działania sprzętów używanych przez pacjentów z T1DM.

Cel: Sprawdzenie wpływu dużej wysokości n.p.m. na sprawność glukometrów, systemów ciągłego monitorowania glikemii (CGM), systemów monitorowania glikemii typu flash (FGM) oraz osobistych pomp insulinowych (OPI).

Metodyka: W trekkingu na górę Damavand (5670 m n.p.m.) w Iranie wzięło udział 19 pacjentów z T1DM – uczestników projektu „5000 metrów nad poziomem cukru”. Wszyscy uczestnicy byli leczeni OPI. Poza tradycyjnymi pomiarami glukometrycznymi większość osób korzystała równocześnie z odczytów z systemów CGM lub FGM.

Wyniki: W trakcie trekkingu nie zaobserwowano problemów z funkcjonowaniem OPI, glukometrów oraz systemów CGM i FGM. Nie odnotowano epizodów ciężkiej hipoglikemii ani dekompensacji metabolicznej cukrzycy.

Wnioski: Nowoczesne technologie stosowane w leczeniu T1DM prawidłowo działają na dużej wysokości n.p.m. Zdrowe, dobrze wyedukowane osoby z T1DM mogą bezpiecznie uprawiać trekking i powinny być zachęcane do podejmowania aktywności fizycznej.

KATARZYNA HOLCMAN*, MAGDALENA KOSTKIEWICZ**/**, WOJCIECH SZOT**/**,
SYLWIA WIŚNIEWSKA-ŚMIAŁEK*, PAWEŁ RUBIS*, AGATA LEŚNIAK-SOBELGA*,
MARTA HLAWATY*, BARBARA MAŁECKA****, ANDRZEJ ZĄBEK****,
KRZYSZTOF BOCZAR****, PIOTR PODOLEC*

* KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM
MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;

** ZAKŁAD MEDYCYNY NUKLEARNEJ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;

*** ZAKŁAD HIGIENY I DIETETYKI, KATEDRA EPIDEMIOLOGII I MEDYCYNY ZAPOBIEGAWCZEJ, COLLEGIUM
MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; **** KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII, INSTYTUT KARDIOLOGII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Infekcyjne zapalenie wsierdza – zależność pomiędzy stężeniem białek ostrej fazy a wewnątrzsercową akumulacją leukocytów radioznakowanych 99mTc-HMPAO

Założenia: Doniesienia naukowe o wartości białek ostrej fazy w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) są niejednoznaczne. Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów autologicznych leukocytów znakowanych technetem-99m za pomocą heksametylpropyleno-aminooksymu (99mTc-HMPAO-SPECT/CT) jest nowo wprowadzoną metodą obrazową w diagnostyce IZW.

Cel badania: Określenie, czy u pacjentów z podejrzeniem IZW wartości białek ostrej fazy są istotnie różne w grupie osób z wewnątrzsercowym ogniskiem akumulacji leukocytów uwidocznionym w 99mTc-HMPAO-SPECT/CT w porównaniu z osobami bez takich ognisk.

Metodyka: Do badania włączono 40 kolejnych pacjentów z podejrzeniem IZW w latach 2015–2016. Oznaczono we krwi: stężenie białka C reaktywnego (CRP) i prokalcytoniny (PCT). Wykonano posiewy mikrobiologiczne oraz badanie echokardiograficzne. W 99mTc-HMPAO-SPECT/CT oceniono obecność i lokalizację ognisk wzmożonej radioaktywności, które odpowiadają gromadzeniu autologicznych leukocytów w miejscu procesu zapalnego. Badanie obejmowało okres 6-miesięcznej obserwacji odległej.

Wyniki: Wewnątrzsercowe ogniska akumulacji leukocytów stwierdzono u 16 (40%) pacjentów. 69% ognisk było zlokalizowanych w rzucie elektrod kardiostymulatora. Średnie wartości oznaczanych parametrów wyniosły: CRP 52,76 mg/l, PCT 2,45 ng/ml. W badaniach mikrobiologicznych krwi najczęstszymi patogenami były gronkowce (63%). W badanej grupie w trakcie hospitalizacji 45% pacjentów rozwinęło zespół ogólnoustrojowej reakcji

zapalnej, 15% sepsy, a 6% wstrząs septyczny. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnie wyższych wartości CRP ($p=0,57$) oraz PCT ($p=0,83$) u pacjentów ze stwierdzonym wewnątrzsercowym ogniskiem zapalnym w ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT/CT w porównaniu z osobami bez ognisk wewnątrzsercowych.

Wnioski: W grupie pacjentów z podejrzeniem IZW wartości CRP i PCT nie różnicowały pacjentów z wewnątrzsercowym ogniskiem akumulacji radioznakowanych leukocytów. Jest to istotna klinicznie informacja, która wymaga weryfikacji w dalszych badaniach.

PAWEŁ IWASZCZUK

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Kardiotrofina-1 w kardiomiopatii przerostowej i rozstrzeniowej – przegląd literatury

Założenia: Kardiotrofina-1 (CT-1) jest białkiem ostrej fazy z rodziny interleukiny-6, mającym działanie ochronne krótkoterminowo i szkodliwe długoterminowo. *In vitro* powoduje przerost ekscentryczny kardiomiocytów. Patogeneza kardiomiopatii przerostowej (HCM) i rozstrzeniowej (DCM) pozostaje w dużej mierze nieznana.

Cel: Podsumowanie dotychczasowych badań z użyciem CT-1 w HCM i DCM oraz wskazanie kierunku dalszych prac.

Metodyka: Przegląd literatury.

Wyniki: W modelach zwierzęcych zwiększona ekspresja CT-1 została powiązana z chorobą Chagasa i kardiomiopatią indukowaną adriamycyną (u szczurów) oraz DCM (w psim modelu kardiomiopatii odstymulatorowej). Irbesartan wykazywał działanie zmniejszające ekspresję CT-1, a poziom CT-1 korelował z indeksem masy lewej komory. W badaniach z udziałem ludzi również istnieją pojedyncze doniesienia wiążące podwyższony poziom osoczowy CT-1 z DCM (N=51), HCM (N=124) oraz kolejnymi stadiami kardiomiopatii nadciśnieniowej. Wykazano korelację z ciężkością przerostu lewej komory w HCM ($r=0,29$). Ponadto dowiedziono, że osoby, u których przerost w chorobie nadciśnieniowej ulegał regresji w rocznej obserwacji po włączeniu leczenia hypotensyjnego, wykazywały normalizację osoczowego poziomu CT-1, natomiast pacjenci, u których indeks masy lewej komory pozostawał podwyższony (pomimo podobnego efektu hypotensyjnego – redukcji ciśnienia skurczowego i rozkurczowego), mieli utrzymujące się podwyższone osoczowe poziomy CT-1. W grupie pacjentów z DCM leczonych terapią resynchronizującą CT-1 była niezależnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię oraz rokowniczym zdarzeń sercowych w 18-miesięcznej obserwacji.

Wnioski: W literaturze istnieją pojedyncze doniesienia wyraźnie wskazujące na udział CT-1 w patogenezie DCM i HCM. Brak bezpośredniego porównania osoczowego poziomu CT-1 w różnych typach przewlekłej kardiomiopatii, jak również wśród sportowców z fizjologicznym przerostem mięśnia serca, co mogłoby dać nowy wgląd w patogenezę kardiomiopatii.

KAROLINA JAKUBIEC-WIŚNIEWSKA

KLINIKA POŁOŻNICTWA I PERINATOLOGII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Ocena skuteczności leczenia kwasem ursodeoksycholowym pacjentek z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych (ICP – *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*)

Wstęp: Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ICP) jest najczęstszą odwracalną chorobą wątroby ściśle związaną z ciążą. Etiologia choroby jest złożona – obejmuje czynniki hormonalne, genetyczne i środowiskowe. Do jej objawów zalicza się świąd skóry oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby. Największą wartość diagnostyczną ma podwyższony poziom kwasów żółciowych. Wartość $>10 \mu\text{mol/l}$ pozwala na rozpoznanie choroby. ICP stanowi poważne zagrożenie dla płodu, zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, wewnątrzmacicznej zamarłoty, a nawet śmierci wewnątrzmacicznej płodu. W związku z powyższym ważne jest odpowiednie leczenie tej jednostki chorobowej. Lekiem z wyboru jest kwas ursodeoksycholowy. Jednak nie wszyscy autorzy potwierdzają skuteczność jego stosowania.

Cel pracy: Ocena skuteczności leczenia kwasem ursodeoksycholowym w ciąży pojedynczej i bliźniaczej powikłanej cholestazą w zależności od czasu trwania ciąży oraz wieku pacjentki. Sprawdzenie zależności pomiędzy wyjściowym poziomem kwasów żółciowych oraz wartością wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR).

Metodyka: Do badania włączono 148 pacjentek w ciąży pojedynczej ($n=122$) i bliźniaczej ($n=26$) hospitalizowanych w Klinice Położnictwa i Perinatologii SU w Krakowie, u których pierwszorazowo postawiono rozpoznanie cholestazy ciężarnych. U wszystkich pacjentek włączono leczenie kwasem ursodeoksycholowym w rekomendowanych dawkach. Ocena skuteczności działania leku po 5 dniach leczenia.

Wyniki: Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w skuteczności leczenia w zależności od tego, czy ciąża jest pojedyncza, czy bliźniacza. Im wyższy poziom kwasów żółciowych, tym niższa wartość CPR.

Wnioski: Terapia kwasem ursodeoksycholowym była skuteczna u zdecydowanej większości pacjentek, przy czym okazała się bardziej skuteczna w ciąży pojedynczej niż w ciąży bliźniaczej. Im większy stopień nasilenia cholestazy, tym niższe wartości wskaźnika mózgowo-pępowinowego, odzwierciedlającego zaburzenia funkcji łożyska.

ANDRZEJ JARYNOWSKI*, JADWIGA WÓJKOWSKA-MACH**,
ANNA RÓŻAŃSKA**, JERZY ROSIŃSKI***

* ZAKŁAD TEORII UKŁADÓW ZŁOŻONYCH, INSTYTUT FIZYKI, WYDZIAŁ FIZYKI, ASTRONOMII I INFORMATYKI STOSOWANEJ, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; ** KATEDRA MIKROBIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; *** INSTYTUT EKONOMII, FINANSÓW I ZARZĄDZANIA, WYDZIAŁ ZARZĄDZANIA I KOMUNIKACJI SPOŁECZNEJ, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Polska adaptacja kwestionariusza postrzegania Zasad Izolacji Standardowej – analiza pól znaczeniowych

Żałożenia: Stosowanie Zasad Izolacji Standardowej (ZIS), przede wszystkim higieny rąk, przez personel jest skuteczną i zarazem tanią metodą profilaktyki zakażeń szpitalnych. W rzeczywistości zasady te stosowane są wybiórczo przez pracowników medycznych. Dogłębne poznanie kultury organizacyjnej za pomocą zalgorytmizowanych narzędzi badawczych daje podwaliny pod system zarządzania zmianą w kontekście minimalizacji ryzyka.

Cel pracy: Pomimo dużego zainteresowania tym tematem na świecie, zwłaszcza w krajach anglosaskich, problem postrzegania ZIS nie doczekał się do tej pory empirycznej analizy polskich danych. Naszym zadaniem była analiza porównawcza oryginalnej (australijskiej) oraz adaptowanej (polskiej) koncepcji układu czynników wpływających na poparcie ZIS na podstawie wyników uzyskanych z badań kwestionariuszowych.

Metodyka: Narzędziem bazowych była anonimowa ankieta przetłumaczona na język polski i rozprawdzona w polskich szpitalach. Autorzy pierwotnej wersji ankiety, przy wykorzystaniu adaptacyjnego algorytmu doboru i eliminacji pytań, wyodrębnili spójne kategorie znaczeniowe: *judgement, leadership, culture/practice, contextual cues, justification*. My dokonaliśmy podziału zgodnie ze specyfiką polskich szpitali i szukaliśmy optymalnego empirycznego układu zależności między pytaniami (maksymalizującego korelacje wewnątrzgrupowe).

Wyniki i wnioski: W pierwszym kroku stworzyliśmy własny projekt podziału na podstawie samych pytań. Następnie przy wykorzystaniu empirycznych wyników ankiet wyznaczyliśmy podziały automatyczne metodą składowych głównych. Znając jakość dopasowania modeli podziałów oraz ich stopień zgodności (metoda korelacji cząstkowych i normalizowanych k-średnich), na nowo utworzyliśmy ostateczny zespół kategorii: usprawiedliwienie, kultura organizacyjna, kontrkultura, wpływ, samozwańcza ocena ekspercka. Z analizy ładunków czynnikowych wynika, że pytania o usprawiedliwianie czynności zaniechania ZIS (np. poprzez wskazywanie, że inni też tego nie robią) mają u nas wysoką wagę, a pytania o zdolności przywódcze mają małą wagę.

KINGA JĘCZMIŃSKA

KATEDRA HISTORII MEDYCYNY, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Topischemia przedczołowa – oryginalna metoda psychochirurgiczna Stanisława Ziemnowicza

Założenia: Topischemia przedczołowa jest chirurgiczną metodą trwałego uszkodzania czterech górnych warstw kory mózgowej pól 9, 10, a czasami także 46 Brodmanna na drodze stałego lub czasowego zatrzymania ukrwienia w ich obrębie. Topischemia nie uszkodza połączeń korowo-wzgórzowych, korowo-podwzgórzowych i korowo-korowych. Metodę wprowadził polski neurochirurg Stanisław Ziemnowicz, absolwent Uniwersytetu Jagiellońskiego. Stosowano ją przede wszystkim przy uporczywych bólach w chorobach terminalnych.

Cel pracy: Ustalenie, dlaczego zaprzestano wykonywania topischemii w Polsce krótko po jej wprowadzeniu do leczenia przez Stanisława Ziemnowicza w latach 1950–1951.

Metodyka: Analiza prac Stanisława Ziemnowicza i innych XX-wiecznych polskich lekarzy oraz współczesnych publikacji międzynarodowych dotyczących psychochirurgii.

Wyniki: Topischemia była metodą bardziej selektywną niż inne techniki psychochirurgiczne. Zmniejszała ryzyko wczesnych powikłań pooperacyjnych, takich jak krwotok czy krwiak, oraz późnych powikłań pooperacyjnych, takich jak padaczka. Nie wywoływała niepożądanych zmian w osobowości pacjentów, a więc dawała lepsze rezultaty niż lobotomia i leukotomia. Po wyjeździe Ziemnowicza do Stanów Zjednoczonych wprowadzono w Polsce nowe regulacje prawne, ograniczające – a w praktyce eliminujące – stosowanie metod psychochirurgicznych na wzór regulacji wprowadzonych w Związku Radzieckim.

Wnioski: W Polsce zaprzestano stosowania nowej i skutecznej metody psychochirurgicznej – topischemii – przede wszystkim ze względów politycznych. Wyjazd Ziemnowicza do Stanów Zjednoczonych wpłynął na zmianę jego kariery zawodowej: porzucenie metod psychochirurgicznych, kontynuowanie prac z zakresu mikrochirurgii.

JOANNA JĘDRZEJCZYK-SPAHO*, ARTUR PIETRUCHA*, BEATA PIETRUCHA**,
EWA KONDURACKA*, IRENA BZUKAŁA*, JADWIGA NESSLER*

* KLINIKA CHOROBY WIEŃCOWEJ I NIEWYDOLNOŚCI SERCA, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY
IM. JANA PAWŁA II; ** ODDZIAŁ KARDIOLOGICZNY, UNIWERSYTECKI SZPITAL DZIECIĘCY W KRAKOWIE

Ocena skuteczności zastosowania treningów pionizacyjnych oraz edukacji pacjenta w prewencji omdleń odruchowych u chorych z zespołem wazowagalnym hospitalizowanych w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca w latach 2010–2015

Założenia: Metoda terapii/profilaktyki omdleń z wykorzystaniem treningów pionizacyjnych (TP) została zastosowana po raz pierwszy przez Ectora i wsp. i odniosła imponujący sukces, doprowadzając do wyeliminowania omdleń odruchowych u wszystkich badanych chorych. Niestety wyniki kolejnych badań poświęconych tej metodzie leczenia nie były już tak jednoznaczne. Pomimo braku ewidentnych dowodów na skuteczność tego typu terapii TP jest nadal jedną z podstawowych metod leczenia nawrotów omdleń odruchowych i zapobiegania im.

Cel: Ocena skuteczności zintensyfikowanej terapii, obejmującej treningi pionizacyjne prowadzone w warunkach szpitalnych oraz równoczesną edukację, w aspekcie profilaktyki występowania omdleń odruchowych.

Metodyka: Badaniem objęto 33 pacjentów (19 kobiet) w wieku 17–69 lat (średnio 40 lat) z VVS, u których w latach 2010–2015, podczas hospitalizacji w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, zastosowano edukację nt. niefarmakologicznego postępowania przeciwomdleniowego oraz trening pionizacyjny. Średnia liczba sesji TP 4 (2–9). Efekty leczenia oceniono za pomocą ankiety telefonicznej oraz analizy dokumentacji medycznej. Oceniano efektywność i *adherence* leczenia (trzymanie się planu terapeutycznego), wpływ stosowanej terapii VVS na poziom lęku przed nawrotem omdleń oraz jakość życia i subiektywną skuteczność stosowanej terapii.

Wyniki: Średni okres obserwacji wynosi 1,6 lat. Spośród badanych 22 osoby kontynuowały TP, 30 osób stosowało manewry przeciwomdleniowe, 29 osób stosowało zalecenia dotyczące ilości spożywanych płynów, 17 osób unikało sytuacji sprzyjających omdleniom. U 24 osób (72,7%) nie doszło do nawrotu omdleń w badanym okresie. 29 osób (88%) stwierdziło poprawę jakości swojego życia. 31 osób (94%) odczuło zmniejszenie poziomu lęku związanego z możliwością nawrotu omdlenia. Średnia ocena przydatności odbytej przez badanych pacjentów terapii w prewencji omdleń odruchowych wyniosła 9,3 w 10-stopniowej skali.

KAMIL JONAS, MARCIN WALIGÓRA, WOJCIECH MAGOŃ,
PIOTR PODOLEC, GRZEGORZ KOPEĆ

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Cholesterol HDL jako predyktor długotrwałej reaktywności tętnic płucnych u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym

Założenia: Cholesterol HDL (HDL-C) wpływa zarówno na ryzyko sercowo-naczyniowe, jak i funkcje naczyń w krążeniu systemowym. Brak reaktywności tętnic płucnych i niski poziom HDL-C u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH) wpływają na ich gorsze rokowanie.

Cel: Ocena związku pomiędzy HDL-C a długotrwałą reaktywnością tętnic płucnych u pacjentów z IPAH.

Metody: Do badania zrekrutowani zostali kolejni pacjenci diagnozowani z IPAH w ośrodku referencyjnym w latach 2009–2015. Pacjenci zostali zakwalifikowani jako długotrwanie reaktywni w przypadku dodatniego wyniku ostrego testu wazoreaktywności oraz stabilnego przebiegu choroby podczas leczenia antagonistami wapnia przez co najmniej 1 rok.

Wyniki: Do badania włączono 66 pacjentów z IPAH w wieku $49,4 \pm 17$ lat (43 kobiety): 9 pacjentów z długotrwałą reaktywnością tętnic płucnych i 57 niereaktywnych. Pacjenci niereaktywni charakteryzowali się niższym HDL-C niż reaktywni ($1,14 \pm 0,34$ vs. $1,75 \pm 0,27$ mmol/l; $p < 0,001$). Wykazywali również cechy bardziej zaawansowanej choroby: wyższą klasę czynnościową WHO ($3,0 \pm 0,5$ vs. $2,5 \pm 0,5$; $p = 0,009$), wyższy poziom NT-proBNP (2266 ± 3726 vs. 547 ± 1035 pg/mL; $p = 0,004$), ciśnienie w prawym przedsionku ($8,5 \pm 5,5$ vs. $4,1 \pm 2,7$ mmHg; $p = 0,01$), średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ($53,7 \pm 18,9$ vs. $40,9 \pm 8,6$ mmHg; $p = 0,02$) oraz naczyniowy opór płucny ($16,6 \pm 9,81$ vs. $9,6 \pm 4,6$ WU; $p = 0,04$), niższy dystans 6-minutowego marszu (310 ± 111 vs. 452 ± 89 m; $p = 0,002$) oraz indeks serca ($1,8 \pm 0,58$ vs. $2,23 \pm 0,46$ l/min/m²; $p = 0,01$) niż pacjenci reaktywni. W modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej wyższy poziom HDL-C umożliwiał predykcję długotrwałej reaktywności tętnic płucnych niezależnie od wymienionych powyżej markerów ciężkości IPAH (OR=641; 95% CI=15–26540; $p < 0,001$). W anali-

zie ROC optymalny punkt odcięcia dla stężenia HDL-C w predykcji długotrwałej wazoreaktywności został określony jako $>1,62\text{mmol/l}$ z czułością 77,8% i swoistością 94,7% ($\text{AUC}=0,92$; $p<0,001$).

Wnioski: Poziom HDL-C jest predyktorem długotrwałej odpowiedzi na terapię antagonistami wapnia u pacjentów z IPAH.

PRZEMYSŁAW KACZÓWKA

ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ, KLINIKA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ, INSTYTUT PEDIATRII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Występowanie rearanżacji chromosomowych obejmujących locus genu *ALK* i ich wpływ na przebieg nowotworu neuroblastoma

Nowotwór neuroblastoma (nerwiak zarodkowy współczulny, NBL) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u dzieci i – pomimo udoskonalania metod leczenia, a także rozwoju wiedzy na jego temat – cały czas stanowi pewnego rodzaju zagadkę dla naukowców i lekarzy.

Wśród pacjentów z dziedziczną postacią choroby często stwierdza się mutacje w genie *ALK* (rzadziej w przypadku postaci spontanicznej). Są to najczęściej zmiany punktowe, choć spotyka się także rearanżacje chromosomowe obejmujące locus tego genu. Prowadzą one do konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej, kodowanej przez gen *ALK*, co może skutkować nowotworzeniem i zmniejszeniem szans na skuteczność leczenia.

Celem pracy była analiza częstości występowania rearanżacji chromosomowych obejmujących locus genu *ALK* w neuroblastoma oraz ich wpływu na szanse pacjentów na przeżycie i powrót do zdrowia. Grupę badaną stanowili pacjenci Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, u których zdiagnozowano NBL. Materiałem badawczym były preparaty odciskowe tkanki guza pierwotnego na szkiełku mikroskopowym pobierane w trakcie całkowitej lub częściowej resekcji masy guza. Do detekcji zmian wykorzystano metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH).

Określenie częstości występowania mutacji w genie *ALK* i ich roli może ułatwić zrozumienie złożoności nowotworu neuroblastoma i pomóc w dalszym zwiększaniu przeżywalności dzieci zapadających na tę chorobę w Polsce.

KATARZYNA KAŁA*, REMIGIUSZ KRĘŻAŁEK*,
ANNA MAŚLANKA**, BOŻENA MUSZYŃSKA*

* KATEDRA BOTANIKI FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ** KATEDRA CHEMII NIEORGANICZNEJ I ANALITYCZNEJ,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Analiza związków indolowych metodą TLC z detekcją densytometryczną w biomase gatunków *Agaricus bisporus* i *Imleria badia* wzbogaconej w serynę i kwas antranilowy

Kultury *in vitro* grzybów jadalnych są coraz częściej przedmiotem badań ze względu na swój potencjał prozdrowotny, związany z dużą zdolnością do akumulacji substancji aktywnych przez mycelium. Brakuje jednak informacji na temat wzbogacania pożywek w konkretne związki czy prekursor, które mogą wpływać na ostateczną ilość pożądanych związków. Dlatego prowadzone badania miały na celu sprawdzenie, czy dodatek prekursorów związków indolowych, takich jak seryna czy kwas antranilowy, wpływa na ostateczną ilość związków indolowych w oznaczanym materiale grzybowym. Oznaczono również optymalne ilości dodawanych prekursorów.

Prezentowany eksperyment polegał na wyprowadzeniu kultur *in vitro* gatunków *Imleria badia* i *Agaricus bisporus* na zmodyfikowanym podłożu kontrolnym według Oddoux oraz na tym samym podłożu z dodatkiem seryny i kwasu antranilowego w różnych stężeniach. Z otrzymanego materiału wykonano ekstrakty metanolowe. Analizę związków indolowych prowadzono z wykorzystaniem metody TLC z detekcją densytometryczną.

Dzięki przeprowadzonemu eksperymentowi oznaczono związki indolowe w każdej z analizowanych próbek. Wykazano, że prekursorzy związków indolowych dodane w odpowiednich stężeniach wpływają w sposób istotny na ostateczną zawartość związków indolowych. Dla obu gatunków najlepsze efekty uzyskano w przypadku zastosowania dodatku prekursorów w ilości 0,5g/L pożywki, przy czym dla *Imleria badia* bardziej efektywny był dodatek kwasu antranilowego, podczas gdy dla *Agaricus bisporus* wyniki były porównywalne dla dodatków seryny i kwasu antranilowego.

Udowodniono, że dodatki do pożywki prekursorów związków indolowych wpływają na ich ostateczną zawartość w analizowanym materiale, a kultury *in vitro* grzybów jadalnych mogą być ich dobrym źródłem. Na podstawie prezentowanego eksperymentu wykazano konieczność poszukiwania nowych modyfikacji podłoża w celu otrzymania optymalnych ilości określonych związków biologicznie aktywnych w materiale grzybowym.

AGNIESZKA KAMIŃSKA

INSTYTUT FIZYKI, ZAKŁAD FIZYKI MEDYCZNEJ, UNIwersYTET Jagielloński

Metody spektralne w poszukiwaniu nowych biomarkerów chorób nerek – badania proteomiczne mikropęcherzyków izolowanych z moczu

Ostatni raport WHO (2016) dotyczący Polski pokazuje wzrost zachorowalności na cukrzycę i szacuje liczbę chorych na ok. 3,3 mln. Jednym z powikłań cukrzycy jest nefropatia. Mikropęcherzyki (MVs), będące kulistymi nanostrukturami wydzielanymi przez komórki epitelialne i endotelialne, są obiecującym biomarkerem uszkodzenia nerek. W stanach patologicznych organizmu ich liczba oraz profil białkowy ulegają zmianie. Różne metody fizyczne (m.in. spektralne) o wysokiej czułości są z powodzeniem wykorzystywane w badaniach nad MVs.

Celem prowadzonych badań jest poszukiwanie charakterystycznych cech MVs pochodzących z moczu, takich jak profil białkowy, widma absorpcyjne i emisyjne, do oceny stopnia zaawansowania uszkodzenia nerek u chorych z cukrzycą. Do badań wykorzystano próbki moczu pobrane od pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz od osób zdrowych. Liczba oraz rozmiar pęcherzyków zostały zmierzone za pomocą dostrajalnego czujnika zmian rezystancji (technologia TRPS) oraz wysokorozdzielczej cytometrii przepływowej. Różnice w budowie chemicznej MVs zbadano za pomocą spektroskopii w podczerwieni (IR). Analiza proteomiczna została wykonana za pomocą nano-chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (MALDI-TOF/TOF-MS). Dodatkowo pęcherzyki zostały zobrazowane z wykorzystaniem skaningowego oraz transmisyjnego mikroskopu elektronowego.

Wykazano różnice w liczbie oraz widmach IR dla MVs izolowanych z moczu pomiędzy pacjentami z niewydolnością nerek i grupą kontrolną. Analiza proteomiczna wykazała obecność wielu unikatowych białek związanych ze stresem komórkowym oraz funkcją wydzielniczą w próbkach MVs. Pęcherzyki obecne w moczu mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce laboratoryjnej jako biomarkery wczesnego uszkodzenia nerek. Interdyscyplinarne podejście w badaniach nad MVs (zastosowanie nowych metod spektralnych i analizy proteomicznej) umożliwi wytypowanie nowych biomarkerów uszkodzenia nerek. Prowadzone badania mogą się przyczynić do rozwoju diagnostyki laboratoryjnej w kierunku nanomedycyny.

ANNA KAŃTOCH, JOLANTA WIELEK, BARBARA GRYGLEWSKA, TOMASZ GRODZICKI

KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII, KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERIATRII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Ocena stanu odżywienia, stanu funkcjonalnego oraz stosowanego leczenia u osób hospitalizowanych w starszym wieku

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY: Ocena związku między stanem odżywienia, stanem funkcjonalnym oraz zażywaniem leków wśród starszych pacjentów przyjmowanych planowo na szpitalny oddział geriatryczny.

MATERIAŁ I METODY: Badanie zostało przeprowadzone wśród 91 hospitalizowanych pacjentów powyżej 65. roku życia. W badaniu wykorzystano autorski kwestionariusz, który zawierał pytania dotyczące danych socjodemograficznych i klinicznych oraz pytania o zażywanie na stałe leki w warunkach domowych. Ponadto do oceny stanu odżywienia i stanu funkcjonalnego wykorzystano następujące skale: Mini Nutritional Assessment (MNA), ocenę podstawowych czynności dnia codziennego (ADL – *Activities of Daily Living Scale*) oraz złożonych czynności życia codziennego (IADL – *Instrumental Activities of Daily Living Scale*). W analizie statystycznej wykorzystano testy U Manna-Whitneya, Chi², korelację rang Spearmana oraz regresję krokową wsteczną.

WYNIKI: Analizowaną populację stanowiło 91 osób starszych (65% kobiet) hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym, których średni wiek wynosił 78,14 ± 6,4 lat. Polipragmazja (definiowana jako zażywanie ponad 5 leków) została zaobserwowana w większości przypadków (70%). Nadwagę stwierdzono u 40% badanych, a otyłość u 23%. W oparciu o skalę oceny stanu odżywienia MNA ryzyko wystąpienia niedożywienia stwierdzono u 46% pacjentów, natomiast niedożywienie u 17%. Stan funkcjonalny wykazywał pozytywną korelację z liczbą zażywanych leków ($r=0,55$) oraz ze skalą oceny stanu odżywienia ($r=0,37$). Pozytywną korelację stwierdzono również między oceną stanu odżywienia i ilością stosowanych leków ($r=0,28$). Analiza regresji potwierdziła istotność tych parametrów w odniesieniu do stanu odżywienia oraz stanu funkcjonalnego uczestników badania.

WNIOSKI: Wśród osób starszych z lepszym stanem odżywienia oraz stanem funkcjonalnym zaobserwowano tendencję do zażywania większej liczby leków.

PATRYK KASZA*, PRZEMYSŁAW SZAFAŃSKI*, KATARZYNA WÓJCIK-PSZCZOŁA**,
ELŻBIETA PĘKALA**, MAREK CEGŁA*

* ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ, KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** ZAKŁAD BIOCHEMII FARMACEUTYCZNEJ,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Fluorescencyjne pochodne azydotymidyny: synteza, badania spektroskopowe i cytotoksyczność

Azydotymidyna (AZT), znana komercyjnie jako *Zydowudyna*, jest potwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) nukleozydowym lekiem przeciwwirusowym, który może być używany w leczeniu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) [1].

Aktualnie AZT jest stosowana jako składnik w HAART (wysoko aktywnej terapii przeciwwirusowej). Leczenie przy użyciu azydotymidyny obarczone jest istotnymi działaniami niepożądanymi. Jednym z głównych kierunków badań nad nukleozydowymi lekami jest minimalizacja ryzyka związanego z długoterminową terapią [2].

W literaturze są znane koniugaty lub hybrydy zawierające nukleozydowe pochodne połączone ze znacznikiem fluorescencyjnym. Dotychczasowe wyniki znakowań fluorescencyjnych nie rozwiązują problemu z uwagi na skomplikowaną strukturę samych znaczników lub niskie wydajności otrzymywania hybryd [3].

Głównym aspektem prezentowanych badań jest zaprojektowanie i otrzymanie nowego znacznika fluorescencyjnego, synteza fluorescencyjnych 1,2,3-triazolowych pochodnych azydotymidyny przy użyciu nowego liganda AMTC [4], badania spektroskopowe otrzymanych pochodnych azydotymidyny oraz badanie ich cytotoksyczności [5].

Bibliografia:

1. K. Wright, "Nature" 1986, 323, s. 283.
2. V. R. Sirivolu et al., "Journal of Medicinal Chemistry" 2013, 21, s. 8765–8780.
3. D. Baraniak, K. Kacprzak, L. Celewicz, "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters" 2011, 21, s. 723–726.
4. P. W. Szafrński, P. Kasza, M. T. Cegła, *Zgłoszenie patentowe PCT*, PCT/PL2016/0500 26, 2016.
5. P. W. Szafrński, P. Kasza, M. Kępczyński, M. T. Cegła, "Heterocyclic Communications" 2015, 21, s. 263–267.

MARTA KIAŁKA*, TOMASZ MILEWICZ*, MAGDALENA SPAŁKOWSKA**,
MAGDALENA KRZYCKOWSKA-SENDRAKOWSKA*, JÓZEF KRZYSIEK*

* KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Stężenie β -endorfin w osoczu u pacjentek z zespołem policystycznych jajników i prawidłową należną masą ciała

Założenia i cel pracy: Najnowsze badania sugerują istotny związek pomiędzy układem endogennych opioidów a patogenezą zespołu policystycznych jajników (PCOS). Celem naszej pracy była ocena stężenia β -endorfin w osoczu pacjentek z PCOS i prawidłową należną masą ciała oraz zależności pomiędzy stężeniem osoczowych β -endorfin i innymi parametrami hormonalnymi.

Materiał i metody: Do badania włączono 31 kobiet z BMI w zakresie 18,5–24,9 kg/m²: 15 pacjentek z PCOS i 16 bez tego schorzenia. U wszystkich pacjentek oznaczono poziom β -endorfin w surowicy krwi oraz przeprowadzono pełną ocenę parametrów hormonalnych.

Wyniki: Wykazano wyższy poziom β -endorfin w osoczu pacjentek z PCOS niż w grupie kontrolnej (15,5 $\pm$ 4,37 pg/ml vs 6,9 $\pm$ 2,47 pg/ml, $p < 0,0001$). Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem β -endorfin a poziomem kortyzolu mierzonego o godzinie 8 rano ($R = 0,632$, $p = 0,011$) oraz ujemną korelację pomiędzy stężeniem β -endorfin a poziomem globuliny wiążącej hormony płciowe ($R = 0,518$, $p = 0,0478$) w grupie pacjentek z PCOS. Wzrost stężenia β -endorfin w surowicy krwi o 1 pg/ml wiązał się ze zwiększeniem stężenia kortyzolu mierzonego o godzinie 8 rano o 1,134 μ g/dl i spadkiem stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe o 0,948 nmol/l w grupie pacjentek z PCOS.

Wnioski: Wykazano wyższy poziom β -endorfin w surowicy krwi pacjentek z PCOS w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem β -endorfin a innymi parametrami hormonalnymi. Wyniki te mogą potwierdzać istotną rolę β -endorfin w patofizjologii i patogenezie zespołu policystycznych jajników.

ANNA KIEPURA, KAMILA STACHYRA, RAFAŁ OLSZANECKI

KATEDRA FARMAKOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Białka transportujące kwasy tłuszczowe w regulacji różnicowania i plastyczności fenotypowej makrofagów i komórek mięśni gładkich

Wstęp: Miażdżyca jest przewlekłą chorobą zapalną, zapoczątkowaną przez odkładanie się w ścianie naczyń lipoprotein inicjujących i nasilających reakcję zapalną w naczyniach krwionośnych. Białka transportujące kwasy tłuszczowe (FATP) są rodziną białek zaangażowanych w wychwyt i metabolizm kwasów tłuszczowych w różnych rodzajach komórek. Badania ostatnich lat wskazują, że istnieje związek pomiędzy funkcją FATP, metabolizmem lipidów i zapalnym fenotypem makrofagów i mięśni gładkich.

Cel: Określenie zmian w ekspresji białek transportujących kwasy tłuszczowe (FATP) w makrofagach i komórkach mięśni gładkich. Zbadanie związków pomiędzy fenotypem makrofagów i mięśni gładkich a ekspresją FATP oraz możliwości modulowania fenotypu komórek poprzez wpływ na ekspresję/funkcję FATP.

Metody: Badania przeprowadzone będą *in vitro* na izolowanych komórkach aorty szczurzej SMCs i linii A7r5 (CRL-1444, ATCC). Określenie wpływu ekspresji FATP na metabolizm i różnicowanie się SMCs przeprowadzone zostanie metodami: Real Time PCR, Western blot, wyciszenia ekspresji FATP i immunohistochemii. Ilościowe oznaczanie lipidów w komórkach A7r5 będzie mierzone metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS/MS) i barwienia Oil Red O. Fenotyp mięśni gładkich będzie identyfikowany poprzez zbadanie ekspresji markerów (α -aktyna, kaldesmon, fibronektyna, osteopontyna, metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej, CD-68, iNOS, ARG-1) przy użyciu immunohistochemii oraz techniki Western blot.

Spodziewane wyniki: Przedstawienie i wyjaśnienie na podstawie przeprowadzonych doświadczeń potencjalnego wpływu FATP na metabolizm i różnicowanie się komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych w stanach patologicznych może się przyczynić do poznania roli FATP w miażdżycy, a także rozważenia możliwości wykorzystania związków modulujących działanie/ekspresję FATP w celach terapeutycznych.

MICHAŁ KISIELEWSKI, MATEUSZ RUBINKIEWICZ, MICHAŁ PĘDZIWIATR,
KAZIMIERZ REMBIASZ, ANDRZEJ BUDZYŃSKI

II KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Czy jesteśmy gotowi na protokół ERAS w chirurgii kolorektalnej?

Wstęp: Zasady postępowania okołoperacyjnego u pacjentów operowanych z powodu schorzeń jelita grubego są jasne i ogólnodostępne (protokół *Enhanced Recovery After Surgery*, ERAS). Bariery we wprowadzaniu praktyki klinicznej opartej na faktach medycznych wciąż jednak istnieją. Jedną z takich barier pozostaje chirurg.

Celem pracy jest poznanie trendów opieki okołoperacyjnej w planowej chirurgii kolorektalnej wśród specjalistów chirurgii ogólnej.

Metodyka: Anonimowe badanie ankietowe, zawierające 20 pytań opartych na założeniach protokołu ERAS, zostało przeprowadzone wśród specjalistów chirurgii ogólnej w Małopolsce.

Wyniki: Odsetek odpowiedzi wyniósł 66%. Takie elementy, jak profilaktyka antybiotykowa i przeciwzakrzepowa, pooperacyjna tlenoterapia, unikanie zgłębników nosowo-żołądkowych, cieszyły się dużym poparciem. Z drugiej strony istotne elementy opieki okołoperacyjnej, takie jak unikanie rutynowego przygotowania jelita, przedoperacyjna dawka bogatego w węglowodany płynu doustnego, zastosowanie laparoskopii, unikanie drenów, wczesne uruchomienie i żywienie pooperacyjne, nie były akceptowane przez chirurgów. Co ciekawe, poziom akceptacji takich czynników opieki okołoperacyjnej, jak na przykład stosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego czy restrykcyjnej płynoterapii, był na bardzo wysokim poziomie.

Wnioski: Wiele elementów opieki okołoperacyjnej w planowej chirurgii kolorektalnej wciąż opiera się na dogmatach. Poziom akceptacji istotnych elementów opieki okołoperacyjnej jest nadal niski. Chirurgdzy są otwarci na akceptację tylko tych zmian, które nie dotyczą ich praktyki.

ELŻBIETA KLIMIEC, JOANNA PERA, AGNIESZKA SŁOWIK, TOMASZ DZIEDZIC

KATEDRA NEUROLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Zwiększona aktywność endotoksyny w surowicy krwi u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu związana jest z gorszym rokowaniem krótkoterminowym

Wstęp: Aktywacja receptorów TLR4 (Toll-like receptor 4) w udarze niedokrwiennym mózgu jest związana z większym uszkodzeniem mózgu oraz gorszym rokowaniem. Endotoksyna bakteryjna (LPS) jest endogennym ligandem aktywującym receptory TLR4. Białko wiążące LPS (LBP) i rozpuszczalna forma CD14 (sCD14) regulują oddziaływanie LPS z TLR4. Naszym celem było określenie związku pomiędzy aktywnością LPS w surowicy, stężeniem LBP i sCD14 a rokowaniem u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Metodologia: Do badania włączono 88 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (mediana wieku: 71; 56,8% mężczyzn) oraz 59 osób z grupy kontrolnej, dobranych pod kątem wieku. Aktywność LPS oraz stężenie LBP i sCD14 w surowicy mierzono w 1., 3. i 6. dobie udaru. Rokowanie funkcjonalne oceniano w 14. dobie udaru za pomocą skali Rankin (mRS). Niekorzystne rokowanie definiowano jako mRS>2.

Wyniki: W porównaniu do grupy kontrolnej pacjenci z udarem mieli wyższą aktywność LPS (mediana 0,39 vs. 0,32 EU/mL; $P=0,03$), wyższe stężenie LBP (mediana 18,7 vs. 11,5 $\mu\text{g/mL}$; $P<0,01$) i sCD14 (mediana: 1330 vs. 1070 ng/mL; $P<0,01$) w pierwszej dobie udaru. Obserwowano znaczący wzrost aktywności LPS oraz stężenia LBP i sCD14 w kolejnych dobach udaru. Zwiększona aktywność LPS w 6. dobie udaru związana była z niekorzystnym rokowaniem (OR: 2,71; 95% CI: 1,11–6,57; $P=0,02$). Zależność ta pozostawała znamienna statystycznie po uwzględnieniu w modelu wieku, stopnia ciężkości udaru oraz infekcji.

Wnioski: Aktywność LPS oraz stężenie LBP i sCD14 w surowicy wzrastają w udarze niedokrwiennym mózgu. Wyższa aktywność LPS wiąże się z gorszym rokowaniem krótkoterminowym.

KATARZYNA KLIŚ

ZAKŁAD ANTROPOLOGII, INSTYTUT ZOOLOGII I BADAŃ BIOMEDYCZNYCH,
WYDZIAŁ BIOLOGII I NAUK O ZIEMI, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Zmiany częstości występowania chorób alergicznych pomiędzy 2009 a 2015 rokiem

W ostatnich kilkudziesięciu latach obserwuje się znaczący wzrost zapadalności na choroby alergiczne. Kluczową rolę w tym procesie przypisuje się czynnikom środowiskowym.

Celem prezentowanej pracy była analiza społeczno-ekonomicznych różnic oraz wielkości zmian pomiędzy kohortą badaną w 2009 i 2015 roku w częstości występowania alergii.

Materiał stanowiły dane ankietowe z dwóch badań przekrojowych. Łącznie uzyskano informacje od 2007 studentek (702 w 2009 roku i 1305 w 2015 roku).

Dane dotyczące alergii uzyskiwano z odpowiedzi na pytanie: „Czy na podstawie testów medycznych została u Pani zdiagnozowaną choroba alergiczna? Jeśli tak, to na jaki alergen jest Pani uczulona?”. Status społeczno-ekonomiczny ustalono przy pomocy zmiennych standardowo używanych w badaniach auksologicznych: miejsca zamieszkania przed rozpoczęciem studiów, wykształcenia rodziców oraz liczby rodzeństwa.

Zauważono znaczący wzrost częstości występowania alergii pomiędzy kohortami. Odsetek osób z alergiami wynosił w kohorcie pierwszej 14,56%, w drugiej 22,30%. W obu kohortach dominowały alergie wziewne, a czynniki społeczno-ekonomiczne były istotnie związane z częstością alergii. Porównując odsetek alergików w badanych kohortach, w grupach wyróżnionych ze względu na kategorie poszczególnych czynników społeczno-ekonomicznych zaobserwowano znaczny wzrost ich występowania. Spadek zanotowano jedynie u osób, których matki posiadały wykształcenie zawodowe, jednak wynosił on zaledwie 0,64%. Większy wzrost częstości zaobserwowano w grupach o wysokim statusie.

Przypuszczalnie częstość chorób alergicznych w Polsce będzie nadal rosnąć. Dalszy wzrost może być obserwowany głównie w grupach o niskim statusie, których warunki i styl życia będą z czasem upodabniać się do grup o statusie wysokim.

KLAUDIA KNAP, AGNIESZKA SARNECKA, PAWEŁ IWASZCZUK,
GRZEGORZ KOPEĆ, MAGDALENA KOSTKIEWICZ, PIOTR PODOLEC

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Wiedza na temat czynników ryzyka chorób układu krążenia wśród uczniów szkół gimnazjalnych z województwa małopolskiego

Wstęp: Choroby sercowo-naczyniowe (ChSN) są nadal główną przyczyną umieralności oraz przedwczesnej śmierci w Polsce. Największy wpływ na ryzyko zgonów i incydentów sercowo-naczyniowych mają modyfikowalne czynniki ryzyka.

Cel: Ocena znajomości czynników ryzyka ChSN wśród gimnazjalistów z województwa małopolskiego.

Metody: Do badania włączono uczniów pierwszych i drugich klas gimnazjalnych wylosowanych szkół z terenu województwa małopolskiego. Zastosowano autorski kwestionariusz, zawierający otwarte pytania sprawdzające wiedzę uczniów na temat czynników ryzyka chorób układu krążenia.

Wyniki: Badaną grupę stanowiło 876 uczniów (53,4% M) pierwszych i drugich klas gimnazjalnych w średnim wieku 14,3 lat. Spośród czynników, które sprzyjają rozwojowi miażdżycy, uczniowie najczęściej wskazywali: palenie tytoniu (38,1% ogółem; 39,8% K vs. 36,5% M; $p=0,32$), nieprawidłową dietę (36,7%; 44,5% K vs. 29,9% M; $p<0,001$), nadużywanie alkoholu (34,4%; 35,9% K vs. 33,1% M; $p=0,39$), nadwagę/otyłość (32,7%; 34,2% K vs. 31,4% M; $p=0,39$), stres (23,8%; 29,2% K vs. 19% M; $p<0,001$). Zdecydowanie rzadziej wskazywano: hipercholesterolemię (12,2%; 11,8% K vs. 12,6% M; $p=0,71$), nadciśnienie tętnicze (9,5%; 12,1% K vs. 7,3% M; $p=0,02$), cukrzycę (4,7%; 4,7% K vs. 4,7% M; $p=0,98$). Uczniowie mieszkający na wsi w porównaniu do tych mieszkających w miastach częściej wskazywali takie czynniki ryzyka, jak: mała aktywność fizyczna (30,5% vs. 26,2%; $p=0,17$), nieprawidłowa dieta (38,5% vs. 33,4%; $p=0,14$), nadwaga/otyłość (33,5% vs. 31,2%; $p=0,5$), nadciśnienie tętnicze (10,7% vs. 7,3%; $p=0,1$), hipercholesterolemia (12,8% vs. 11,2%; $p=0,46$), palenie papierosów (38,3% vs. 37,6%; $p=0,83$), nadużywanie alkoholu (36,7% vs. 30,3%; $p=0,04$), stosowanie narkotyków/dopalaczy (20,1% vs. 11,5%; $p=0,001$), grypa (0,9% vs. 0%; $p=0,03$).

Wnioski: Wielu gimnazjalistów z małopolskich szkół nie zna czynników ryzyka ChSN. Dotyczy to głównie chłopców oraz uczniów mieszkających w miastach. Wskazana jest kontynuacja programów profilaktycznych i rozszerzanie działań edukacyjnych młodzieży w tym aspekcie.

PAWEŁ KONIECZNY, TOMASZ ADAMUS, MARCIN MAJKA

ZAKŁAD TRANSPLANTOLOGII, KATEDRA IMMUNOLOGII KLINICZNEJ I TRANSPLANTOLOGII,
INSTYTUT PEDIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Rola czynników Wnt5a i HGF w progresji przerzutowej raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy (RSM) jest wśród chorób nowotworowych trzecią najczęstszą przyczyną śmierci kobiet w Polsce. Dowiedziono, że oś HGF/MET odpowiada za morfologiczne zmiany w komórkach RSM. Stymulacja komórek czynnikiem wzrostu hepatocytów (HGF), który jest induktorem przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT), jest niewystarczająca do nabycia fenotypu inwazyjnego przez komórki. Dalsze badania pozwoliły na identyfikację białka Wnt5a jako drugiego czynnika niezbędnego do indukcji EMT.

Celem pracy było zbadanie działania czynników HGF i Wnt5a na komórki RSM. Zostały użyte 2 linie komórkowe, odpowiadające różnym stopniom zaawansowania nowotworu: C-4I i HTB-35. Komórki C-4I inkubowano z HGF, Wnt5a oraz z obydwojema czynnikami jednocześnie. Następnie metodami qPCR i Western Blot określono zmiany w ekspresji genów związanych z EMT. Określono również wpływ tych czynników na zdolność komórek C-4I do migracji w testach zarastania ran oraz chemotaksji.

Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że synergistyczne działanie czynników HGF i Wnt5a prowadziło do wzrostu ekspresji wimentyny przy równoczesnym spadku ilości kadheryny E w komórkach C-4I. Testy chemotaksji pozwoliły stwierdzić, że czynnik HGF jest konieczny do nabycia zdolności migracyjnych przez te komórki, jednak to Wnt5a jest głównym chemoatraktantem. Jako że komórki linii HTB-35, odpowiadające agresywnej formie nowotworu, w przeciwieństwie do komórek C-4I wykazują ekspresję Wnt5a, postanowiono sprawdzić, czy wyciszenie tego genu spowoduje obniżenie ich zdolności migracyjnych. Komórki HTB-35, w których wyciszono gen Wnt5a, używając siRNA, wykazywały istotnie mniejsze zdolności do migracji w testach chemotaktycznych.

Wykonane doświadczenia jasno pokazały istotną rolę czynnika Wnt5a w nabywaniu zdolności migracyjnych i progresji przerzutowej komórek RSM. Białko to, razem z czynnikiem HGF, jest odpowiedzialne za indukcję procesu przejścia epitelialno-mezenchymalnego.

KATARZYNA KOPEĆ-GODLEWSKA

KATEDRA MIKROBIOLOGII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Czy w XXI wieku poród naturalny jest rzadkością?

Idealnym sposobem na zakończenie fizjologicznej ciąży jest poród drogami i siłami natury. Takie rozwiązanie niesie z sobą zarówno mniejsze ryzyko powikłań dla matki, jak również bezpieczeństwo dla rodzącego się dziecka. Mimo to obecnie na świecie występuje tendencja wzrostowa liczby porodów rozwiązywanych metodą cięcia cesarskiego.

Celem pracy była ocena częstości występowania porodów naturalnych oraz zabiegowych i operacyjnych wraz z opisem demografii rodzących.

Dane zostały udostępnione przez Małopolski Wojewódzki Oddział Narodowego Funduszu Zdrowia. Grupę badaną stanowiły kobiety, które w latach 2013–2014 urodziły przynajmniej jedno dziecko w placówce opieki zdrowotnej na terenie województwa małopolskiego. Nie wzięto pod uwagę kobiet, które urodziły w warunkach domowych.

W badanym okresie w Małopolsce miały miejsce 68 894 porody. Do badania zakwalifikowano 67 917 porodów, co stanowiło 98,6% porodów w województwie i 9,1% porodów w skali kraju. 56,5% porodów odbyło się drogami natury (ale jedynie 22,9% bez nacięcia krocza), w pozostałych przypadkach wykonano cięcie cesarskie (43,5%). Najwyższy odsetek cięć cesarskich zaobserwowano u kobiet hospitalizowanych przed porodem na oddziale patologii ciąży. Porody drogą pochwową najczęściej odbywają się w soboty i niedziele ($p < 0,001$). Rodzące z miast mają znacząco mniejsze szanse na poród pochwową niż te mieszkające na wsi.

Poród całkowicie fizjologiczny staje się rzadkością. Wyniki powyższego badania wskazują na konieczność działań edukacyjnych nie tylko wśród pacjentek, ale również wśród położnych odpowiedzialnych za przygotowanie kobiet do świadomego, naturalnego i aktywnego porodu. Istotne jest zapewnienie odpowiedniej obsady położniczej, tak by również w dni robocze położne miały wystarczająco dużo czasu na sprawowanie holistycznej i zindywidualizowanej opieki nad rodzącą i położnicą.

ANNA KORNAŚ

ZAKŁAD PSYCHOLOGII LEKARSKIEJ, KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Analiza stopnia realizacji oczekiwań pacjentów z chorobą nowotworową wobec lekarzy

Wstęp: Pacjenci z chorobą nowotworową stanowią grupę wymagającą kompleksownego, wielospecjalistycznego leczenia i wsparcia. Jednym z elementów holistycznej opieki jest poznanie oczekiwań chorych względem personelu medycznego. Głównym celem badania była analiza aktualnego stopnia realizacji oczekiwań pacjentów z chorobą nowotworową wobec lekarzy.

Materiały i metody: Do badania zakwalifikowano 107 pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej. 53 chorych otrzymywało chemioterapię, natomiast 54 leczono radioterapią. Badanie miało charakter przekrojowy. Narzędzie badawcze stanowił ustrukturyzowany kwestionariusz, zawierający informacje o danych socjodemograficznych, informację o chorobach nowotworowych w najbliższej rodzinie oraz test oczekiwań autorstwa Goldzweiga i wsp.

Wyniki: Oczekiwania deklarowane przez pacjentów w największym stopniu to możliwość zaufania lekarzowi (67%) oraz objaśniania planów leczenia (63%). Ponadto w ocenie oczekiwań metodą analizy skupień wyodrębniono dwie grupy. Pierwszą grupę stanowili chorzy deklarujący wyższy poziom oczekiwań ($n=47$), drugą pacjenci z niższymi oczekiwaniami w stosunku do lekarzy ($n=53$). Wyższy poziom oczekiwań istotnie częściej deklarowały kobiety, które stanowiły 62,5% badanych w pierwszej grupie ($p=0,003$). Obserwowano istotną, monotoniczną zależność pomiędzy stopniem wykształcenia i wyższymi oczekiwaniami ($p=0,02$).

Wnioski: Pacjenci leczeni onkologicznie oczekują od lekarzy relacji zapewniającej im wsparcie emocjonalne oraz pełne informowanie o chorobie i prowadzonym leczeniu. Najwyższy poziom oczekiwań deklarują kobiety oraz osoby obu płci z wyższym wykształceniem.

JOANNA KOSAŁKA, BOGDAN JAKIEŁA, JACEK MUSIAŁ

II KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, ODDZIAŁ KLINICZNY KLINIKI ALERGII I IMMUNOLOGII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Mediatory prozapalne w moczu jako nowe biomarkery nefropatii toczniowej

Założenia: Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której dochodzi do przełamania tolerancji na własne antygeny, produkcji cytokin oraz odkładania kompleksów immunologicznych w wielu narządach (m.in. w nerkach), co wywołuje proces zapalny. Zajęcie nerek należy do najpoważniejszych manifestacji w przebiegu SLE, a ocena nasilenia odpowiedzi zapalnej w nerkach przy pomocy metod nieinwazyjnych nadal pozostaje wyzwaniem.

Cel: Celem badania było określenie przydatności markerów stanu zapalnego oznaczonych w próbkach moczu do oceny aktywności choroby u osób z nefropatią toczniową (LN).

Metodyka: U 34 pacjentów z SLE z zajęciem nerek (17 z zaostrzeniem nerkowym, 17 w remisji) oraz u 19 zdrowych osób oznaczono stężenie 18 cytokin oraz ekspresję 40 genów odpowiedzi zapalnej w próbkach moczu.

Wyniki: U chorych z zaostrzeniem LN stwierdzono podwyższone stężenie CCL2, CCL5, CXCL10 i IL-6 w moczu w porównaniu do remisji LN i grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Ponadto u chorych z zaostrzeniem LN wykazano zwiększoną ekspresję genów cytokin prozapalnych (np. TNF, CCL2, CCL5, CXCL10), markerów odpowiedzi Th1 (np. CD3G, CD4, TBX21, IFNG) i markerów uszkodzenia kłębuszków (NPHS2 [podocyna]). Podobny profil immunologiczny stwierdzono u 5 chorych w remisji LN; u dwóch chorych z tej grupy (40%) doszło do zaostrzenia nerkowego w ciągu trzymiesięcznego okresu obserwacji.

Wnioski: Chorzy z zaostrzeniem LN charakteryzują się zwiększonym poziomem markerów zapalnych w moczu. Stwierdzenie podobnego profilu immunologicznego u chorych w remisji LN może być predyktorem zwiększonego ryzyka zaostrzenia nerkowego SLE. CCL2 i CXCL10 mogą być obiecującymi markerami do monitorowania nerkowego aktywności nefropatii w przebiegu SLE.

BARBARA KOŚCIELNIAK, MICHAŁ KOSTAŚ, ANTONI WIEDLOCHA

* ZAKŁAD BIOCHEMII KLINICZNEJ, UNIWERSYTECKI SZPITAL DZIECIĘCY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; ** DEPARTMENT OF MOLECULAR CELL BIOLOGY, INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, THE NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL, OSLO, NORWAY

Przekazywanie sygnału za pomocą fibroblastycznego czynnika wzrostu 1 (FGF-1) w komórkach nowotworowych pochodzenia mezenchymalnego i epidermalnego

Wstęp: Przekazywanie sygnału za pośrednictwem FGF-1 jest kluczowe dla wielu procesów nie tylko w komórkach zdrowych, ale również w komórkach nowotworowych.

Cel: Ocena stopnia fosforylacji białek sygnałowych: fosfolipazy C gamma, kinazy ERK1/2, kinazy p38, białka STAT3 oraz kinazy AKT w komórkach nowotworowych pochodzenia mezenchymalnego i epidermalnego oraz zależności pomiędzy aktywacją receptora dla FGF a białkiem szoku cieplnego HSP90.

Metodyka: W projekcie wykorzystano 5 nowotworowych linii komórkowych. Są to: osteosarkoma G292, osteosarkoma U2OSR1, linia DMS114 wyprowadzona z raka płuc oraz linie komórkowe MA511 i MCF7R1 wyprowadzone z raka gruczołu sutkowego. Porównania kinetyki fosforylacji dokonano na podstawie wyników Western Blotting ze znakowaniem peroksydazą chrzanową. Wpływ inhibitora AUY-922 oraz PD 173074 na proces endocytozy FGF-1 indukowanej przez FGFR1 oceniano za pomocą mikroskopu fluorescencyjnego DeltaVision OMX Superresolution oraz mikroskopii konfokalnej (mikroskop Zeiss LSM780).

Wyniki: W liniach komórek nowotworowych pochodzenia mezenchymalnego obserwuje się silniejszą niż w komórkach nowotworowych pochodzenia epidermalnego aktywację szlaku sygnałowego indukowanego przez FGF-1. Nie zaobserwowano zmian kinetyki głównych szlaków sygnałowych zależnych od aktywacji FGF-1 receptora w obecności inhibitorów HSP90. Nie stwierdza się również wpływu inhibitorów HSP90 na proces endocytozy kompleksu FGF-1/FGFR1. Odnotowano pośredni wpływ inhibitora HSP90 (przez hamowanie HSP90) na działanie inhibitora dla FGFR1 i FGFR3.

Wnioski: HSP90 nie jest czynnikiem odgrywającym istotną rolę w mechanizmie aktywacji receptora dla FGF1. Jednakże zastosowany przez nas inhibitor

dla FGFR1 i FGFR3 jest obiecującym czynnikiem w swoistej terapii dla nowotworów ekspresjonujących FGF receptory. Wyniki te mają istotne znaczenie w zastosowaniu koniugatów cytotoksycznych, na przykład FGF1-cytostatyk, w eksperymentalnej terapii przeciwko tkance nowotworowej, z wysoką ekspresją FGFR.

ANNA KOTLIŃSKA*, MARCIN ZASTAWNIK**/**

* WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** KATEDRA MECHANIKI I WIBROAKUSTYKI, AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA W KRAKOWIE; *** PROPER SOUND

Odgłosy karmienia piersią

Założenia: Karmienie piersią jest najzdrowszym sposobem żywienia niemowląt. Prawidłowe ssanie i pobieranie pokarmu jest kluczowe dla prawidłowego procesu karmienia naturalnego. Ważne jest zrozumienie mechanizmu i wzorca ssania.

Cel: Zarejestrowanie odgłosów prawidłowego ssania piersi przez dziecko oraz opis poszczególnych etapów ssania w taki sposób, aby młodzi rodzice potrafili ocenić, kiedy ich noworodek/niemowlę ssa prawidłowo pierś.

Metodyka: Badania przeprowadzono w komorze bezchowej Laboratorium Akustyki Technicznej, działającego przy Katedrze Mechaniki i Wibroakustyki AGH w Krakowie. Odgłosy rejestrowano przy użyciu wysoce czułego, niskoszumowego zestawu mikrofonowego o szumach własnych -2 dB(A). Dzięki wykorzystaniu takiego sprzętu i pomieszczenia możliwe było zarejestrowanie w niespotykany dotąd sposób dźwięków wydawanych przez trójkę niemowląt podczas karmienia naturalnego. Każda matka z dzieckiem była nagrywana osobno.

Wyniki: Zarejestrowano odgłosy ssania 3 dziewczynek. Każde nagranie składało się z III części. Pierwsza to pobudzanie wypływu mleka, zarejestrowane jako szybkie odgłosy ssania, z rzadkimi przerwami, a następnie po około 30 sekundach zmiana częstotliwości i rytmu ssania, charakterystyczna dla ssania odżywczego, czyli pobierania pokarmu. Druga faza jedzenia została zarejestrowana jako rytmiczne ruchy, ssanie, powtarzające się serie zassań (10 zassań) oraz około 3–5-sekundowe przerwy. Na koniec ssania odżywczego następowała faza trzecia – wyciszenie. Ostatnia faza karmienia jest zbliżona do pierwszej fazy: wolniejsze ruchy, zassania, częste przerwy. Ssanie nieodżywcze pod koniec karmienia ma na celu wyciszenie dziecka.

Wnioski: Karmienie piersią posiada wzorzec, który udało się zarejestrować w badaniu. Fazy karmienia są uniwersalne u wszystkich noworodków i niemowląt.

MICHAEL KOZŁOWSKI

KATEDRA IMMUNOLOGII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Badanie oddziaływania leków koanalgetycznych na sekrecję cytokin oraz obraz markerów powierzchniowych u myszy

Założenia: Makrofagi odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej, zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Wpływ, jaki wywierają na nie opioidy, został już poddany badaniu, natomiast nadal nie podjęto próby analizy działania na nie leków koanalgetycznych, stosowanych często w leczeniu bólu neuropatycznego.

Cel: Przeanalizowanie wpływu trzech powszechnie stosowanych koanalgetyków – gabapentyny, amitryptyliny i wenlafaksyny – na aktywność immunologiczną mysich makrofagów, w szczególności na sekrecję cytokin i obraz komórkowych markerów powierzchniowych. W analizie dokonano zestawienia działania leków w połączeniu z morfiną i niezależnie.

Metodologia: Drogą iniekcji dootrzewnowej myszom podawano leki koanalgetyczne +/- opioidy przez kilka dni. Po indukcji olejem mineralnym makrofagi zostały wyekstrahowane z jamy otrzewnej myszy. Sekrecja wybranych cytokin (IL-10, TNF- α , IL-6, IL-12, TGF- β) została zbadana metodą ELISA, zaś obraz komórkowych markerów powierzchniowych odpowiedzialnych za fagocytozę i prezentację antygenu został oznaczony cytofluorymetrycznie. Wyniki analizy zostały porównane z grupą kontrolną myszy, którym nie podawano leków.

Wyniki: Zasadniczo wyekstrahowane makrofagi myszy, którym podano koanalgetyki, pokazały w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszoną produkcję cytokin prozapalnych (IL-6, IL-12) oraz zwiększoną sekrecję cytokin przeciwzapalnych (IL-10). Najbardziej znaczące okazało się działanie amitryptyliny. Wyniki analizy obrazu komórkowych markerów powierzchniowych były niekonkluzywne. Gabapentyna powodowała spadek ekspresji markerów, zaś amitryptylina jej wzrost.

KRZYSZTOF KRAWCZYK, ARTUR PIETRUCHA, JOANNA JĘDRZEJCZYK-SPAHO,
EWA KONDURACKA, IRENA BZUKAŁA,
OLGA KRUSZELNICKA-KWIATKOWSKA, JADWIGA NESSLER

KLINIKA CHOROBY WIEŃCOWEJ I NIEWYDOLNOŚCI SERCA, INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Jak szacowana faza cyklu menstruacyjnego lub menopauzy wpływa na częstość występowania omdlenia wazowagalnego indukowanego testem pochyleniowym?

Wstęp i cel: Celem pracy była ocena częstości występowania omdlenia prowokowanego w teście pochyleniowym (HUTT) oraz rodzaj pozytywnej odpowiedzi naczyniowej na stres ortostatyczny w związku z szacowaną fazą cyklu menstruacyjnego (faza lutealna, faza folikularna) lub menopauzy.

Metody: Obserwowaliśmy populację 500 kobiet w wieku 13–89 lat (mediana wieku wynosiła 37,5 roku), poddanych testowi pochyleniowemu (HUTT). Faza cyklu miesięczkowego oraz dzień cyklu w czasie badania zostały określone na podstawie typowej długości cyklu menstruacyjnego. Założyliśmy, że długość fazy lutealnej jest stała i wynosi 14 dni.

Wyniki: U pacjentek w okresie przedmenopauzalnym występowanie mieszanej oraz kardiodepresyjnej odpowiedzi w HUTT było znacznie częstsze niż u kobiet po menopauzie (odpowiednio: 48,8% vs. 35,1% i 19,7% vs. 12,4%; $p < 0,00001$). Wystąpienie odpowiedzi wazodepresyjnej było znacznie rzadsze w tej grupie pacjentek (7,3 vs. 28,6%; $p < 0,00001$). U kobiet w fazie pęcherzykowej odpowiedź naczyniodepresyjna podczas testu pochyleniowego występowała znacznie częściej niż u kobiet w fazie lutealnej cyklu (10,0% vs. 4,1%; $p < 0,00001$).

Wnioski: Wśród kobiet skierowanych do testu pochyleniowego częstość występowania zespołu wazowagalnego nie różniła się istotnie pomiędzy populacjami kobiet przed menopauzą i po niej. Zaobserwowano większą częstość występowania odpowiedzi naczyniodepresyjnej u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Wśród kobiet w okresie przedmenopauzalnym naczyniodepresyjny zespół wazowagalny występował częściej w fazie folikularnej niż w fazie lutealnej.

AGATA KRAWCZYK-OŻÓG^{*/**}, MATEUSZ KRYSZTIAN HOŁDA^{**/**}, MATEUSZ KOZIEJ^{**/**},
ZBIGNIEW SIUDAK^{*}, DANUTA SORYSZ^{*}, DARIUSZ DUDEK^{*},
WIESŁAWA KLIMEK-PIOTROWSKA^{**/**}

^{*} II ODDZIAŁ KLINICZNY KARDIOLOGII ORAZ INTERWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH, INSTYTUT
KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI;

^{**} HEART – HEART EMBRIOLOGY AND ANATOMY RESEARCH TEAM, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; ^{***} KATEDRA ANATOMII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Morfologiczna zmienność płatków zastawki mitralnej

Wstęp: Obecnie obserwujemy szybki rozwój przezskórnych i chirurgicznych metod leczenia wad zastawkowych serca. Ocena anatomiczna zastawki mitralnej jest pomocna w planowaniu i wykonywaniu już stosowanych i będących jeszcze w fazie badań klinicznych przezskórnych metod leczenia niedomykalności mitralnej.

Cele: Charakterystyka wariantów anatomicznych zastawki mitralnej oraz morfometryczna ocena poszczególnych jej elementów.

Metodyka: Dokonano opisu materiału autopsyjnego 200 serc ludzkich (25% kobiet) ze średnim wiekiem 47,5 ($\pm 17,9$) bez chorób zastawkowych. Oceniano morfologię zastawki mitralnej oraz dokonano pomiarów jej poszczególnych części.

Wyniki: Średni wymiar międzykomisuralny pierścienia mitralnego to 28,0 $\pm 4,8$ mm, aorto-ścienny 19,7 $\pm 4,8$ mm, obwód pierścienia mitralnego (89,9 $\pm 12,6$ mm) oraz jego powierzchnia (485,4 $\pm 171,4$ mm²). Klasyczna zastawka mitralna, zbudowana z płatką przedniego, spoidła przednio-bocznego (AL-C), tylnio-przyśrodkowego (PM-C) oraz płatką tylnego podzielonego na segmenty: P1, P2, P3, została stwierdzona w 141 (70,5%) przypadkach. Najczęstsze warianty anatomiczne zastawki to płatek tylny z dodatkowym segmentem pomiędzy P3 i PM-C (7%), P1 i AL-C (4%), połączenie segmentów P2 i P3 (4%), P1 i P2 (3%), dodatkowy segment w płątku przednim (2,5%). Opisywane dodatkowe segmenty w budowie płatków zastawki mitralnej były istotnie statystycznie mniejsze od głównych segmentów. W analizie statystycznej pomiędzy grupami (klasyczna zastawka vs. serca z dodatkowym segmentem w płątku tylnym) wykazano różnice w BMI ($p=0,04$), jednak jest to klinicznie nieistotne. Nie stwierdzono innych istotnych staty-

stycznie różnic co do wieku i wagi dawcy serca. Nie zaobserwowano znaczących różnic w kształcie pierścienia mitralnego w analizowanych podgrupach.

Wnioski: We wszystkich przypadkach zastawka mitralna składa się z dwóch głównych płatków, z możliwymi wariantami w ich obrębie. Zmienność zastawki mitralnej związana jest głównie z obecnością AcS w obrębie płatka tylnego.

MARTA KRZYSZTOFIK, ZUZANNA HANDZIUK,
PIOTR GABRYŚ, JOANNA DULIŃSKA-LITEWKA

KATEDRA BIOCHEMII LEKARSKIEJ, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Korelacja ekspresji cyklin ze stopniem zaawansowania zmian nowotworowych w gruczole stercza

Wstęp: Wzrost i rozwój komórek gruczołu stercza jest zależny od androgenów, które poprzez androgenowy receptor jądrowy (AR) wpływają na ekspresję czynników wzrostu, aktywujących czynniki transkrypcyjne i ekspresję genów związanych z cyklem komórkowym. Modulatorami cyklu komórkowego są cykliny, a zmiany w ich ekspresji korelują z procesem nowotworzenia. Cykliny z grupy D (D1, D2, D3) aktywują kinazy CDK4/6, umożliwiając przejście z fazy G1 do fazy S i progresję cyklu komórkowego. Cyklina H wiąże się z CDK7 i fosforyluje kompleks E/CDK2, który wraz z białkiem Rb rozpoczyna replikację. Cyklina A2 reguluje fazę S i M, natomiast cyklina A1 wraz z AR zwiększają ekspresję VEGF i stymulują angiogenezę. Cyklina B1 koreluje z progresją nowotworu.

Cel: Określenie zależności pomiędzy ekspresją cyklin w komórkach i tkankach raka prostaty oraz odpowiedzią na androgeny a progresją procesu nowotworowego.

Metody: Badania przeprowadzono na ludzkich prawidłowych i zmienionych nowotworowo komórkach i tkankach prostaty. Weryfikacja histopatologiczna była zgodna ze skalą Gleasona. Analizę ekspresji genu dla AR, cyklin czy VEGF wykonano z wykorzystaniem technik Western Blot i RT-PCR. Aktywność metaloproteinaz oceniono zymografią żelatynową.

Wyniki: Ze wzrostem procesu nowotworowego wzrasta stężenie cykliny D2, A2, B1 oraz E1, natomiast maleje stężenie cykliny D3, wskazując na korelację pomiędzy ekspresją cyklin a stopniem zaawansowania raka prostaty.

Wnioski: Wykazanie zależności pomiędzy czynnikami regulującymi cykl komórkowy a progresją nowotworu prostaty jest ważnym elementem badań dotyczących ekspresji cyklin i androgenozależności komórek raka prostaty. Przeprowadzone badania mogą odegrać istotną rolę w poprawie skuteczności stosowanych terapii, takich jak hamowanie aktywności AR lub jego wyciszenie przy użyciu siRNA.

MAGDALENA KULIG, AGNIESZKA GALANTY, IRMA PODOLAKKATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOGNOZJI, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

**Wpływu olejku z owocni zewnętrznej *Citrus hystrix*
oraz jego głównych komponentów (limonenu, β -pinenu
i terpinen-4-olu) na żywotność prawidłowych
oraz nowotworowych komórek skóry**

Wstęp: Olejek eteryczny izolowany z owocni zewnętrznej owoców limonki Kaffir (*Citrus hystrix*) jest jasnożółtą cieczą o intensywnym, świeżym i cytrusowym zapachu. Według analizy GC/MS głównymi komponentami olejku są limonen, β -pinen i terpinen-4-ol. W dalszej kolejności w olejku znajdują się α -pinen, α -terpinen, γ -terpinen i α -terpineol.

Cel badań: Celem prowadzonych doświadczeń było porównanie cytotoksyczności olejku z owocni zewnętrznej *Citrus hystrix* oraz jego głównych komponentów na żywotność prawidłowych komórek fibroblastów (HSF) oraz trzech linii nowotworowych komórek czerniaka (HTB140, A375 i WM793).

Metodyka badań: Cytotoksyczność olejku i związków zbadano, wykorzystując test LDH. Metoda ta oparta jest na reakcjach enzymatycznych, w wyniku których powstaje barwny produkt, oznaczany spektrofotometrycznie. Badania żywotności komórek w obecności olejku oraz związków w pożywce, w zakresie stężeń 10–300 $\mu\text{g/ml}$, prowadzono po 24, 48 i 72 godzinach inkubacji.

Wyniki i wnioski: W przypadku wszystkich komórek czerniaka największą skuteczność wykazał olejek z limonki Kaffir. W komórkach HTB140 i A375 efekt był widoczny już po 24 godzinach. EC50 po pierwszym dniu inkubacji wynosiło 121 $\mu\text{g/ml}$ oraz 123 $\mu\text{g/ml}$. W przypadku komórek WM793 EC50 wyniosło 141 $\mu\text{g/ml}$. Najmniejszą aktywnością wykazał się terpinen-4-ol, którego efekt cytotoksyczny udało się zaobserwować jedynie w komórkach czerniaka A375, ustalając EC50 równe 298 $\mu\text{g/ml}$ po dwóch dniach. Wydłużenie czasu inkubacji komórek z olejkiem i związkami wpływa na zwiększenie badanego efektu. Fibroblasty skóry ludzkiej okazały się najmniej wrażliwe na działanie badanych substancji. Przedstawione wyniki badań uzasadniają konieczność prowadzenia dalszych analiz.

BEATA KUSAK, EWA CICHOCKA-JAROSZ, URSZULA JEDYNAK-WĄSOWICZ, GRZEGORZ LIS

KATEDRA PEDIATRII, KLINIKA CHORÓB DZIECI, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Typy laryngomalacji u dzieci – powiązanie z przebiegiem klinicznym i chorobami współistniejącymi

Wstęp: Celem badania było: (1) sprawdzenie, czy obraz fiberoskopowy laryngomalacji (LM) ma powiązanie z przebiegiem klinicznym, (2) określenie, którzy pacjenci z LM mają zwiększone ryzyko występowania malacji dalszych dróg oddechowych (MDO), (3) sprawdzenie, czy dzieci z LM mają prawidłowy przyrost masy ciała (mc).

Metoda: Przeanalizowano 1264 badania fiberobronchoskopowe. Pacjenci z rozpoznaną LM oraz posiadający pełną dokumentację z nagraniem badania endoskopowego zostali włączeni do badania. Dokonano podziału na różne typy LM zgodnie z klasyfikacją Olneya.

Wyniki: Zakwalifikowano 110 dzieci. Najczęściej stwierdzanym typem LM był pojedynczy typ I – 58 (53%), następnie były typy złożone – 38 (35%): typ I+II u 29, typ I+III u 9. MDO występowała u 47 (43%) dzieci: tracheomalacja u 31 (28%), bronchomalacja u 10 (9%) i tracheobronchomalacja u 6 (5%). U 30 (27%) występowały choroby towarzyszące: kardiologiczne, neurologiczne lub zaburzenia genetyczne. Dzieci ze złożonym typem LM różniły się od dzieci z pojedynczym typem LM pod względem wcześniactwa (13% vs. 31%; $p=0,04$) oraz wyższej mc w dniu badania ($p=0,006$). Pacjenci z towarzyszącą MDO różnili się od pacjentów z izolowaną LM pod względem wcześniactwa (40% vs. 13%; $p=0,008$), występowania chorób towarzyszących (38% vs. 19%; $p=0,024$) oraz niższej mc w dniu badania ($p=0,014$). Aż 88 (80%) dzieci demonstrowało nieprawidłowy przyrost mc. Mediana percentyla mc w dniu badania była znacząco niższa niż mediana percentyla masy urodzeniowej [20,85 [IQR: 3,30–47,40] vs. 42,5 [IQR: 22,70–66,60]] ($p=0,0001$).

Wnioski: Przebieg kliniczny LM nie może być przewidywany jedynie na podstawie obrazu endoskopowego krtani. Choroby towarzyszące oraz wcześniactwo zwiększają ryzyko MDO. Znacząca większość dzieci z klinicznie istotną LM ma ryzyko nieprawidłowego przyrostu mc.

IZABELA LASOŃ, JAN SKUPIEŃ, KATARZYNA CYGANEK, BARBARA KATRA,
ALICJA HEBDA- SZYDŁO, IZABELA JANAS, IWONA TRZNADEL-MORAWSKA,
PRZEMYSŁAW WITEK, ELŻBIETA KOZEK, MACIEJ TADEUSZ MAŁECKI

KATEDRA I KLINIKA CHORÓB METABOLICZNYCH, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Indeks glikacji hemoglobiny (HGI) jest powiązany z ryzykiem makrosomii w ciąży u kobiet z cukrzycą typu 1, ale nie jest przydatny jako marker indywidualnej skłonności do glikacji białek

Założenia: Indeks glikacji hemoglobiny (ang. HGI, *hemoglobin glycation index*) to różnica pomiędzy zmierzoną wartością hemoglobiny glikowanej (HbA1c) a HbA1c przewidywaną na podstawie średniej glikemii zmierzonej w samo-kontroli. Indeks zaproponowano jako miarę indywidualnej skłonności do glikacji białek przy danej średniej glikemii oraz dodatkowy czynnik ryzyka powikłań przewlekłych cukrzycy.

Cel: Ustalenie przydatności HGI jako niezależnego od HbA1c i profilu glikemii w samokontroli markera ryzyka matczynych i płodowych powikłań ciąży u kobiet z cukrzycą t. 1.

Metodyka: Przeanalizowano 442 przypadki ciąż powikłanych cukrzycą t. 1. W każdym trymestrze ciąży oznaczano HbA1c oraz obliczano średnią glikemię z 7–9 samodzielnych pomiarów glukometrem w profilu dobowym zarejestrowanym w ciągu jednego tygodnia poprzedzającego oznaczenie HbA1c. Przewidywane HbA1c wyliczono przy pomocy regresji liniowej. Obliczono HGI.

Wyniki: Używając modeli regresji logistycznej, po dostosowaniu względem HbA1c z odpowiedniego trymestru ciąży wykazano, że wartość HGI w 2. trymestrze była niezależnym predyktorem makrosomii. Jeśli zmierzone HbA1c było wyższe od wartości przewidywanej, obserwowano protekcyjny wpływ na wystąpienie makrosomii ($p=0,016$, iloraz szans dla 1% wzrostu HGI 0,33). Zależność ta była mniej wyraźna w 3. trymestrze ciąży ($p=0,086$, iloraz szans: 0,52). Po dostosowaniu do wartości HbA1c nie wykazano istotnego związku pomiędzy wartością HGI a złożonym punktem końcowym: porodem przedwczesnym, niską masą urodzeniową, martwym urodzeniem lub wystąpieniem wad wrodzonych.

Wnioski: HGI jest związany z ryzykiem makrosomii, ale nie z innymi powikłaniami położniczymi u kobiet z cukrzycą t. 1. Wyższy HGI odpowiada poprawie wyrównania metabolicznego, a nie zwiększonej indywidualnej skłonności do glikacji białek. Dane nie popierają hipotezy, że indywidualna skłonność do glikacji jest powiązana z powikłaniami położniczymi u kobiet z cukrzycą t. 1.

MARIA LELAKOWSKA, JOANNA PUDŁO, ANNA ENGEL, JACEK LELAKOWSKI

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Analiza szerokości załamka P i jego dyspersji w napadowym migotaniu przedsionków

Celem pracy była ocena szerokości załamka P i jego dyspersji (Pdysp) w 12-odprowadzeniowym standardowym EKG w rytmie zatokowym u chorych z AF w porównaniu do grupy kontrolnej bez napadowego AF z rejestrowaną przedwczesną ekstrasystolią komorową (PVEB).

Materiał i metody: Grupa badana składała się z 20 pacjentów: 9M, 11K, średni wiek $47,6 \pm 5,5$ lat z AF. Kontrolna grupa składała się z 19 pacjentów: 9M, 10K, średni wiek $46,7 \pm 4,7$ lat bez AF z PVEB. Wszyscy pacjenci byli leczeni lekami antyarytmicznymi. Analizowaliśmy wymiary lewego przedsionka (LA) w badaniach echokardiograficznych przezklatkowych (TTE) oraz maksymalny (Pmax) i minimalny (Pmin) czas trwania załamka P i jego dyspersji (Pdysp) w zapisach EKG. Pdysp była liczona jako różnica między Pmax i Pmin.

Wyniki: Elektrokardiograficzna analiza wykazała statystyczną różnicę między grupą kontrolną i badaną w stosunku do szerokości załamka P i jego dyspersji (Pdysp). W grupie z AF wartości Pmax i Pdysp były znacząco większe niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 125,5 vs. 114,5 ms; $p < 0,005$ i 59,5 vs. 45,4 ms; $p < 0,01$). Wymiar LA był znacząco większy w grupie z AF niż w grupie kontrolnej (43,7 vs. 41,8 mm; $p < 0,05$). Wykazano istotną korelację między Pdysp i Pmax oraz LA.

Wnioski: U chorych z napadami AF czas trwania załamka P i jego dyspersji, czyli rozproszenie depolaryzacji/repolaryzacji mięśnia przedsionków, jest znacząco większy niż u chorych bez tych zaburzeń rytmu serca. Ustalono znamienne dodatnią korelację dyspersji załamka P z maksymalnym czasem jego trwania i wielkością lewego przedsionka.

SABINA LICHOLAŁ, MAREK SANAK

ZAKŁAD BIOLOGII MOLEKULARNEJ I GENETYKI KLINICZNEJ,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Interleukina-17A w tętniaku aorty i jej działanie na śródbłonek naczyń krwionośnych jako mechanizm progresji choroby

Założenia: Mechanizm powodujący powstanie tętniaka aorty (*aortic aneurysm* – AA) nie został w pełni wyjaśniony. Sugerowana jest rola układu odporności komórkowej w patogenezie choroby. Publikacje wskazują na udział interleukiny-17A (IL-17A) ze względu na nacieki komórek Th17 w zmniejszonej ścianie aorty. Brak danych opisujących wpływ IL-17A na śródbłonek naczyń krwionośnych w patogenezie AA. Nie oznaczano krążącej IL-17A u chorych na AA.

Cel pracy: Badanie udziału IL-17A w patogenezie AA na podstawie oznaczenia jej poziomu we krwi oraz wpływu na śródbłonek naczyń *in vitro*.

Metodyka: Poziom IL-17A w surowicy oznaczono u 40 chorych na AA i u 40 dobranych pod względem klinicznym osób bez AA. Pomiary wykonano techniką immunofluorescencyjną (Luminex xMAP). W modelu *in vitro* wykorzystano indukowane ludzkie komórki śródbłonka (iCell, Cellular Dynamics) stymulowane IL-17A i IL-1 β . Predykcji potencjalnych zmian ekspresji RNA i białek dokonano narzędziami bioinformatycznymi. Pomiary docelowych cząsteczek zostały wykonane technikami ilościowego RT-PCR i cytometrii przepływowej.

Wyniki: U chorych na AA poziom krążącej IL-17A był zwiększony. Występowała korelacja między poziomem IL-17A w surowicy a maksymalną średnicą AA oraz limfocytozą krwi. Predykcja bioinformatyczna wskazywała na wpływ IL-17A na aktywność genów szlaku adhezji i apoptozy. W modelu *in vitro* IL-17A powodowała wzrost ekspresji VCAM1, ICAM1 oraz nasilenie apoptozy komórek śródbłonka.

Wnioski: Zaburzenie czynności śródbłonka to cecha charakterystyczna towarzysząca AA. Wyniki przeprowadzonego badania wykazały zwiększony poziom krążącej IL-17A u chorych na AA oraz jej negatywny wpływ na komórki śródbłonka *in vitro*. Nasilenie apoptozy komórek śródbłonka oraz wzrost ekspresji adhezyn sprzyjają adhezji i transmigracji leukocytów do podścieliska ściany naczynia, korelując ze stopniem progresji choroby.

ANNAMARIA LUBELSKA, GNIEWOMIR LATA CZ, KATARZYNA KUCWAJ- BRY SZ,
KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ, JADWIGA HANDZLIK

KATEDRA TECHNOLOGII I BIOTECHNOLOGII ŚRODKÓW LECZNICZYCH,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNI WERSYTET JAGIELLOŃSKI

Ocena wpływu fenylo piperazynowych antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₇ na aktywność izoform 3A4 i 2D6 cytochromu P450 metodą *in vitro*

Długoletnie badania mające na celu znalezienie selektywnych ligandów receptora 5-HT₇ (5-HT₇R) przyniosły liczną grupę aktywnych związków, ale jak dotąd żaden z nich nie dotarł na rynek farmaceutyczny. Badania nad ligandami receptorów serotoninowych prowadzone są również w naszej jednostce. Dotychczas przyniosły grupę fenylo piperazynowych pochodnych hydantoiny o wysokim powinowactwie i selektywności do 5-HT₇. Związki te, obiecujące w poszukiwaniu kandydata na lek, wymagają oszacowania właściwości ADME-Tox we wstępnych badaniach *in vitro*. Dlatego celem prezentowanych badań była ocena wpływu wybranych aktywnych połączeń na aktywność izoform 3A4 i 2D6 cytochromu P450 (CYP), co pozwala na przewidywanie ryzyka niepożądanych interakcji międzylekowych (DDI) wynikających z inhibicji lub indukcji CYP.

DDI określono za pomocą komercyjnych luminescencyjnych testów enzymatycznych. Poszczególne izoformy CYP inkubowano z badanymi związkami oraz specyficznym dla danej izoformy substratem – pochodną D-lucyferyny. Ilość otrzymanej D-lucyferyny w obecności badanego związku jest miarą aktywności danej izoformy CYP.

Testy wykonane dla siedmiu wyselekcjonowanych antagonistów 5-HT₇R wobec CYP3A4 wykazały niewielkie działanie hamujące sześciu z nich (IC₅₀=3,62–23,75 μM), wyraźnie słabsze niż dla referencyjnego inhibitora – ketokonazolu (IC₅₀=0,14 μM). W przypadku jednego związku (KKB-16) nie zaobserwowano żadnego efektu inhibicji. Ponadto, dla izoformy CYP2D6 badane związki osiągnęły wartości IC₅₀ w zakresie 1,95–27,61 μM. Najniższą wartością IC₅₀ wykazał się związek KKB-16, była ona jednak dużo wyższa niż w przypadku referencyjnego inhibitora – chinidyny (IC₅₀=0.01 μM).

Podsumowując, badane związki cechują się brakiem lub słabymi właściwościami inhibitora CYP3A4 i 2D6, co świadczy o niskim ryzyku interakcji międzylekowych. Wyniki takie promują badaną serię fenylo piperazynowych antagonistów 5-HT₇R do dalszych badań w poszukiwaniu kandydata na lek.

KLAUDIA LUSTYK, ELŻBIETA ŻMUDZKA, PAULA ZARĘBA

* KATEDRA FARMAKODYNAMIKI, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; ** ZAKŁAD FIZYKOCHEMICZNEJ ANALIZY LEKU, KATEDRA CHEMII FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Aktywność krążeniowa nowych pochodnych pirolidyn-2-onu

Założenia: Rola receptorów α_1 -adrenergicznych w mięśniówce naczyń jest dobrze znana. Wiemy, że ich blokada warunkuje działanie hipotensyjne, jednak nadal niewiadomą pozostaje ich funkcja w mięśniu sercowym. W sytuacjach patologicznych: niedotlenieniu mięśnia sercowego czy podczas okluzji naczyń wieńcowych, zwiększa się gęstość i wrażliwość receptorów α_1 . Zwiększona ilość oraz syntezyzacja tych receptorów może indukować napad arytmii, dlatego też ich blokada zmniejsza ryzyko arytmogenne.

Cel: Wyselekcjonowanie związków umożliwiających przerywanie napadów arytmii, ale nie obniżających istotnie ciśnienia tętniczego krwi ani nie posiadających działania proarytmicznego.

Metodyka: W celu potwierdzenia właściwości α_1 -adrenolitycznych przeprowadzono badanie wpływu pochodnych S-61, S-62, S-73, S-75, BM-303 oraz BM-304 na presyjne działanie metoksaminy. Następnie przeprowadzono ocenę profilaktycznej aktywności przeciwoarytmicznej badanych związków w modelach arytmii adrenalinowej, wapniowej, akonityniowej i potasowej. Związki, które wykazały profilaktyczną aktywność przeciwoarytmiczną w modelu arytmii adrenalinowej, zostały przebadane w modelu leczniczym. Dokonano również oceny wpływu badanych związków na ciśnienie u normotensyjnych szczurów.

Wyniki: Badane związki istotnie zmniejszały odpowiedź presyjną wywołaną metoksaminą w zakresie od 70 do 100%. Profilaktyczną aktywność przeciwoarytmiczną w modelu arytmii adrenalinowej wykazały związki: S-61, S-62, S-73, S-75 i BM-303. Wszystkie związki poza S-62 wykazały aktywność leczniczą, zmniejszając ilość ekstrasystoli poadrenalinowych. Jedynie S-62 wykazał aktywność przeciwoarytmiczną w modelu arytmii wapniowej. Żaden ze związków nie wykazał działania przeciwoarytmicznego w modelach arytmii akonityniowej i potasowej. Badane związki obniżały ciśnienie u szczurów w zakresie dawek 0,5–5 mg/kg.

Wnioski: Badane pochodne pirolidyn-2-onu mają aktywność przeciwoarytmiczną i mogą potencjalnie odgrywać rolę terapeutyczną w zaburzeniach rytmu serca, a przede wszystkim w przerywaniu napadów arytmii.

AGNIESZKA MACHUL-ŻWIRBLA, DIANA MIKOŁAJCZYK,
PIOTR HECZKO, MAGDALENA STRUS

ZAKŁAD BAKTERIOLOGII, EKOLOGII DROBNOUSTROJÓW I PARAZYTOLOGII, KATEDRA MIKROBIOLOGII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Czynniki regulujące tworzenie biofilmu bakterii z rodzaju *Staphylococcus* u pacjentów z przewlekłym zapaleniem ucha środkowego

Założenia: U pacjentów z przewlekłym zapaleniem ucha środkowego często dochodzi do tworzenia biofilmu bakteryjnego w przestrzeniach pneumatycznych wyrostka sutkowatego oraz w obrębie jamy bębnekowej. Głównymi drobnoustrojami izolowanymi od osób leczonych z powodu tej jednostki chorobowej są bakterie z rodzaju *Staphylococcus*. Pewne enzymy mogą w istotny sposób modyfikować ilość produkowanego biofilmu przez gronkowce.

Celem pracy było określenie wpływu działania komercyjnych enzymów litycznych (α -amylazy, celulazy, proteinazy K, lizozymu) oraz naturalnych enzymów pochodzenia bakteryjnego (bakterie z rodzaju *Lactobacillus*) na biofilm gronkowcowy.

Materiały i metody: Szczepy bakteryjne z rodzaju *Staphylococcus* (n=9), które wykorzystano w doświadczeniach, pochodziły od pacjentów z przewlekłym zapaleniem ucha środkowego. Wykorzystane metody badawcze obejmowały: 24-godziną hodowlę bakteryjną w 96-dołkowych płytkach hodowlanych w celu wytworzenia biofilmu, badanie żywotności metodą rozcieńczeń 10-krotnych, pomiar przyrostu biofilmu metodą kolorymetryczną, obserwacje zmian w strukturze biofilmu z wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej oraz skaningowej.

Wyniki: Zastosowanie naturalnych enzymów bakterii *L.rhamnosus* GG (ATCC 53103) doprowadziło do całkowitej redukcji liczebności bakterii z rodzaju *Staphylococcus* (z 1×10^9 do 0) po 24 godzinach inkubacji, czemu towarzyszył spadek przyrostu biofilmu o 30%. Największą skuteczność w redukcji biofilmu wykazał komercyjny enzym proteinaza K (redukcja biofilmu aż o 70% po 24 godz.). Zastosowanie proteinazy K nie spowodowało zmian w liczebności bakterii *Staphylococcus* [jtk/ml] w jednostce czasu.

Wnioski: Wyselekcjonowane na drodze badań enzymy mogą mieć zastosowanie w celu eradykacji przewlekłych stanów zapalnych ucha środkowego. Naturalne enzymy bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, powodując redukcję zarówno biofilmu, jak i liczebności bakterii, mogą być stosowane samodzielnie. Enzymy komercyjne redukują przyrost biofilmu, dlatego powinny być stosowane w połączeniu ze środkiem przeciwdrobnoustrojowym.

AGNIESZKA MAGIERA, ELŻBIETA SOCHACKA-TATARA, AGNIESZKA PAC

KATEDRA EPIDEMIOLOGII I MEDYCYNY ZAPOBIEGAWCZEJ,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Nieprawidłowa masa ciała a jakość życia młodzieży gimnazjalnej

Wprowadzenie: Liczne doniesienia naukowe sugerują występowanie powiązania pomiędzy wskaźnikiem masy ciała a jakością życia młodzieży. Adolescenci z podwyższoną masą ciała często deklarują obniżone wskaźniki jakości życia w odniesieniu do swoich rówieśników.

Cel badania: Określenie zależności pomiędzy nieprawidłową masą ciała a jakością życia młodzieży gimnazjalnej w Krakowie.

Materiał i metody: Badanie przekrojowe przeprowadzono w 17 gimnazjach w Krakowie w latach 2013–2015 w oparciu o anonimowe ankiety audytoryjne. Do analizy włączono dane 1298 uczniów – 635 dziewcząt i 663 chłopców. Ocenę jakości życia młodzieży przeprowadzono przy użyciu polskiej wersji międzynarodowego kwestionariusza do badania jakości życia dzieci i młodzieży – KIDSCREEN-27. Masę ciała nastolatków sklasyfikowano jako niedowagę, masę ciała w normie, nadwagę i otyłość na podstawie siatek centylowych dla BMI opracowanych w badaniach OLAF (w grupach płci i wieku).

Wyniki: Wśród badanej młodzieży masę ciała w normie miało 80,7% osób, niedowagę 6,1%, nadwagę 9,9%, otyłość 3,3%. Zaobserwowano istotne powiązanie między jakością życia a nieprawidłową masą ciała w wymiarach dotyczących zdrowia fizycznego ($p < 0,001$) oraz relacji z rówieśnikami ($p = 0,011$). Młodzież z nadwagą charakteryzowała się wyższym ryzykiem niskiej samooceny jakości życia w wymiarze zdrowia fizycznego ($ISz = 2,06$; 95% PU: 1,32–3,21) w porównaniu do młodzieży z masą ciała w normie. Podobnie w przypadku młodzieży z otyłością ($ISz = 4,02$; 95% PU: 2,03–7,96). Również w odniesieniu do relacji z rówieśnikami adolescenti z otyłością charakteryzowali się wyższym ryzykiem niskiej samooceny jakości życia ($ISz = 3,16$; 95% PU: 1,60–6,25).

Wnioski: Adolescenti z nadwagą i otyłością znacząco częściej charakteryzowali się niską jakością życia w odniesieniu do relacji z rówieśnikami oraz zdrowia fizycznego.

WOJCIECH MAGOŃ, JAKUB STĘPNIEWSKI, MARCIN WALIGÓRA,
KAMIL JONAS, PIOTR PODOLEC, GRZEGORZ KOPEĆ

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Wpływ balonowej angioplastyki tętnic płucnych na globalną i lokalną podatność płucnego łożyska naczyniowego

Wprowadzenie: Nadciśnienie płucne prowadzi do zmniejszenia podatności tętnic płucnych. Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA) jest skuteczną metodą leczenia w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym (CTEPH), ale dotychczas nie oceniono jej wpływu na właściwości elastyczne tętnic płucnych.

Cel: Ocena zmian globalnych i lokalnych właściwości elastycznych tętnic płucnych po BPA.

Metody: Do badania włączono kolejnych pacjentów z CTEPH poddawanych BPA oraz 8 pacjentów z grupy kontrolnej bez nadciśnienia płucnego. Globalne właściwości elastyczne tętnic płucnych oceniano przez pomiar podatności całkowitej tętnicy płucnej: CPa (iloraz objętości wyrzutowej i ciśnienia tętna, PP). Lokalne właściwości elastyczne oceniano w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej przed angioplastyką i po niej, obliczając współczynnik podatności (CC) oraz rozciągliwości (DC). CC obliczano jako różnicę między skurczową i rozkurczową powierzchnią naczyń podzieloną przez PP. DC obliczano jako iloraz CC i powierzchni rozkurczowej naczyń.

Wyniki: Włączono 13 pacjentów z CTEPH (3 mężczyzn [23%]), w wieku 65 [57–68] lat, u których wykonano łącznie 78 zabiegów (6 [5–8]) i 445 angioplastyk (37 [25–49]). CPa, CC i DC były niższe u pacjentów z CTEPH w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio: 1,04 [0,79–1,40] vs. 5,0 [4,8–6,9] ml/mmHg, $p < 0,001$; 0,06 [0,02–0,10] vs. 0,12 [0,05–0,19] cm²/mmHg, $p < 0,001$; 0,35 [0,22–0,53] vs. 1,11 [0,81–1,27] %/mmHg, $p < 0,001$. CPa korelowała z DC ($r = 0,52$; $p < 0,001$) i CC ($r = 0,47$; $p < 0,001$) oraz z dystansem 6-minutowego marszu ($r = 0,67$; $p < 0,01$), średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej ($r = -0,82$; $p < 0,001$) i naczyniowym oporem płucnym ($r = -0,87$; $p < 0,001$). CPa po BPA wzrosła z 1,04 [0,79–1,40] do 2,23 [1,60–2,39] ml/mmHg, $p < 0,01$. Nie zaobserwowano zmian w DC [0,35 [0,22–0,53] vs. 0,33 [0,22–0,52] %/mmHg, $p = 0,54$) i CC [0,06 [0,02–0,10] vs. 0,04 [0,02–0,08] cm²/mmHg, $p = 0,74$) przed angioplastyką i po niej.

Wnioski: BPA poprawia globalną podatność łożyska płucnego, jednak bez bezpośredniego wpływu na lokalne właściwości elastyczne naczyń poddawanych leczeniu.

NATALIA MALIKOWSKA*, JAKUB JOŃCZYK**, TOMASZ WICHUR**, DAWID PANEK**,
KINGA SAŁAT*, BARBARA MALAWSKA**, BARBARA FILIPEK*

* KATEDRA FARMAKODYNAMIKI, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI; ** ZAKŁAD FIZYKOCHEMICZNEJ ANALIZY LEKU, KATEDRA CHEMII FARMACEUTYCZNEJ,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Badanie prokognitywnych właściwości nowych inhibitorów butyrylocholinoesterazy

Założenia i cel pracy: Z powodu choroby Alzheimera (AD) cierpi ok. 45 mln ludzi na świecie. Według prognoz ta liczba potroi się przed 2050 rokiem, co świadczy o skali tego problemu, zwłaszcza że do dziś nie dysponujemy odpowiednio skuteczną farmakoterapią. FDA zarejestrowało cztery leki stosowane w terapii AD: donepezil, galantaminę, memantynę oraz rywastygminę. W przeszłości stosowano także takrynę, która mimo zadowalającej aktywności wykazywała silne działanie hepatotoksyczne. Niestety, skuteczność wymienionych leków jest ograniczona, a sam mechanizm ich działania nie przeciwdziała głównym patomechanizmom choroby, tj. odkładaniu się β -amyloidu oraz splotów neurofibrylarnych, które doprowadzają do śmierci komórek nerwowych.

Celem niniejszej pracy było określenie prokognitywnych właściwości wybranych inhibitorów butyrylocholinoesterazy u myszy. Dostępne dane wskazują, iż enzym ten u osób starszych, cierpiących z powodu AD, przewyższa aktywnością acetylocholinoesterazę, a jego nadmiar może sprzyjać odkładaniu się β -amyloidu.

Metodyka: Badania *in vivo* związków KDR9, Z41 i A24 zostały przeprowadzone na samcach myszy (CD-1). Związki podawano dootrzewnowo w dawce 30 mg/kg 60 min przed każdym testem. Aby określić wpływ badanych związków na pamięć kontekstualną warunkowaną strachem, wykonano test biernego unikania. W celu indukcji amnezji u zwierząt eksperymentalnych wykorzystano skopolaminę podaną drogą dootrzewnową w dawce 1 mg/kg. Dodatkowo zbadano wpływ ww. struktur na ruchliwość spontaniczną i koordynację ruchową myszy.

Wyniki: Spośród badanych związków jedynie Z41 wykazał pozytywny wpływ na funkcje kognitywne w teście biernego unikania ($p < 0,05$). KDR9 i Z41 zmniejszały ruchliwość zwierząt. Żaden z badanych związków nie zaburzał koordynacji ruchowej w teście pręta obrotowego.

Wnioski: Spośród badanych struktur jedynie Z41 posiada potencjalne działanie prokognitywne, ale powinno się wykonać dodatkowe testy potwierdzające tę aktywność.

EWA MICHALAK

KATEDRA I ZAKŁAD PERIODONTOLOGII I KLINICZNEJ PATOLOGII JAMY USTNEJ,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Wpływ niechirurgicznego leczenia periodontitis na stan przyzębia osób palących i niepalących tytoń

Założenia: Choroba przyzębia ma złożoną etiologię. Na jej rozwój wpływają patogenne mikroorganizmy znajdujące się w biofilmie oraz czynniki zależne od organizmu gospodarza, takie jak determinowana genetycznie odpowiedź immunologiczna, schorzenia ogólnoustrojowe, nawyki oraz czynniki psychologiczne i stres. Palenie tytoniu jest jednym z czynników ryzyka, który decyduje o zwiększonej zapadalności i modyfikuje przebieg choroby przyzębia. Miejscowe działanie składników dymu tytoniowego oraz metabolitów nikotyny powoduje zaburzenie procesów obronno-naprawczych w przyzębiu. Znacząco pogarsza to reakcję organizmu na leczenie.

Cel pracy: Porównanie stanu przyzębia wśród palaczy i osób niepalących, a także ocena efektywności zastosowanego leczenia w obu grupach.

Metodyka: W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów Poradni Chorób Przyzębia Uniwersyteckiej Kliniki Stomatologicznej w Krakowie, których podzielono na 2 grupy ze względu na obecność lub brak nałogu palenia. U pacjentów mierzono następujące wskaźniki periodontologiczne: intensywność próchnicy PUW, wskaźnik płytki bakteryjnej powierzchni stycznych (API) wg Langego, zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonek przyzębnych (mSBI) wg Langego, głębokość kieszonek dziąsłowych i/lub przyzębnych (PPD), wskaźnik dziąsłowy (GI) wg Löego i Silnessa, położenie przyczepu łącznotkankowego (CAL), stopień ruchomości zębów wg skali Halla, utratę przyzębia w furkacji wg klasyfikacji Hampa.

Wyniki: Badania wykazały różnice pomiędzy średnimi wartościami mierzonych wskaźników periodontologicznych u osób palących i niepalących tytoń. Wykazano dodatnią korelację wskaźników PUW, API, GI, CAL z nałogiem palenia. Natomiast u osób niepalących stwierdzony wyższy wskaźnik mSBI. U palaczy stwierdzono wyższy odsetek zębów wykazujących zwiększoną ruchomość czy utratę kości w furkacjach.

Wnioski: Palacze zgłaszają się w bardziej zaawansowanym stadium choroby przyzębia. Efektywność leczenia niechirurgicznego jest wyższa u pacjentów niepalących.

ANNA MISTARZ

ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ, KLINIKA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ, INSTYTUT PEDIATRII
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Wybrane nieprawidłowości chromosomowe a wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką szpikową w Polsce

Ostra białaczka szpikowa (*acute myeloid leukemia*, AML) wieku dziecięcego jest rzadką chorobą nowotworową mieloidalnego układu krwiotwórczego, charakteryzującą się wysoką heterogennością. Podłożem choroby jest klonalny rozrost i akumulacja niedojrzałych czynnościowo i morfologicznie komórek blastycznych. Poprawa wskaźników całkowitego przeżycia jest przede wszystkim skutkiem rozwoju diagnostyki molekularnej. Jednak należy podkreślić, że ostateczne wyniki leczenia dalej są niezadowolające. Analiza genetyczna jest podstawą nie tylko podczas właściwej diagnozy, ale również w kwalifikacji pacjentów do grup terapeutycznych. Nie wszystkie dotąd poznane mutacje mają ustalone znaczenie prognostyczne, a ponadto znane badaczom aberracje w zależności od czynników osobniczych mogą wywierać odmienny wpływ na leczenie.

Celem pracy jest oznaczenie metodami molekularnymi nieprawidłowości chromosomowych u dzieci z ostrą białaczką szpikową, określenie ich częstotliwości w populacji i istotności klinicznej tych zmian.

Do grupy badanej włączane są dzieci z nowo zdiagnozowaną AML, a materiał do analizy molekularnej pozyskiwany jest z krwi obwodowej i szpiku kostnego. Preparat jest wstępnie genotypowany za pomocą testu molekularnego HemaVision, umożliwiającego dodatkowo identyfikację nowych, niezarejestrowanych dotąd punktów złamań chromosomów.

Wśród dotychczas przeanalizowanych genów fuzyjnych znalazły się: MLL-MLLT10 t(10;11), RUNX1-RUNXT1 t(8;21), CBFβ-MYH11 inv(16), PML-RA RA t(15;17), DEK-NUP214 t(6;9), BCR-ABL1 t(9;22), MLL-MLLT4 t(6;11), MLL-MLLT3 t(9;11), MLL-MLLT1 t(11;19) oraz t(1;22). Zainteresowanie wzbudza fakt, że oznaczona częstość występowania mutacji MLL-MLLT10 t(10;11) w grupie badanej jest prawie 5 razy większa od wartości literaturowych.

Zwiększona liczba pacjentów z rzadką dotychczas aberracją chromosomową t(10;11) jest warta dalszej obserwacji i analizy. Przedstawione badanie niewątpliwie pozwoli na dokładną charakterystykę zaburzeń genetycznych u dzieci z AML w naszym kraju.

JÓZEF MIZERA*, MAGDALENA SMOLIK*, EWA NIEDZIELSKA-ANDRES*,
PAULINA JANISZEWSKA*, JOANNA SURAJ***, ANNA KURPIŃSKA**,
KLAUDIA GAŁKA*, JOLANTA LUDWA*, MARIA WALCZAK**

* KATEDRA I ZAKŁAD TOKSYKOLOGII, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ** JAGIELLOŃSKIE CENTRUM ROZWOJU LEKÓW (JCET)

VCAM-1 oraz ICAM-1 jako biomarkery progresji przerzutującego nowotworu gruczołu sutkowego w modelu 4T1 u myszy

Pomimo postępu medycyny rak piersi wciąż koreluje z wysoką śmiertelnością kobiet na świecie, co jest efektem zdolności guza pierwotnego do przerzutowania. Najczęstszą lokalizacją metastazy są płuca, wątroba, kości oraz mózg. Przypuszcza się, że cząsteczki adhezji komórkowej, takie jak VCAM-1 oraz ICAM-1, fizjologicznie zaangażowane między innymi w procesy zapalne, przebieg embriogenezy oraz ochronę śródbłonna przed migracją komórek poprzez liczne interakcje, są także odpowiedzialne za migrację komórek nowotworowych, tworzenie przerzutów oraz neoangiogenezę. Cząsteczki VCAM-1 oraz ICAM-1 obecne są na powierzchni komórek śródbłonna, makrofagów, komórek dendrytycznych oraz komórek nowotworowych. Stężenie rozpuszczalnych form śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych (sVCAM-1 oraz sICAM-1) w osoczu, uwalnianych do krwiobiegu z powierzchni komórek śródbłonna wskutek stymulacji cytokinowej oraz zwiększonej migracji komórek śródbłonna, może odzwierciedlać stopień ich aktywacji oraz stopień złośliwości nowotworu i jego zdolności do przerzutowania.

Celem przeprowadzonych badań było określenie stężenia sVCAM-1 oraz sICAM-1 w osoczu, w różnych stadiach rozwoju choroby, z zastosowaniem mysiego modelu przerzutującego raka sutka (4T1). Model uzyskano poprzez ortotopową inokulację samicom myszy szczepu Balb/c komórek nowotworowych linii 4T1. Osoczowy poziom ekspresji sVCAM-1 oraz sICAM-1 w 1., 2., 4. oraz 5. tygodniu od inokulacji komórek nowotworowych zbadano techniką Western Blot. Wyniki poddano jednoczynnikowej analizie wariancji (ANOVA). Dodatkowo zastosowano test post-hoc Newmana-Keulsa.

Zaobserwowano istotny wzrost stężenia sVCAM-1 oraz sICAM-1 (kontrola vs. 4. i 5. tydzień progresji choroby). Wzrastające osoczowe stężenie sVCAM-1 oraz sICAM-1 koreluje ze stadium i stopniem złośliwości raka sutka, co ma istotne znaczenie dla patogenezy przerzutów. Przeprowadzone badania są ważne w aspekcie identyfikacji wczesnych biomarkerów nowotworu gruczołu sutkowego, które znajdą potencjalne zastosowanie u ludzi.

SANDRA MROZIŃSKA^{*/**}, PIOTR RADKOWSKI^{***}, TOMASZ GOSIEWSKI^{****},
MAGDALENA SZOPA^{*/**}, MAŁGORZATA BULANDA^{***},
AGNIESZKA LUDWIG-GAŁĘZOWSKA^{*/***}, IWONA MORAWSKA^{*/**},
AGNIESZKA SROKA-OLEKSIK^{***}, BARTŁOMIEJ MATEJKO^{*}, PRZEMYSŁAW KAPUSTA^{***},
DOMINIKA SALAMON^{****}, MACIEJ MAŁECKI^{*/**}, PAWEŁ WOŁKOW^{***}, TOMASZ KLUPA^{*/**}

^{*} KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB METABOLICZNYCH, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI;

^{**} SZPITAL UNIwersYTECKI W KRAKOWIE; ^{***} OŚRODEK GENOMIKI MEDYCZNEJ – OMICRON,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; ^{****} KATEDRA MIKROBIOLOGII,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Skład flory bakteryjnej okrężnicy różni się pomiędzy osobami z cukrzycą typu 2 oraz cukrzycą typu HNF1A-MODY

Wprowadzenie: Istnieje szereg doniesień na temat bakteryjnej flory jelitowej u osób z cukrzycą typu 2 (T2DM) oraz jej wpływu na rozwój i przebieg choroby. Brak natomiast analogicznych danych u pacjentów z monogenowymi formami cukrzycy.

Cel: Porównanie profilów bakteryjnej flory jelitowej okrężnicy u pacjentów z T2DM, cukrzycą typu HNF1A – *maturity onset diabetes of the young* (MODY) oraz osób zdrowych.

Metodyka: Zebrano próbki stolca od 10 pacjentów chorujących na cukrzycę typu HNF1A-MODY, od 23 pacjentów z T2DM oraz od 10 osób zdrowych. Z próbek stolca wyizolowano bakteryjne DNA, przeprowadzono sekwencjonowanie 16S przy pomocy platformy Miseq (Illumina) oraz wykonano analizę statystyczną uzyskanych danych. Wyodrębniono operacyjne jednostki taksonomiczne OTU (*Operational Taxonomic Units*), oceniono wskaźniki różnorodności bakteryjnej alfa i beta próbek przy użyciu oprogramowania QIIME.

Wyniki: Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w profilach bakteryjnych pomiędzy grupami. Na poziomie gromady w grupie pacjentów z T2DM w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano większą ilość bakterii *Proteobacteria* ($p=0,0006$) oraz mniejszą *Bacteroidetes* ($p=0,0005$). Pacjenci z HNF1A-MODY charakteryzowali się mniejszą ilością bakterii *Bacteroidetes* w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,0143$). Na poziomie rzędu ilość bakterii *Turicibacterales* była większa w grupie pacjentów z HNF1A-MODY niż u pacjentów z T2DM.

Wnioski: Przeprowadzone badanie sugeruje, iż flora bakteryjna okrężnicy w populacji osób z cukrzycą typu HNF1A-MODY różni się od flory bakteryjnej osób z cukrzycą typu 2. Dalsze badania na większej populacji powinny zostać przeprowadzone, by potwierdzić obserwowane różnice w profilach bakteryjnych pacjentów z T2DM oraz HNF1A-MODY.

KAMIL MROŻEK

ZAKŁAD ANTROPOLOGII, INSTYTUT ZOOLOGII I BADAŃ BIOMEDYCZNYCH,
WYDZIAŁ BIOLOGII I NAUK O ZIEMI, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Obrazowanie micro-CT i analiza przebiegu wielodzielnych otworów podoczodołowych u małp z rodziny *Cercopithecidae*

Głównym celem badawczym projektu była jakościowa i metryczna analiza morfologii wielodzielnych otworów twarzoczaszek małp z rodziny *Cercopithecidae* przy użyciu mikrotomografii komputerowej, ze szczególnym naciskiem na przebieg kanału wiązki naczyniowo-nerwowej podoczodołowej jako tej, która zdaniem badaczy bierze udział w unerwieniu pyska, co z kolei, odpowiadając za mimikę, ma rudymentarne znaczenie w kontaktach wewnątrzgrupowych tych zwierząt.

U naczelnych (z wyjątkiem człowieka, małpiatek i niektórych małp szerokonosych) podoczodołowe otwory czaszkowe różnią się wielkością, liczbą, kształtem i położeniem. U *Cercopithecidae* podoczodołowe otwory czaszkowe różnią się znacznie pod względem liczby pomiędzy gatunkami, w obrębie gatunków, jak również wykazują asymetrię. Przy użyciu techniki mikrotomografii komputerowej wykonano serię projekcji wolumetrycznych czaszek naczelnych z gatunku *Macaca mulatta*, należących do rodziny *Cercopithecidae*. Analiza otrzymanych skanów mikrotomograficznych sugeruje odrębność wszystkich kanałów podoczodołowych, zaś charakterystyczne zmiany na powierzchni oczodołowej kości szczękowej wskazują moment rozjęcia się wiązki naczyniowo-nerwowej. Analiza morfometryczna pozwoliła ustalić przebieg kanału głównego oraz ocenić kształt kanałów dodatkowych.

JULIA NAWROT

WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Postawy kobiet wobec opieki okołoporodowej i porodu w domach narodzin

Założenia: Na postępującą medykalizację porodu wskazuje między innymi rosnący w Polsce odsetek cięć cesarskich. Jednocześnie nasilają się ruchy społeczne działające w kierunku zminimalizowania zabiegów medycznych w okresie okołoporodowym. Podejmowane są również próby stworzenia modelu opieki dla ciężarnych z grupy niskiego ryzyka zwanych *midwife-led care*. Stanowi on obiekt zainteresowania i badań w znaczącej liczbie krajów w Europie i na świecie. Pierwsze domy narodzin funkcjonują również w Polsce.

Cel pracy: Poznanie postaw kobiet wobec alternatywnego do szpitala miejsca sprawowania opieki okołoporodowej, jakim jest dom narodzin.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono w grupie 120 kobiet w wieku reprodukcyjnym. Wykorzystano metodę sondażu diagnostycznego realizowanego z zastosowaniem autorskiego kwestionariusza ankiety oraz doniesienia naukowe w języku polskim i angielskim zamieszczone w bazach PubMed, EMBASE oraz w raporcie Cochrane z 2008 roku. Dodatkowo dokonano przeglądu literatury w języku polskim pod kątem medykalizacji opieki okołoporodowej oraz opieki w miejscach alternatywnych do oddziału szpitalnego.

Wyniki: Badanie wskazuje na zainteresowanie kobiet modelem opieki okołoporodowej, w którym unika się zbędnej medykalizacji w przebiegu porodu prowadzonego w warunkach zbliżonych do domowych, z zapewnieniem zaplecza medycznego koniecznego do udzielenia pomocy w sytuacji zagrożenia zdrowia lub życia.

Wnioski: Nowoczesne położnictwo, a także cała opieka medyczna powinny dążyć do zapewnienia optymalnych warunków dla kobiet w okresie okołoporodowym. Warunki gwarantujące bezpieczeństwo oraz sprzyjające naturalnemu przebiegowi porodu może zapewnić rozwój modelu opieki sprawowanej w domach narodzin.

ŁUKASZ NIEWIARA, BARTŁOMIEJ GUZIK, KRZYSZTOF ŻMUDKA

KLINIKA KARDIOLOGII INTERWENCYJNEJ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Czy z wiekiem pacjentów postępuje upośledzenie czynności mikrokrażenia wieńcowego? Wyniki wstępne

Wstęp: Procesy starzenia wpływają na czynność wszystkich narządów, jednak dane dotyczące ich wpływu na mikrokrażenie wieńcowe są ubogie. Indeks oporu mikrokrażenia (IMR) jest uznanym narzędziem służącym do oceny stopnia upośledzenia czynności mikrokrażenia wieńcowego inwazyjną metodą termodylucji.

Cel: Określenie zmian w czynności mikrokrażenia wieńcowego związanych z wiekiem, mierzonych indeksem oporu mikrokrażenia (IMR), u pacjentów z rozpoznaniem choroby wieńcowej.

Materiał i metody: Do badania włączono 62 pacjentów, mediana wieku 65 lat (zakres od 47 do 85 lat), w tym 25 (39%) kobiet, 14 pacjentów powyżej 75. roku życia. Pomiaru IMR dokonywano podczas angiografii wieńcowej wykonywanej ze wskazań klinicznych. Kryterium włączenia był dodatni wynik próby wysiłkowej na bieżni ruchomej, obciążeniowego badania echokardiograficznego lub scyntygrafii perfuzyjnej serca. Wartości IMR zmierzono w 83 naczyniach wieńcowych, w tym 52 gałęziach przednich zstępujących, 17 gałęziach okalających oraz 14 prawych tętnicach wieńcowych.

Wyniki: Średnie wartości IMR w analizowanych grupach nie różniły się w sposób istotny pomiędzy pacjentami przed 75. rokiem życia oraz w wieku co najmniej 75 lat i wynosiły odpowiednio 22,5 (SD=12,2) oraz 36,0 (SD=23,6). Rezerwa wieńcowa (CRF) również nie różniła się w sposób istotny pomiędzy pacjentami młodszymi oraz w wieku co najmniej 75 lat (CFR odpowiednio 2,3 [SD=1,1] oraz 1,8 [SD=0,7], $p>0,05$).

Wnioski: W badaniu nie wykazano istotnego związku pomiędzy wartościami IMR oraz CFR odzwierciedlającymi czynność mikrokrażenia wieńcowego a wiekiem pacjentów. Prezentowane wyniki mają charakter wstępny i konieczne są dalsze badania w większej grupie pacjentów.

MAGDALENA NOWAK*, MAŁGORZATA RADOŃ-POKRACKA*,
IZABELA HERMAN-SUCHARSKA**, MARCIN WIECHEĆ*, HUBERT HURAS*

* KLINIKA POŁOŻNICTWA I PERINATOLOGII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ** ZAKŁAD RADIOLOGII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Ocena skuteczności diagnozowania wad wrodzonych płodu za pomocą prenatalnego badania rezonansem magnetycznym

Założenia: Wyniki badań rezonansem magnetycznym wykonane przed urodzeniem i po nim w rozpoznawaniu wad centralnego systemu nerwowego (CSN) są zgodne. Należy rozważyć możliwość zastąpienia niemowlęcego MRI (nMRI) prenatalnym MRI (pMRI). Badanie to od ponad 30 lat odgrywa ważną rolę w diagnostyce prenatalnej. Nieustannie prowadzone są badania nad nowymi możliwościami diagnostycznymi tej metody.

Cel pracy: Ocena skuteczności badania pMRI wykonanego w III trymestrze ciąży w porównaniu do nMRI w diagnozowaniu wybranych wad CSN płodu.

Metodyka: W latach 2014–2016 na terenie Kliniki Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum UJ przeprowadzono badanie prospektywne, obserwacyjne. W tym czasie 4232 ciężarnym pacjentkom wykonano przesiewowe badanie ultrasonograficzne. Wszystkie przypadki podejrzanego o wadę CSN płodu zostały skierowane na badanie pMRI. Rezonans magnetyczny wykonano w przypadku 43 płodów z ciąż pojedynczych między 27. a 39. tyg. ciąży w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Szpitala Położniczo-Ginekologicznego „Ujastek” w Krakowie. Wyniki badań przedurodzeniowych zweryfikowano badaniem nMRI. Ponadto przeanalizowano zgodność rozpoznań w podgrupach według klinicznego podziału wad (wady linii środkowej, wady tylnego dołu czaszki, zaburzenia zakrętowości i migracji neuronów, wentrikulomegalia).

Wyniki: pMRI i nMRI były zgodne w 63% przypadków. Wady linii środkowej 26%, wentrikulomegalia 16%, wady tylnego dołu czaszki 14%, zaburzenia zakrętowości i migracji neuronów 7%. pMRI i nMRI były niezgodne w 37%, co prowadziło do zmiany rozpoznania po urodzeniu. Wady linii środkowej 12%, wady tylnego dołu czaszki 23%, zaburzenia zakrętowości i migracji neuronów 2%.

Wnioski: Skuteczność pMRI w rozpoznawaniu wad centralnego systemu nerwowego została oceniona na 63%. Jest to wynik zbyt niski, by zastąpić nMRI prenatalnym MRI. Na uwagę zasługuje 23% błędnych diagnoz w wadach tylnego dołu czaszki.

MAGDALENA OLBERT

ZAKŁAD RADIOLIGANDÓW, KATEDRA FARMAKOBIOLOGII,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Ocena działania przeciwzapalnego nanocząstek tlenku cynku w modelach *in vivo* oraz *in vitro*

Cynk jest pierwiastkiem o działaniu przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym i gastroprotekcynym. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego oraz hormonalnego [1].

Pozytywne działanie jonów cynku jest badane w przebiegu wielu chorób. W przypadku jednoczesnego podawania związków cynku i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wykazano wpływ asparagianu cynku na działanie NLPZ [2].

W Zakładzie Radioligandów prowadzone były eksperymenty dotyczące wpływu podania tlenku cynku w postaci nanocząstek na działanie przeciwzapalne ketoprofenu. Celem było również porównanie wpływu podania tlenku cynku w postaci nanocząstek z tlenkiem cynku w postaci standardowej. Wyniki eksperymentów wskazują na korzystniejszy efekt w przypadku podania nanocząstek tlenku cynku w dawce 14 mg/kg *ip* niż w przypadku podania tlenku cynku w postaci standardowej w tej samej dawce, również *ip* [3].

Obecnie prowadzone są eksperymenty na liniach komórkowych dotyczące działania tlenku cynku w obu formach w komórkowym modelu zapalenia (indukowanego lipopolisacharydem). Trwają również badania dotyczące oceny wpływu podania obu form tlenku cynku na stężenie cynku w surowicy szczurów użytych do eksperymentu. Tematem badań jest również ocena dystrybucji tkankowej tego pierwiastka w grupach eksperymentalnych.

Bibliografia:

1. Prasad A. S., *Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation*, "Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care" 2009, 12, s. 646–652.
2. Gawęł M. et al., *Influence of zinc hydroaspartate on the anti-inflammatory and gastric activity of ketoprofen in rats*, "Pharmacol. Rep." 2013, 65, s. 214–219.
3. Olbert M. et al., *Beneficial effect of nanoparticles over standard form of zinc oxide in enhancing the anti-inflammatory activity of ketoprofen in rats*, "Pharmacol. Rep." 2017, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2017.02.004>

ELŻBIETA PASZEK, WOJCIECH ZAJDEL, KRZYSZTOF ŻMUDKA

KLINIKA KARDIOLOGII INTERWENCYJNEJ, INSTYTUT KARDIOLOGII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Czynniki ryzyka długoterminowych powikłań przezskórnej angioplastyki wieńcowej z zastosowaniem długich stentów

Założenia: Dane dotyczące angioplastyki tętnic wieńcowych (PCI) długich, złożonych oraz rozsianych zmian miażdżycowych są nieaktualne w kontekście obecnie używanych stentów oraz technik optymalizacji zabiegów. Podczas kwalifikacji pacjenta do typu rewaskularyzacji, tj. PCI vs. pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG), zmiany rozsiane lub złożone, wymagające implantacji długich stentów, tradycyjnie przemawiają za postępowaniem kardiochirurgicznym.

Cel: Ustalenie czynników ryzyka powikłań PCI z zastosowaniem stentów dłuższych niż 30 mm (długie stenty, DS).

Metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę 118 kolejnych pacjentów poddanych PCI z zastosowaniem DS w latach 2011–2012 w Klinice Kardiologii Interwencyjnej Collegium Medicum UJ. Oceniano wpływ czynników związanych z pacjentem oraz procedurą na wystąpienie złożonego punktu końcowego (ZPK): zgon kardiologiczny + zawał z tętnicy poddanej PCI z zastosowaniem DS + restenoza w DS.

Wyniki: Kontrolę uzyskano u 89% pacjentów. Mediana czasu obserwacji wyniosła 35,6 miesiąca (min. 26,3; maks. 45,8). ZPK wystąpił u 12 pacjentów (10,2%). Ryzyko wystąpienia ZPK zwiększają: niewydolność nerek (log-rank, $p=0,02$), cukrzyca w trakcie insulinoterapii (log-rank, $p=0,04$) oraz współistniejąca choroba tętnic obwodowych (log-rank, $p=0,01$). W przypadkach, gdy wskazaniem do PCI z użyciem DS było przewlekłe zamknięcie naczyń, rzadziej obserwowano ZPK (log-rank, $p=0,02$). Wynika to prawdopodobnie z faktu, że powikłania w obrębie takiego naczynia częściej były nieme klinicznie i pozostały niezauważone.

Wnioski: Rewaskularyzacja przezskórna z zastosowaniem stentów dłuższych niż 30 mm jest skuteczna i bezpieczna. W przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową kwalifikacja do PCI powinna uwzględniać choroby towarzyszące, zwłaszcza cukrzycę w trakcie insulinoterapii, niewydolność nerek oraz miażdżycę tętnic obwodowych.

ANNA PAWLIK*, MARIE HUBALEK KALBACOVA**, GRZEGORZ D. SULKA*

* ZAKŁAD CHEMII FIZYCZNEJ I ELEKTROCHEMII, WYDZIAŁ CHEMII, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI;

** ÚSTAV DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCH, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Modyfikowane nanoporowate warstwy anodowego tlenku tytanu(IV) jako nośniki leków i rusztowania do hodowli komórek

Nanoporowate anodowe warstwy tlenku tytanu(IV) są obecnie szeroko badane, gdyż mogą być wykorzystywane jako nośniki leków, a także rusztowania do hodowli komórek osteoblastopodobnych. Stwierdzono, iż właściwości powierzchniowe materiałów implantologicznych wpływają na oddziaływanie implantów z komórkami i cząsteczkami leków. Celem było zbadanie modyfikowanych wodorotlenkiem sodu (NaOH) i 3-aminopropyltriethoxysilanem (APTES) nanoporowatych warstw anodowego TiO₂ pod kątem zastosowań biomedycznych.

Nanoporowate warstwy TiO₂ zostały zsyntezowane w procesie trójstopniowej anodyzacji w elektrolicie na bazie glikolu etylenowego przy stałym potencjale 40 V. W celu utworzenia tytanianu sodu próbki zostały zanurzone w roztworze NaOH o stężeniu 0,5 mol/dm³ na 15 min. Modyfikacja warstw TiO₂ 3-aminopropylotriethoxysilanem polegała na zanurzeniu próbek w 10-procentowym roztworze APTES w etanolu absolutnym na 2 godz. Uwalnianie ibuprofenu z nanoporów przeprowadzono w roztworze buforu fosforanowego (PBS) w temperaturze 37°C. Zawartość ibuprofenu wyznaczono spektrofotometrycznie. Na podstawie uzyskanych wyników sporządzono profile uwalniania leków i dopasowano do nich model desorpcji-desorpcji-dyfuzji (*the desorption-desorption-diffusion (DDD) model*). W badaniach biologicznych zostały wykorzystane komórki osteoblastopodobne linii SAOS-2. Komórki zostały wysiane na modyfikowanych i niemodyfikowanych warstwach TiO₂ i inkubowane przez 2, 24 lub 72 godz. Dodatkowo, w przypadku inkubacji przez 2 godz. zastosowano medium z surowicą lub bez niej. Aktywność metaboliczna komórek została wyznaczona z wykorzystaniem testu MTS, natomiast adhezję komórek do próbek zbadano przy użyciu mikroskopu fluorescencyjnego.

Uzyskane wyniki wskazują, że modyfikacja nanoporowatych warstw TiO₂ skutkuje zwiększeniem kontroli nad procesem uwalniania ibuprofenu, a także wydłużeniem czasu jego trwania. Dodatkowo modyfikacja APTES powoduje poprawę oddziaływania między komórkami a powierzchnią próbki. Komórki wykazują lepszą przeżywalność na modyfikowanych próbkach.

ANNA PENGAL-IRLIK

KATEDRA BIOCHEMII KLINICZNEJ,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Wpływ suplementacji kwasami EPA i DHA na poziom miRNA wybranych cytokin prozapalnych u pacjentów z zespołem metabolicznym

Celem projektu jest sprawdzenie, czy ω -3 EPA i DHA wykazują działanie przeciwzapalne drogą modulacji poziomu miRNA genów wybranych cytokin prozapalnych. Oczekiwany wynikiem badań jest ustalenie rodzajów miRNA pośredniczących w wyciszaniu stanu zapalnego.

Do badań zakwalifikowano osoby obojga płci w wieku 25–65 lat. Wyodrębniono 2 grupy: grupę kontrolną – osoby zdrowe oraz grupę badaną – osoby ze zdiagnozowanym wg kryteriów International Diabetes Federation z 2005 roku zespołem metabolicznym. Z badań wyłączone zostały osoby z chorobami narządowymi, sercowo-naczyniowymi, zapalnymi, chorobą nowotworową, poważnymi uszkodzeniami wątroby i nerek, kobiety w ciąży i karmiące piersią, osoby przyjmujące hormonalną terapię zastępczą oraz osoby przyjmujące leki przeciwzapalne, antykoagulacyjne oraz n-3 PUFA. Uczestnicy badania zostali randomizowani (w 50%) co do otrzymywania placebo albo suplementacji kapsułkami EPAXu 1050TG.

Metodyka: I. Pobranie od pacjentów 2,5 ml krwi do probówek PAXgene Blood RNA Tubes (Applied Biosystem). II. Izolacja miRNA z krwi obwodowej przy użyciu PaxGene® Blood RNA Kit i RNeasy MinElute Cleanup Kit. III. Przeprowadzenie reakcji odwrotnej transkrypcji na wyizolowanym miRNA przy użyciu High Capacity cDNA Reverse Transcription Kits (Applied Biosystem). IV. Preamplifikacja cDNA pochodzącego z reakcji odwrotnej transkrypcji w celu zwiększenia czułości dalszej analizy – TaqMan® PreAmp Master Mix Kit (Applied Biosystem). V. Oznaczenie ilościowe cDNA otrzymanego po preamplifikacji przy użyciu TaqMan® Low Density Arrays (Applied Biosystem). VI. Porównanie wyników otrzymanych dla próbek pochodzących od pacjentów z grupy kontrolnej i badawczej oraz ocena wpływu suplementacji kwasami eikozapentaenowym (EPA) i dokozaheksaenowym (DHA) na poziom miRNA regulujących poziom prozapalnych cytokin (np. IL-6) (wycieszenie stanu zapalnego). VII. Potwierdzenie zmiany poziomu białek, dla których stwierdzono zmiany w poziomie ekspresji miRNA genów metodą Western blot.

Część laboratoryjna została zakończona. Wyniki podlegają opracowaniu.

MARCIN PIEJKO^{*/**}, MICHAŁ ROMANISZYN^{*}, JULIA BOROWCZYK-MICHAŁOWSKA^{**},
JUSTYNA DRUKAŁA^{**}, PIOTR WAŁĘGA^{*}

^{*} III KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ^{**} BANK KOMÓREK, ZAKŁAD BIOLOGII KOMÓRKI, WYDZIAŁ BIOCHEMII,
BIOFIZYKI I BIOTECHNOLOGII, UNIwersytet Jagielloński

Mezenchymalne komórki macierzyste w chirurgicznym zaopatrzeniu nawrotowych przetok okołodbytniczych i odbytniczo-pochwowych

Założenia: Ryzyko niepowodzenia po chirurgicznym leczeniu nawrotowych przetok okołodbytniczych sięga 50%. Wiadomo także, że im bardziej agresywne leczenie chirurgiczne, tym większe zagrożenie uszkodzeniem zwieraczy z objawowym nietrzymania stolca. Stąd też trwają poszukiwania małoinwazyjnych metod leczenia. Własności mezenchymalnych komórek macierzystych (ASC, *Adiposederived Stem Cells*) istotnie wspomagają procesy gojenia tkanek miękkich. W niniejszej pracy przedstawiamy własne wstępne doświadczenia leczenia przetok odbytniczych i odbytniczo-pochwowych z zastosowaniem ASC.

Materiały i metody: Do leczenia zakwalifikowano 4 pacjentów po uprzednich nieskutecznych zabiegach chirurgicznego leczenia przetok: jednego mężczyznę z nawrotową przetoką przezwieraczową oraz trzy kobiety z przetokami odbytniczo-pochwowymi, w tym dwie po uprzednim przeszczepie mięśnia smukłego i wyłonieniu stomii. Od pacjentów pobrano 3–10 ml tkanki tłuszczowej, wyizolowano i wyhodowano ASC. 10 ± 2 mln komórek w roztworze Ringera implantowano w ściany przetoki. Ocenę gojenia (wywiad, badanie fizykalne i anoskopia) przetok prowadzono w 1., 4., 8. i 12. tygodniu oraz 6. i 12. miesiącu od podania ASC.

Wyniki: Pomiędzy 4. a 8. tyg. u wszystkich pacjentów ustąpiły subiektywne objawy przetoki. U pacjentek z wyłonią stomią ciągłość przewodu pokarmowego odtworzono w 12–16. tyg. od podania ASC. U pacjenta z odkryptową przetoką odbytniczą 6 miesięcy po implantacji nie obserwowano cech przetoki. Zagojenie uzyskano u wszystkich pacjentów. 12 miesięcy po zastosowaniu terapii komórkowej nie stwierdzono nawrotu przetoki ani zdarzeń niepożądanych.

Wnioski: Implantacja ASC w przygotowaną chirurgicznie ścianę przetoki została z powodzeniem zastosowana u 4 pacjentów. Uzyskano wygojenie u wszystkich chorych. Konieczne są dalsze badania oceniające efektywność i koszty takiego leczenia.

ANETA PIETRASZEK, MARTA WIDNIC, ANNA KAREWICZ, MARIA NOWAKOWSKA

ZESPÓŁ NANOTECHNOLOGII POLIMERÓW I BIOMATERIAŁÓW,
WYDZIAŁ CHEMII, UNIwersYTET Jagielloński

Haloizyt jako nośnik fosfatazy alkalicznej

Fosfataza alkaliczna (ALP) bierze aktywny udział w procesie mineralizacji, prowadzącym do odnawiania tkanki kostnej, i jest uznawana za istotny marker kościotworzenia. Jej rola polega na dostarczaniu wolnych grup fosforanowych, które w połączeniu z wapniem tworzą podstawowy budulec kostny – fosforan wapnia (hydroksyapatyt). Niestety ALP, jak każde białko, podatna jest na degradację, stąd też podjęto próby utworzenia układu zwiększającego jej stabilność.

W niniejszych badaniach ALP immobilizowano w nanorurkach haloizytu (nanoglinka). Wnętrze haloizytu wykazuje przeciwstawne naładowanie (+) w stosunku do powierzchni zewnętrznej (-), zatem możliwe było ułożenie ujemnie naładowanej ALP wewnątrz nośnika na zasadzie oddziaływań elektrostatycznych. Dodatkowo nanorurki haloizytu wykazują dużą trwałość i odporność termiczną, a rozmiary wnętrza nanorurki są jedynie nieznacznie większe od średnicy cząsteczki białka, co powinno zapewnić bardzo dobrą ochronę i stabilizację białka.

Uzyskany materiał poddano charakterystyce fizykochemicznej z zastosowaniem technik SEM, FTIR oraz XPS. W celu określenia ilościowej zawartości białka w nośniku zastosowano metodę Bradforda, a następnie otrzymany wynik skorelowano z pomiarami TG. Aktywność zamkniętego białka oznaczono z zastosowaniem kolorymetrycznej metody Bessey'a i Lowry'ego. Próbkę haloizytu z immobilizowanym ALP poddano również procesowi mineralizacji z wykorzystaniem glicerofosforanu wapnia jako substratu. Pomiary SEM potwierdziły uformowanie krystalitu na powierzchni nanorurek, co z kolei potwierdziło aktywność ALP zamkniętego w haloizycie. Mikroanaliza pierwiastkowa powierzchni (EDS) dodatkowo potwierdziła pojawienie się w materiale zawierającym minerał pierwiastków Ca i P.

Wyniki badań potwierdzają, że białko ALP może zostać aktywnie zamknięte w nanorurkach haloizytu i efektywnie katalizuje proces mineralizacji. W przyszłości uzyskany materiał może zostać wykorzystany do wzbogacenia polimerowych lub hybrydowych rusztowań komórkowych do rekonstrukcji ubytków kostnych.

ANNA PIOTROWSKA*, MARCELINA PYCLIK**, EWA BRZozOWSKA**, SABINA GÓRSKA**,
ANDRZEJ GAMIAN**, MAŁGORZATA BULANDA*, MONIKA BRZYCHCZY-WŁOCH*

* KATEDRA MIKROBIOLOGII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI;

** INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ, POLSKA AKADEMIA NAUK, WROCŁAW

Detekcja epitopów czynnika elongacji Tu *Streptococcus agalactiae* rozpoznawanych przez przeciwciała ochronne krwi pępowinowej

Wstęp: *Streptococcus agalactiae* (group B streptococci, GBS) jako oportunistyczny patogenem stanowi istotny problem kliniczny między innymi w grupie noworodków. Wysoki odsetek nosicielstwa GBS (30%) wśród ciężarnych kobiet i związana z nim okołoporodowa profilaktyka antybiotykowa przyczyniły się do wzrostu oporności tych bakterii. Dlatego niezbędne jest opracowanie alternatywnej metody leczenia, którą może być szczepionka oparta na immunogennych białkach lub ich epitopach.

Cel: Identyfikacja, charakterystyka i synteza najkrótszej immunogennej sekwencji aminokwasowej białka GBS rozpoznawanego przez przeciwciała ochronne krwi pępowinowej.

Materiały i metody: Badaniem objęto 34 ciężarne kobiety, które zaklasyfikowano do dwóch grup: badanej (n=20; pacjentki GBS-dodatnie) i kontrolnej (n=14; pacjentki GBS-ujemne). Oceny kolonizacji każdej z pacjentek dokonano poprzez wymazy pobrane z pochwy i odbytu. Krew pępowinową pobierano po zakończonym porodzie. Homogenat 100 genetycznie różnych szczepów GBS rozdzielono dzięki metodzie Western Blot. Najbardziej immunoreaktywne białka poddano analizie bioinformatycznej, obejmującej identyfikację, sekwencjonowanie oraz przewidywanie lokalizacji i sekwencji potencjalnych epitopów. Wybrane peptydy syntetyzowano za pomocą metody PEPSCAN. Immunoreaktywność i specyficzność badano testem ELISA w obecności przeciwciał krwi pępowinowej.

Wyniki: Analiza bioinformatyczna, poprzedzona Western Blot, umożliwiła detekcję czterech immunogennych białek, spośród których jedno, zidentyfikowane jako czynnik elongacji Tu (45 kDa), poddano dalszym badaniom. Przy zastosowaniu metody PEPSCAN zsyntetyzowano 28 potencjalnych epitopów. Analiza najbardziej immunoreaktywnych peptydów, obejmująca syntezę opartą na odcinaniu kolejnych aminokwasów, umożliwiła identyfikację trzech epitopów w obrębie badanego białka.

Wnioski: W niniejszym badaniu zidentyfikowano immunogenne białko (czynnik elongacji Tu) oraz jego trzy epitopy, które mogą stanowić składnik innowacyjnej szczepionki przeciwko zakażeniom wywołanym przez GBS.

Praca finansowana z grantu NCN OPUS 5 2013/09/B/NZ6/00801.

WERONIKA POCIEJ-MARCIAK

KLINIKA OKULISTYKI I ONKOLOGII OKULISTYCZNEJ, SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE;
KATEDRA OKULISTYKI, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Efekt kosmetyczny po wyluszczeniu gałki ocznej

Założenia: Zabieg wyluszczenia gałki ocznej jest traumatycznym przeżyciem. Jednym z wyzwań, z którymi muszą zmierzyć się pacjenci po zabiegu enukleacji, jest ich wygląd. Istnieją przesłanki wskazujące, że pooperacyjny efekt kosmetyczny jest lepszy u pacjentów ze wszczepionym implantem oczodołowym niż u pacjentów bez implantu.

Cel: Ocena wybranych aspektów efektu kosmetycznego u pacjentów po wyluszczeniu gałki ocznej z powodu czerniaka błony naczyniowej.

Materiał: Przedstawiono fotografie gałek ocznych i epiprotez w pięciu kierunkach spojrzenia (na wprost, ku górze, ku dołowi, w prawo, w lewo) u czterech pacjentów leczonych w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum UJ w Krakowie: 1. z implantem oczodołowym i epiprotezą szklaną; 2. z implantem oczodołowym i epiprotezą akrylową; 3. Bez implantu oczodołowego, z epiprotezą szklaną; 4. Bez implantu oczodołowego, z epiprotezą akrylową.

Metody: Oceniano symetrię szpar powiekowych, symetrię bruzd górnych przy spojrzeniu na wprost oraz ruchomość epiprotez w czterech kierunkach spojrzenia (ku górze, ku dołowi, w prawo, w lewo).

Wyniki: U pacjentów 1 i 2 stwierdzono zachowanie symetrii szpar powiekowych i bruzd górnych. U pacjentów 3 i 4 stwierdzono asymetrię szpar powiekowych oraz pogłębienie bruzdy górnej po stronie operowanej. Średnia ruchomość epiprotez w czterech kierunkach spojrzenia wyniosła 2,32 mm u pacjentów z implantem oczodołowym i 0,06 mm u pacjentów bez implantu.

Wnioski: Efekt kosmetyczny po wyluszczeniu gałki ocznej jest lepszy u pacjentów z implantem oczodołowym niż bez implantu. Nie stwierdzono znaczących różnic w efekcie kosmetycznym epiprotez szklanych i akrylowych, jednak konieczne są dalsze badania na większej grupie pacjentów.

LECH POPIOŁEK*, IWONA GAWLIK**, OLGA SIGA***, ANNA DZIEŻA-GRUDNIK***,
JOLANTA WALCZEWSKA***, KRZYSZTOF RUTKOWSKI*

* KATEDRA PSYCHOTERAPII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński;

** SZPITAL UNIwersYTECKI w KRAKOWIE; *** KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Analiza związków pomiędzy wybranymi zmiennymi dotyczącymi funkcjonowania psychicznego a obecnością powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego

Wstęp: Nadciśnienie tętnicze (HT) jest schorzeniem przewlekłym, obarczonym wieloma różnymi powikłaniami. Ponieważ choroba ta jest bardzo powszechna, od wielu lat prowadzi się badania nad „profilem psychologicznym” osób z HT. Dotychczas przeprowadzone badania nie wyodrębniają z grupy pacjentów tych osób, u których występują powikłania narządowe HT (TOD). W niniejszej pracy staramy się uzupełnić tę lukę w badaniach nad osobami z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym.

Cel: Ocena związków pomiędzy wybranymi zmiennymi psychologicznymi a obecnością TOD.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiły 93 osoby (w tym 46 kobiet) z rozpoznaniem HT w wieku od 22 do 70 lat. Dane medyczne wykorzystywane w badaniu pochodziły z większego projektu, w ramach którego u pacjentów oceniane były m.in. wskaźniki przerostu lewej komory serca (LVMI, RWT) oraz prędkość fali tętna (PWV). Dane psychometryczne pozyskiwane były za pomocą 8 różnych testów psychologicznych.

Wyniki: Osoby z TOD różnią się istotnie od osób bez TOD pod względem niektórych zmiennych psychologicznych. U pacjentów z nieprawidłowymi wartościami wskaźnika PWV stwierdzono istotnie niższy poziom neurotyczności, negatywnej emocjonalności i strachu niż u osób z prawidłową prędkością fali tętna. Pozostałe wyniki uzyskane w trakcie badania zostaną przedstawione podczas konferencji.

Wnioski: Wyniki dotychczasowych analiz wskazują na to, że osoby bez TOD osiągają istotnie wyższe wyniki w skalach uznawanych powszechnie za niepożądane, takich jak na przykład neurotyczność czy też strach. Jest to zjawisko ciekawe, a mechanizm tej zależności pozostaje niejasny.

MAŁGORZATA PORĘBA, PAWEŁ ROSTOFF, MAGDALENA MOSTOWIK,
RENATA GOŁĘBIEWSKA-WIATRAC, ALEKSANDER SINIARSKI,
JADWIGA NESSLER, GRZEGORZ GAJOS

ODDZIAŁ KLINICZNY CHOROBY WIEŃCOWEJ I NIEWYDOLNOŚCI SERCA Z PODODDZIAŁEM INTENSYWNEGO
NADZORU KARDIOLOGICZNEGO, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Profil kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów surowicy krwi a stopień kontroli glikemii u chorych cukrzycą typu 2 i udokumentowaną angiograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych

Wprowadzenie: Źle kontrolowana cukrzyca typu 2 (DM2) wiąże się z rozwojem powikłań o typie makroangiopatii. Istnieje niewiele danych na temat związku stężeń poszczególnych kwasów tłuszczowych (nasyconych – SFA, jednonienasyconych – MUFA i wielonienasyconych – PUFA n-3 i n-6) ze stopniem wyrównania DM2 u chorych z powikłaniami makronaczyniowymi.

Cel: Ocena związku między profilem kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów surowicy krwi a stopniem kontroli glikemii u chorych z DM2 i chorobą wieńcową (CAD).

Metodyka: Włączono 74 chorych (35,1% K, śr. wiek 65,6 ±6,8 l) z DM2 i CAD. Na podstawie HbA1c (7,0%; IQR (6,6; 7,5)) wyodrębniono 2 grupy: A (HbA1c ≤7,0%) i B (HbA1c >7,0%). Metodą chromatografii gazowej oznaczono poziom wybranych kwasów tłuszczowych we frakcji fosfolipidów surowicy krwi pobranej na czczo.

Wyniki: Grupa A (HbA1c=6,6%, IQR (6,5; 6,8)) w porównaniu do grupy B (mediana HbA1c=7,5%, IQR (7,2; 8,25)) charakteryzowała się wyższym stężeniem kwasu eikozapentaenowego-EPA (71,66 IQR (48,65; 90,31) vs. 48,545 IQR (38,96; 66,86); p=0,002) i większą sumą stężeń n-3 PUFA (378,16 IQR (296,06; 436,75) vs. 320,70 IQR (260,36; 396,61); p=0,02). Stwierdzono wyższy poziom kwasu linolowego-LA (471,02 IQR (402,46; 546,295) vs. 421,46 IQR (343,43; 476,27); p=0,02), a także większy stosunek sumy stężeń n-6/n-3 PUFA (3,32 ±0,83 vs. 2,69±0,78; p=0,001) w grupie B. Grupy nie różniły się pod względem stężeń SFA i MUFA oraz pozostałych n-3 i n-6 PUFA. Nie wykazano międzygrupowych różnic w sumach stężeń SFA, MUFA i n-6 PUFA.

Wniosek: U chorych z lepszą kontrolą glikemii stwierdzono istotnie wyższy poziom kwasu eikozapentaenowego-EPA i sumy stężeń n-3 PUFA, niższy poziom kwasu linolowego-LA oraz niższy stosunek n-6/n-3 PUFA.

VIVEK RAI, TOMASZ MROCZEK, JANUSZ SKALSKI

KLINIKA KARDIOCHIRURGII DZIECIĘCEJ, UNIWERSYTECKI SZPITAL DZIECIĘCY W KRAKOWIE

Pierwsze zastosowanie Heartware® HVAD u pacjentów pediatrycznych z niską wagą ciała w Polsce

Założenia: Dzieci, u których zastosowano Heartware® VAD, z powodzeniem mogą być wypisane ze szpitala do domu. Mamy w ich przypadku do czynienia z mniejszą zachorowalnością.

Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia pacjentów pediatrycznych wspomaganych Heartware® VAD. Ze względu na deficyt narządów do przeszczepu mechaniczne wspomaganie krążenia (MCS) jest obecnie rutynowo stosowane jako pomostowa strategia w celu zwiększenia przeżywalności osób znajdujących się na liście oczekujących na transplantację.

Metody: Retrospektywna analiza pacjentów pediatrycznych po implantacji Heartware® VAD. Zastosowano konwencjonalne podejście przy użyciu pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO). Brak możliwości długotrwałego użytkowania oraz poważne powikłania związane z technologią ograniczyły zastosowanie tego rozwiązania, szczególnie w świetle długich list oczekujących na dawców serca.

Wyniki: W ciągu 6 miesięcy nie odnotowano zgonów. Mediana wieku wynosiła $11,5 \pm 0,5$ lat (zakres: 11–12 lat), a każdy pacjent znajdował się na liście oczekujących na transplantację. Powierzchnia ciała (BSA) o średniej wartości $1,26 \pm 0,17$ m² (1,09–1,42 m²), średnia masa ciała $35,5 \pm 1,5$ kg (34–37 kg). Całkowita bilirubina, białko C-reaktywne, fibrynogen i stężenie D-dimeru zmniejszają się po wszczęciu LVAD.

Wnioski: U dzieci z wrodzonymi wadami serca zastosowanie Heartware® VAD jest pomostem do przeszczepów. Rezultaty badania pokazują, że dzieci, u których zastosowano Heartware® VAD, z powodzeniem mogą być wypisane ze szpitala do domu i charakteryzują się mniejszą zachorowalnością. Urządzenie wspomagające pracę komór serca może stanowić bezpieczną mechaniczną strategię pomocy dzieciom.

ANNA RAJTAR-ZEMBATY

KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Sprawność funkcjonalna u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych

Wstęp i cel pracy: Współcześnie uważa się, że osłabienie funkcji poznawczych może przyczyniać się do powstawania zaburzeń chodu i zwiększać ryzyko upadków. W ostatnich latach wykazano, że sprawność motoryczna jest osłabiona w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Celem badania było porównanie poziomu sprawności funkcjonalnej w grupie osób z MCI oraz w grupie kontrolnej po 60. roku życia.

Materiał i metody: Badaniem objęto 60 osób (43 kobiety i 17 mężczyzn) w wieku 60–80 lat. W celu oceny funkcji poznawczych zastosowano Addenbrooke Cognitive Examination III (ACE III). Grupę z MCI stanowiły 24 osoby, a grupę kontrolną 36 osób. Do oceny poziomu sprawności funkcjonalnej użyto testu „wstań i idź” (*Timed Up and Go*, TUG). Badanych przydzielono do dwóch grup w zależności od wyniku ACE III.

Wyniki: Stwierdzono różnicę w poziomie sprawności funkcjonalnej pomiędzy grupą osób z zaburzeniami funkcji poznawczych i grupą kontrolną. Pacjenci z MCI istotnie dłużej wykonywali test TUG ($p < 0,01$) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wnioski: Istnieje związek między dysfunkcjami poznawczymi a osłabieniem sprawności funkcjonalnej. Procesy poznawcze pełnią ważną rolę w kontroli i regulacji czynności motorycznych. Identyfikacja profilu zaburzeń sprawności funkcjonalnej w grupie osób z MCI może pozwolić na opracowanie bardziej skutecznych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

PAULINA ROLSKA

WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia z perspektywy satysfakcji zawodowej położnych i pielęgniarek

Wstęp: W ostatnich latach można zaobserwować wzrost zainteresowania zależnością pomiędzy psychospołecznymi warunkami pracy a stanem zdrowia różnych grup zawodowych. Do psychospołecznych warunków pracy zalicza się między innymi poziom stresu, poczucie bezpieczeństwa, czas, miejsce i tryb pracy, relacje ze współpracownikami oraz przełożonymi, zakres kontroli oraz wymagań, poziom samorealizacji, wynagrodzenie, satysfakcję z pełnionych ról zawodowych i perspektywę awansu. W badaniach nad psychospołecznymi warunkami pracy i ich wpływem na stan zdrowia wykorzystuje się głównie dwa modele: R. Karaska (wymagania – kontrola) oraz J. Siegrista (wysiłek – nagroda). Czynniki wywołujące dystres u pracowników uwzględniane w modelu odnoszącym się do zaburzenia równowagi między „wysiłkiem a nagrodą” są odmienne od tych, które mierzy się w modelu „wymagania – kontrola”. Należy podkreślić, że wpływ stresu na niepożądane efekty zdrowotne jest w tych dwóch podejściach niezależny (modele są w stosunku do siebie komplementarne).

Cel pracy: Ocena wpływu psychospołecznych warunków pracy (m.in. poziomu stresu zawodowego mierzonego według modelu R. Karaska i J. Siegrista) na subiektywny stan zdrowia (choroby układu krążenia, bezsenność, dolegliwości bólowe w obrębie kręgosłupa itp.) położnych i pielęgniarek oraz ich samoocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia.

Metody: Niesystematyczny przegląd literatury. W przeszukiwaniu uwzględniono bazy medyczne (PubMed, Embase, Cochrane) oraz pozostałe źródła informacji dostępne w bibliografiach publikacji włączonych do analizy.

Wyniki: Poziom stresu psychospołecznego jest w sposób istotny statystycznie powiązany ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu krążenia, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, depresji i bezsenności. Przepracowanie, brak wsparcia społecznego w pracy oraz niski poziom kontroli związane są z przedwczesnym zgonem z powodu chorób układu krążenia.

AGNIESZKA SARNECKA, MARCIN WALIGÓRA, GRZEGORZ KOPEĆ, PIOTR PODOLEC

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II

Wiek a rozpowszechnienie i znajomość modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej

Wstęp: Spadek umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) wynika głównie z redukcji narażenia na czynniki ryzyka.

Cele: Ocena rozpowszechnienia oraz znajomości modyfikowalnych czynników ryzyka ChSN w różnych grupach wiekowych pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) bez rozpoznanej ChSN w Małopolsce.

Metody: Badanie przesiewowe oraz kwestionariuszowe 978 kolejnych pacjentów 11 wylosowanych POZ w latach 2012–2015. Na podstawie przedziałów kwartylowych wyodrębniono 3 grupy wiekowe: 18–35, 36–55 oraz 56–81 lat.

Wyniki: Średni wiek wyniósł $45,7 \pm 13$ lat, 245 (25%) osób stanowili mężczyźni (M). U obu płci wraz z wiekiem zwiększało się rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego (kobiety (K) – odpowiednio 7 (4,1%), 87 (22,0%), 102 (61,5%), M – 8 (10,4%), 37 (33,3%), 32 (56,1%)), hipercholesterolemii (K – 55 (32,2%), 261 (65,9%), 148 (89,2%), M – 40 (51,9%), 95 (85,6%), 49 (86,0%)) i cukrzycy (K – 2 (1,7%), 2 (0,5%), 13 (7,8%), M – 0, 2 (1,8%), 9 (4,5%)), $p < 0,01$. Ponadto, wraz z wiekiem zwiększała się liczba K z otyłością ($BMI \geq 30$) – 13 (7,6%), 82 (20,7%), 63 (38,0%), $p < 0,01$. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami wiekowymi w rozpowszechnieniu palenia papierosów (K – 29 (17,0%), 72 (18,2%), 24 (14,6%), M – 14 (18,1%), 24 (21,6%), 12 (21,1%)), małej aktywności fizycznej (K – 70 (40,9%), 183 (46,2%), 79 (47,6%), M – 28 (36,4%), 48 (43,2%), 26 (45,6%)) oraz nieprawidłowego odżywiania (K – 153 (89,5%), 1355 (89,6%), 152 (91,6%), M – 70 (90,9%), 105 (94,2%), 55 (96,5%)). Wiek nie wiązał się z częstszą identyfikacją żadnego z modyfikowalnych czynników ryzyka ChSN w analizach wieloczynnikowych.

Wnioski: Wśród pacjentów POZ bez ChSN wraz z wiekiem zwiększa się występowanie nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii i cukrzycy, a u kobiet także otyłości. Nie zmienia się natomiast rozpowszechnienie czynników ryzyka bezpośrednio związanych ze stylem życia, jak palenie papierosów, mała aktywność fizyczna czy nieprawidłowe odżywianie. Identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka jest podobna w różnych grupach wiekowych.

OLGA SIGA*, ANNA DZIEŻA-GRUDNIK*, JOLANTA WALCZEWSKA*,
PAWEŁ WOŁKOW**, AGNIESZKA BORYS**, BARBARA WIZNER*,
BARBARA GRYGLEWSKA*, TOMASZ GRODZICKI*

* KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ** OŚRODEK ZAAWANSOWANYCH TECHNOLOGII MOLEKULARNYCH
OMICRON, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Stężenie urokortyny 2 a profil metaboliczny w zdrowej populacji

Założenia: Rodzina peptydów CRH, w tym urokortyna 2 (UCN 2), ma udowodniony wpływ na ilość przyjmowanego pokarmu, kontrolę łaknienia, a także metabolizm adipocytów u ssaków. Póki co nie ma badań na temat zależności pomiędzy profilem metabolicznym, w tym czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a stężeniem UCN 2 u ludzi.

Cel: Oznaczenie stężenia urokortyny 2 (UCN 2) w zdrowej populacji oraz ocena związku UCN 2 z profilem metabolicznym.

Metodyka: Grupę badaną stanowiło 37 zdrowych osobników. Ocena pacjentów obejmowała pomiary antropometryczne (BMI, WHR) oraz ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (ABMP). Ponadto, oznaczano we krwi parametry metaboliczne, takie jak: glukoza, lipid ogram (cholesterol całkowity, LDL, HDL, TAG), hemoglobina glikowana (HbA1c), insulina. W celu oznaczenia stężenia UCN 2 we krwi badanych osobników stosowano ELISA Kit dla UCN 2 (Cloude-Clone, USA).

Grupa badana została podzielona pod względem mediany wartości stężenia UCN 2. Wykonano analizy porównawcze pomiędzy obydwiema grupami, stosując test t-Studenta, Chi2 oraz test U. Manna-Whitneya. Zależności pomiędzy parametrami oceniano przy pomocy korelacji Pearsona i Spearmana.

Wyniki: Średni wiek badanych wynosił $45 \pm 9,2$ lat, około 35% osób to mężczyźni. Mediana stężenia UCN 2 wynosiła 9,12 ng/ml (IQR 7,23–15,05).

Tab. 1. Charakterystyka grup pacjentów

	Grupa <9,12 ng/ml N=18	Grupa $\geq 9,12$ ng/ml N=19	p
Wiek	47 $\pm$ 9,5	44 $\pm$ 9	0,34
Płeć męska n (%)	6 (33,3)	7 (36,8)	0,82

BMI [kg/m ²]	25,2 ±5	25,03 ±3,56	0,88
WHR	0,88 ±0,11	0,85 ±0,09	0,54
Glukoza [mmol/l]	4,92 ±0,48	4,94 ±0,53	0,94
Cholesterol cał. [mmol/l]	5,72 ±0,91	4,74 ±0,78	0,001
HDL [mmol/l]	1,73 ±0,51	1,43 ±0,36	0,045
LDL [mmol/l]	3,41 ±0,82	2,75 ±0,78	0,017
TG [mmol/l]	1,16 [0,73–1,6]	1,05 [0,8–1,62]	0,99
Insulina [mmol/l]	7,82 [6,76–10,6]	7,09 [4,18–10,83]	0,31
HbA1C [%]	5,43 ±0,26	5,41 ±0,25	0,74
Kortyzol [ug/dl]	21,05 ±7,1	17,29 ±6,36	0,1
SBP24 [mmHg]	115,7 ±7,7	116,84 ±7,67	0,64
DBP24 [mmHg]	72,2 ±5	73,58 ±5,43	0,42
Statyny, n (%)	1 (5,6)	1 (5,3)	0,74

Źródło: opracowanie własne.

Badane grupy nie różniły się istotnie wiekiem, płcią, BMI, WHR, wartościami ciśnienia tętniczego krwi ani parametrami biochemicznymi, takimi jak: stężenie glukozy, HbA1c, insulina, kreatynina, eGFR, hsCRP, NTproBNP, kortyzol. Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy badanymi grupami w stężeniu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, bez różnic pod względem zażywania statyn. Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem UCN 2 oraz stężeniami cholesterolu (cholesterol całkowity $r=-0,54$, $p<0,05$; LDL $r=-0,4$, $p<0,05$).

Wnioski: Osobnicy z wyższym stężeniem UCN 2 charakteryzują się niższym stężeniem cholesterolu całkowitego, HDL i LDL. Różnice w stężeniu UCN 2 nie są związane z innymi parametrami metabolicznymi.

ALEKSANDER SINIARSKI^{*/**}, MAŁGORZATA POREBA^{*/**}, MAGDALENA MOSTOWIK^{*/**},
RENATA GOŁĘBIEWSKA-WIATRAK^{*/**}, KRZYSZTOF PIOTR MALINOWSKI^{***},
MACIEJ HABERKA^{****}, JADWIGA NESSLER^{*/**}, GRZEGORZ GAJOS^{*/**}

* KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II; ** KLINIKA CHOROBY WIEŃCOWEJ
I NIEWYDOLNOŚCI SERCA, INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; *** INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; **** KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU,
ŚLĄSKI UNIwersytet Medyczny w Katowicach

Wpływ suplementacji wielonienasyconymi kwasami omega-3 na funkcję śródbłónka u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z cukrzycą typu 2: prospektywne badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane

Założenia: Udowodniono korzystny wpływ PUFA między innymi na śródbłonek naczyniowy, reaktywność płytek krwi oraz własności skrzepu fibrynowego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Wpływ PUFA na pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z cukrzycą typu 2 nie był dotąd opisywany.

Cel pracy: Określenie wpływu suplementacji PUFA na pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z rozpoznaną miażdżycą tętnic wieńcowych lub obwodowych oraz cukrzycą typu 2 i ich funkcje śródbłónka naczyniowego.

Metodyka: Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepiene oraz kontrolowane placebo. Wyjściowo oraz po 3 miesiącach suplementacji 2 g PUFA (1000 mg DHA oraz 1000 mg EPA) oceniano funkcję śródbłónka naczyniowego za pomocą metody FMD (*flow-mediated dilatation*) oraz NMD (*nitroglycerin-mediated dilatation*). Podczas badania oceniano również stężenia suplementowanych PUFA oraz innych kwasów tłuszczowych.

Wyniki: Do badania włączono 74 pacjentów (49 mężczyzn i 25 kobiet w wieku $66,63 \pm 7,21$ lat. Początkowo stężenia DHA oraz EPA były porównywalne między grupami Placebo i Omega (odpowiednio $p=0,66$ oraz $p=0,72$). Po 3-miesięcznej suplementacji PUFA poziom wzrósł istotnie zarówno w grupie Placebo ($p<0,0001$), jak i Omega ($p<0,0001$). Wyjściowo wyniki FMD oraz NMD nie różniły się pomiędzy badanymi grupami (odpowiednio $p=0,74$ oraz $p=0,68$). Po trzech miesiącach suplementacji PUFA również wyniki FMD oraz NMD nie były istotnie różne. Średni poziom FMD w grupie Placebo wyniósł

0,05 (0,03–0,08), a w grupie Omega 0,04 (0,02–0,06) ($p=0,14$). Średni NMD w grupie Placebo wyniósł 0,11 (0,09–0,14), a w grupie Omega 0,10 (0,07–0,14) ($p=0,16$).

Wnioski: Suplementacja PUFA u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycą oraz cukrzycą typu 2 nie poprawiła wskaźników funkcji śródbłonna ocenianych techniką ultrasonograficzną.

AGNIESZKA SŁOWIK

ODDZIAŁ KLINICZNY ONKOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Prewencja uszkodzenia mięśnia sercowego z zastosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny II u kobiet z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające zawierające antracykliny

Wstęp: Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Większość pacjentek wymaga postępowania radykalnego, opartego o kilka modalności leczenia, w tym chemioterapię. Podstawowymi cytostatykami w terapii systemowej pozostają antacykliny. Kardiotoxyczność w postaci rozwoju niewydolności mięśnia serca stanowi zasadnicze późne powikłanie tych leków. Prewencja uszkodzenia miokardium może poprawić rokowanie odległe tej grupy chorych.

Cel pracy: Wykazanie różnicy w zakresie biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego oraz frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) u kobiet przyjmujących prewencyjnie inhibitor konwertazy angiotensyny II (ACEi) oraz w grupie kontrolnej w 12-miesięcznej obserwacji.

Metodyka: Do badania włączono 58 pacjentek w przedziale wiekowym 35–65 lat z rozpoznaniem raka piersi, po przebytym zabiegu operacyjnym, zakwalifikowanych do chemioterapii adjuwantowej zawierającej antracykliny. Chore randomizowano do dwóch grup, stosując ramipril przez okres 12 miesięcy lub prowadząc postępowanie standardowe bez kardioprotekcji. Kardiotoxyczność monitorowano, wykonując przezklatkowe badanie echokardiograficzne oraz oceniając poziom troponiny I i NT-proBNP.

Wyniki: Mediana wieku w grupie otrzymującej lek wyniosła 47,3 lat, a w grupie kontrolnej 45,7 lat, nie różniąc się istotnie. W grupie badanej dobrą tolerancję ACEi prezentowało 84,6% pacjentek. Najczęstsze powikłanie, w postaci suchego kaszlu, wystąpiło u 7,7% chorych. Zaobserwowano nieistotne statystycznie różnice w zakresie poziomu troponiny I po zakończeniu chemioterapii oraz wartości NT-proBNP w 6. i 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia antacyklinami. Poziom LVEF nie różnił się między grupami w sposób istotny.

Wnioski: Przeprowadzono wstępną analizę dostępnych danych. 15 chorych pozostaje nadal w trakcie aktywnego monitorowania, a rekrutacja nie zakończyła się. Ostateczna analiza wszystkich danych pozwoli na potwierdzenie lub wykluczenie różnic w zakresie badanych zmiennych.

MONIKA SMAŚ-SUSKA*, LIDIA TOMKIEWICZ-PAJĄK*, PIOTR WERYŃSKI**,
WOJCIECH PŁAZAK*, MONIKA KOMAR*, MARIA OLSZOWSKA*, PIOTR PODOLEC*

* KLINIKA CHOROÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI;

** KLINIKA KARDIOLOGII, POLSKO-AMERYKAŃSKI INSTYTUT PEDIATRII,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Wpływ fenestracji na powikłania narządowe u dorosłych pacjentów po operacji Fontana

Wprowadzenie: Celem wytworzenia fenestracji u pacjentów po operacji Fontana jest zmniejszenie ciśnienia w krążeniu Fontana oraz zwiększenie obciążenia wstępnego komory systemowej. Obecnie rola fenestracji oraz wskazania do jej zamknięcia są szeroko dyskutowane. Niejednoznaczny jest również wpływ fenestracji na rokowanie i odległe powikłania w tej grupie chorych.

Cel: Ocena wpływu fenestracji na powikłania wielonarządowe u dorosłych pacjentów po operacji Fontana.

Metodyka: Do badania włączono 39 dorosłych pacjentów po operacji Fontana. Pacjentów z fenestracją (n=19, 49%) porównano z grupą bez fenestracji (n=20, 51%). Przeprowadzono analizę porównawczą na podstawie wyników badań obejmujących: badanie echokardiograficzne, bodypletyzmografię, test ergospirometryczny, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera oraz badania laboratoryjne. Analizowano również wpływ fenestracji na powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Wyniki: U pacjentów bez fenestracji obserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości fosfatazy alkalicznej (ALP, $p=0,01$) i propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, $p=0,04$) oraz częstości migotania przedsionków w porównaniu z grupą z fenestracją. Ponadto, w grupie pacjentów z fenestracją stwierdzono wyższą frakcję wyrzutową komory systemowej (SVEF, $p=0,05$), wyższą wartość tętna na szczycie wysiłku (HR, $p=0,006$), wyższą wartość równoważnika wentylacji (VE, $p=0,01$) oraz szczytowego zużycia tlenu (VO2peak, $p=0,05$). W pozostałych badaniach, obejmujących ocenę parametrów nerkowych, wątrobowych, morfologii, wentylacji, częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Wnioski: Wyniki wskazują, iż chorzy po operacji Fontana z wytworzeniem fenestracji w 20-letniej obserwacji mają wyższą frakcję wyrzutową komory

systemowej, niższe wartości NT-proBNP, niższe wartości fosfatazy alkalicznej, lepszą tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu z chorymi bez fenestracji. Ewentualne zamykanie fenestracji należy poprzedzić indywidualną analizą potencjalnych korzyści klinicznych, a zatem nie powinno być zabiegiem rutynowym.

MONIKA SMAŚ-SUSKA*, LIDIA TOMKIEWICZ-PAJĄK*, TADEUSZ WILKOSZ**,
PIOTR WERYŃSKI***, MARIA OLSZOWSKA*, PIOTR PODOLEC*

* KLINIKA CHOROÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI;

** ODDZIAŁ SZYBKIEJ DIAGNOSTYKI, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;

*** KLINIKA KARDIOLOGII, POLSKO-AMERYKAŃSKI INSTYTUT PEDIATRII,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Ocena powikłań wielonarządowych u dorosłych chorych po operacji Fontana

Wprowadzenie: Choć 20-letnie przeżycie chorych po operacji Fontana wynosi 85%, pacjenci z „krążeniem Fontana” narażeni są na rozwój sercowych oraz pozasercowych powikłań, które z czasem mogą potęgować nasilenie niewydolności „krążenia Fontana”.

Cel pracy: Ocena powikłań wielonarządowych u dorosłych chorych po operacji Fontana ($n=54$, wiek $25,1 \pm 7$ lat, czas od operacji $19,8 \pm 6,3$ lat) i porównanie z grupą kontrolną ($n=30$).

Wyniki: W grupie chorych po operacji Fontana, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości: erytrocytów ($5,6 \pm 0,8$ vs. $4,8 \pm 0,4$ $10^9/\mu\text{l}$; $p<0,001$), hemoglobiny ($16,5 \pm 2,8$ vs. $14,2 \pm 1,2$ g/dl; $p<0,001$), hematokrytu ($48,7 \pm 8,1$ vs. $42,1 \pm 3\%$; $p<0,001$), zróżnicowania wielkości erytrocytów ($14 \pm 2,6$ vs. $12,8 \pm 0,5\%$; $p=0,001$) oraz niższą liczbę płytek ($156,2 \pm 61,4$ vs. $224,2 \pm 48$ $10^3/\mu\text{l}$; $p<0,0001$). Analizując parametry laboratoryjne wątrobowe oraz nerkowe, obserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości: gamma-glutamylotranspeptydazy ($85,6 \pm 48,8$ vs. $19,3 \pm 9$ U/l; $p<0,001$), aminotransferazy alaninowej ($28,5 \pm 10,5$ vs. $21,5 \pm 6$ U/l; $p<0,001$), bilirubiny całkowitej ($26,6 \pm 24,8$ vs. $8,9 \pm 4,7$ $\mu\text{mol/l}$; $p<0,001$), fosfatazy alkalicznej ($82,4 \pm 31,5$ vs. $51,2 \pm 16$ U/l; $p<0,001$), INR ($1,21 \pm 0,3$ vs. $0,98 \pm 0,2$; $p<0,001$) oraz cystatyny C ($1,1 \pm 0,6$ vs. $0,8 \pm 0,1$ ng/ml; $p=0,05$). Analizując stopień włóknienia wątroby w elastografii dynamicznej, u 11% chorych stwierdzono stadium włóknienia F1, u 18% – F2, u 57% – F3 i u 14% – F4 (korelacja z Metavir). Stwierdzono korelację pomiędzy stopniem włóknienia a stężeniem bilirubiny bezpośredniej, α_1 globulin oraz wskaźnikiem albumina/globulina. Oceniając funkcję tarczycy, u 30% pacjentów obserwowano nieprawidłowy poziom hormonów tarczycy vs. 7% w grupie kontrolnej ($p=0,034$).

Wnioski: Wyniki wskazują, iż u dorosłych chorych po operacji Fontana dochodzi do rozwoju szeregu powikłań, w tym upośledzenia funkcji wątroby, nerek, tarczycy, co wymaga wczesnego wykrycia oraz specjalistycznego leczenia.

BOGNA SMIAŁEK-MAZGAJ*, JERZY A. SOBAŃSKI*, EDYTA DEMBIŃSKA*,
KATARZYNA KLASA**, KATARZYNA CYRANKA*,
ŁUKASZ MÜLDNER-NIECKOWSKI*, KRZYSZTOF RUTKOWSKI*

* KATEDRA PSYCHOTERAPII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński;

** ZAKŁAD PSYCHOTERAPII, SZPITAL UNIwersYTECKI W KRAKOWIE

Postrzeganie związku: kochanie i bycie kochanym a obraz zaburzeń nerwicowych

ZAŁOŻENIA: Przewiduje się, iż przeżywanie przez pacjentów ich związków partnerskich/mażeńskich jako dobrych będzie się wiązało z mniejszym występowaniem objawów nerwicowych.

CEL: Powiązanie subiektywnych ocen aktualnych relacji partnerskich/mażeńskich pacjentów w zakresie poczucia bycia kochanym/kochającym i ogólnego postrzegania związku z występowaniem wybranych objawów odnoszących się do seksualności w porównaniu do innych obszarów zaburzeń nerwicowych.

METODYKA: Współwystępowanie ocen aktualnego związku pacjenta i objawów analizowano na podstawie kwestionariuszy KO"0" oraz Ankiety Życiorysowych wypełnianych przed przyjęciem na dzienny oddział leczenia nerwic.

WYNIKI: Z wywiadów kwestionariuszowych przeprowadzonych w grupie 2582 kobiet i 1347 mężczyzn leczonych w latach 1980–2002 uzyskano liczne znaczące informacje o postrzeganiu obecnych związków/mażeństw jako „raczej dobrych”, a partnerów jako „raczej kochających” i „raczej kochanych”. Część pacjentów opisywała uczucia w związku jako niechęć albo nienawiść. Niektóre informacje dotyczące aktualnego związku pacjentów podawane przed rozpoczęciem psychoterapii wiązały się z obecnością objawów – przede wszystkim z zakresu życia seksualnego, ale również „nieseksualnych”. Ocenianie związku jako bardzo dobrego wiązało się z mniejszym współwystępowaniem analizowanych dolegliwości. Nie odnotowano takiego powiązania dla związku „raczej” dobrego. Stwierdzono także różnice w odniesieniu do płci badanych. Na przykład poczucie bycia kochanym wiązało się u mężczyzn ze znacznie większą liczbą objawów, w tym częściej „seksualnych” niż „nieseksualnych”.

WNIOSKI: Przeżywanie związku przez pacjentów wiąże się z występowaniem objawów, głównie z zakresu seksualności. Uzyskane wyniki wskazują na znaczenie obciążających aktualnych okoliczności życiowych w dwukierunkowym kształtowaniu funkcjonowania pacjentów i obrazu psychopatologicznego ich zaburzeń.

DANUTA SMOLAG, MAŁGORZATA KULESA-MROWIECKAKLINIKA CHIRURGII DZIECIĘCEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Ocena problemów stomatognatycznych u dzieci z wrodzoną łamliwością kości (*Osteogenesis Imperfecta* – OI) Badania wstępne

Dysfunkcje układu ruchowego narządu żucia według danych epidemiologicznych dotyczą 15–23% populacji. Dotychczasowe badania zaburzeń czynnościowych układu stomatognatycznego odnoszą się zwłaszcza do populacji osób dorosłych. Publikacje dotyczące dzieci są nieliczne. Szczególne znaczenie mają badania profilaktyczne czynnościowych zaburzeń układu stomatognatycznego.

Rezultaty badań przesiewowych sugerują, że wiek osób z dolegliwościami stawów skroniowo-żuchwowych uległ obniżeniu. Specyficzną grupę pacjentów narażonych na dysfunkcje w obrębie układu ruchu narządu żucia stanowią osoby z chorobami genetycznymi charakteryzującymi się zaburzeniami w budowie kolagenu. Chorobą taką jest między innymi *Osteogenesis Imperfecta* (OI) i towarzyszące jej *Dentinogenesis Imperfecta*.

Celem pracy była ocena częstości występowania poszczególnych zaburzeń układu ruchowego narządu żucia w grupie pacjentów z *Osteogenesis Imperfecta*. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów Poradni Ortopedycznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum UJ w Krakowie. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Na ich podstawie wyciągnięto wnioski dotyczące zaburzeń w układzie stomatognatycznym u dzieci z OI.

ALEKSANDRA SOBOLEWSKA

ODDZIAŁ KLINICZNY OTOLARYNGOLOGII, ODDZIAŁ KLINICZNY KLINIKI NEUROCHIRURGII
I NEUROTRAUMATOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Ropień mózgu – epidemiologia i postępowanie

Wstęp: Ropień mózgu, ropniak lub ropień nadtworówkowy pozostają istotnym problem zdrowotnym, wiążącym się z dużym ryzykiem śmiertelności. Wymagają one podjęcia szybkich i dokładnych decyzji terapeutycznych. Przypadki wystąpienia powikłania wewnątrzczaszkowego przewlekłego zapalenia ucha środkowego lub przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w postaci ropnia mózgu powodują według doniesień wzrost śmiertelności nawet do 75%. Największą szansą na poprawę rokowania pacjenta jest szybka diagnoza oraz podjęcie decyzji o leczeniu chirurgicznym i włączeniu antybiotykoterapii empirycznej, a następnie celowanej po wyniku badania mikrobiologicznego.

Cel: Prezentacja 66 przypadków pacjentów z ropniem mózgu leczonych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii w latach 2002–2016.

Materiały i metody: Dane pacjentów uzyskano retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej. W celu ustalenia diagnozy korzystano z obrazowania tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego. Analizowano wyniki badania mikrobiologicznego. Badanie miało również na celu ustalenie, w jakim stopniu przewlekłe schorzenia laryngologiczne, takie jak przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (CRS) oraz przewlekłe zapalenie ucha środkowego (COM), mogły być przyczyną wystąpienia powikłań wewnątrzczaszkowych, takich jak ropień mózgu czy ropniak nadtworówkowy.

Wyniki: W latach 2002–2016 potwierdzono 66 przypadków ropnia mózgu lub ropniaka nadtworówkowego. Śmiertelność wynosiła ok. 10%. Ponad 97% przypadków wymagało interwencji chirurgicznej, mającej na celu drenaż lub usunięcie ropnia. W 35% przypadków można było wykazać współwystępowanie przewlekłych schorzeń laryngologicznych, takich jak CRS oraz COM. W prawie 60% przypadków udało się potwierdzić florę patogenną w badaniu mikrobiologicznym i włączyć leczenie celowane.

Wnioski: Wczesna diagnoza, szybka interwencja neurochirurgiczna oraz włączenie celowanej antybiotykoterapii w największym stopniu zwiększają szansę pacjenta na pełny powrót do zdrowia.

AGNIESZKA SROKA-OLEKSIAK*, DOMINIKA SALAMON*,
MAŁGORZATA BULANDA*, TOMASZ GOSIEWSKI**

* ZAKŁAD EPIDEMIOLOGII ZAKAŻEŃ, KATEDRA MIKROBIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** ZAKŁAD BAKTERIOLOGII, EKOLOGII
DROBNOUSTROJÓW I PARAZYTOLOGII, KATEDRA MIKROBIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Zastosowanie metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w identyfikacji bakteryjnego DNA we krwi pacjentów z sepsą

Założenia: Stosowane w diagnostyce sepsy metody mikrobiologiczne charakteryzują się niską czułością lub ograniczonym panelem wykrywanych bakterii. Do tej pory nie opracowano narzędzia, które pozwalałoby na kompleksową ocenę drobnoustrojów we krwi pacjentów.

Cel: Ocena przydatności metody sekwencjonowania NGS w ilościowej i taksonomicznej identyfikacji drobnoustrojów we krwi pacjentów z sepsą.

Metodyka: Badanym materiałem były próbki krwi pobrane od 62 pacjentów, u których na podstawie kryteriów SCCM i ESICM zdiagnozowano sepsę. Grupę kontrolną (n=23) stanowili zdrowi wolontariusze. Próbkę krwi poddawano hodowli oraz procedurze sekwencjonowania.

Wyniki: Z hodowli uzyskano wyniki pozytywne u 19 pacjentów septycznych (36,6%). U zdrowych wolontariuszy wszystkie wyniki były negatywne. Zastosowanie metody sekwencjonowania pozwoliło na wykrycie bakteryjnego DNA we wszystkich badanych próbkach krwi, zarówno w grupie pacjentów z sepsą (n=62), jak i u zdrowych osób (n=23). Skład taksonomiczny bakterii w obu grupach pacjentów był istotnie różny (p=0,002). Na poziomie typu w grupie pacjentów z sepsą dominowały *Proteobacteria* (60,5%), a w grupie kontrolnej *Actinobacteria* (76,9%). Na poziomie rodzaju dla grupy pacjentów septycznych charakterystyczne były: *Bradyrhizobium* (34,5%), *Cellulosimicrobium* (17,3%) oraz *Actinomycetales* (9,3%), a w grupie kontrolnej istotnie przeważały *Bifidobacterium* (73%).

Wnioski: 1. Udowodniono wyższość metody sekwencjonowania nad klasyczną metodą hodowlaną. 2. Sekwencjonowanie umożliwiło wskazanie bakterii, które mogły być potencjalnymi czynnikami odpowiedzialnymi za wystąpienie sepsy, a także tych, które być może fizjologicznie zasiedlają krew zdro-

wych ludzi. 3. Mikrobiota jelitowa w sposób ciągły może przedostawać się do krwi na drodze translokacji (kontrola), zaś bakterie środowiskowe w stanie silnie obniżonej odporności powodowały polietologiczne zakażenie (sepsa), które nie było wykrywane za pomocą obecnie stosowanych metod diagnostycznych.

KAMILA STACHYRA, ANNA KIEPURA, RAFAŁ OLSZANECKIKATEDRA FARMAKOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Wpływ nieorganicznych zanieczyszczeń powietrza na mechanizmy zapalne i autoimmunologiczne związane z rozwojem miażdżycy – badania *in vitro* i na modelu myszy apoE knockout

Miażdżycą jest przewlekłą chorobą zapalną, w patogenezie której kluczową rolę odgrywa dysfunkcja śródbłónka naczyniowego. Ekspozycja na zanieczyszczenia środowiska, a w szczególności zanieczyszczenia powietrza cząstkami pyłu zawieszonego, zawierającego różne metale przejściowe, jest silnie związana z zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym miażdżycę.

Celem projektu jest ocena wpływu mieszanin pyłów zawierających metale przejściowe na molekularne mechanizmy związane z dysfunkcją komórek śródbłónka oraz rozwojem miażdżycy u myszy apoE knockout.

Materiał i metody: Badania *in vitro* prowadzone będą przy użyciu hodowanych komórek śródbłónka. Komórki te inkubowane będą z oczyszczonymi (zimną plazmą) z cząstek organicznych mieszaninami pyłów oraz stymulowane wybranymi bodźcami zapalnymi. Posłużą one jako materiał do badań cytometrycznych (ocena ekspresji cząstek adhezyjnych – VCAM-1, ICAM-1) oraz molekularnych (ocena ekspresji czynników związanych z aktywacją szlaków prozapalnych oraz apoptozą). Badania *in vivo* będą prowadzone na zwierzęcym modelu miażdżycy: myszach z wyłączonym genem dla apolipoproteiny E. Grupy kontrolne będą stanowiły myszy dzikie oraz myszy apoE -/-, natomiast grupy badane myszy dzikie i myszy apoE -/- eksponowane (wziewanie) przez 4 miesiące na działanie wybranych mieszanin pyłów. Do badań pobrane zostaną narządy myszy, aorty oraz próbki krwi. Ocena zmian miażdżycowych w aortach będzie dokonana przy użyciu metod *en face* oraz *cross section*. W osoczu krwi mierzone będą stężenia parametrów lipidowych oraz wybranych markerów zapalnych.

Spodziewane wyniki: Ekspozycja na pył zawieszony może sprzyjać progresji miażdżycy, co będzie się objawiało między innymi nasiloną ekspresją cząstek adhezyjnych na komórkach śródbłónka czy zwiększoną powierzchnią blaszek miażdżycowych w mysich aortach. Badania molekularne przyniosą nowe dane co do mechanizmów wpływu cząstek pyłów na rozwój miażdżycy.

MACIEJ STANEK, MATEUSZ WIERDAK, ANDRZEJ BUDZYŃSKI

II KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; KLINIKA CHIRURGII ENDOSKOPOWEJ, METABOLICZNEJ
ORAZ NOWOTWORÓW TKANEK MIĘKKICH, SZPITAL UNIwersYTECKI W KRAKOWIE

Techniki małoinwazyjne w leczeniu nowotworów podścieliskowych (GISTs) żołądka

Podstawą leczenia pierwotnie resekcyjnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors* – GISTs) jest wycięcie zmiany z marginesem zdrowych tkanek. Pierwotnie do leczenia GISTs wykorzystywano klasyczny dostęp operacyjny, jednak w ostatnich latach coraz bardziej popularne stało się leczenie za pomocą technik małoinwazyjnych.

Celem pracy jest porównanie wczesnych wyników leczenia GISTs żołądka techniką klasyczną oraz laparoskopową.

Badaniem objęto chorych, u których wykonano resekcję żołądka z powodu GISTs w II Katedrze Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum UJ w latach 2002–2015. W skład grupy weszło 50 chorych: 25 leczonych sposobem klasycznym oraz 25 operowanych sposobem laparoskopowym. Średnia wieku całej badanej grupy wyniosła 61,5 lat. Obie grupy chorych (leczonych sposobem klasycznym i laparoskopowym) zostały porównane pod względem wieku, średnicy i lokalizacji usuniętych guzów, radykalności zabiegu, powikłań okoł- i pooperacyjnych, śródoperacyjnej uraty krwi, czasu hospitalizacji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem wieku chorych oraz średnicy i lokalizacji usuniętych guzów ($p > 0,05$). Średnia śródzabiegowa utrata krwi była niższa w grupie chorych leczonych sposobem laparoskopowym w porównaniu do grupy chorych leczonych sposobem klasycznym ($p < 0,05$). Czas hospitalizacji był krótszy w grupie chorych leczonych laparoskopowo (4 vs. 6 dni, $p < 0,05$). U wszystkich 50 chorych badanie histopatologiczne potwierdziło radykalność zabiegu (R0). W grupie chorych leczonych klasycznie stwierdzono istotnie częstszy odsetek powikłań infekcyjnych miejsca operowanego ($p < 0,05$).

Techniki małoinwazyjne są skuteczną i bezpieczną metodą leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Laparoscopia umożliwia skrócenie czasu hospitalizacji oraz zmniejsza ryzyko infekcji miejsca operowanego.

JOANNA SURAJ^{*/**}, ANNA KURPIŃSKA^{**}, MARIA WALCZAK^{*/**}

^{*} KATEDRA I ZAKŁAD TOKSYKOLOGII, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI; ^{**} JAGIELLOŃSKIE CENTRUM ROZWOJU LEKÓW (JCET), UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Oznaczenia profilu biomarkerów białkowych w homogenatach wybranych tkanek w mysim modelu przerzutującego raka sutka (4T1) z zastosowaniem techniki microLC/MS-MRM

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u kobiet. Charakteryzuje się silną zdolnością do przerzutowania, zwłaszcza do płuc i wątroby, co w konsekwencji prowadzi do wysokiej śmiertelności.

Celem przeprowadzonych badań było określenie kinetyki zmian profilu wybranych dwunastu biomarkerów endotelialnych w wybranych tkankach (płuca, guz pierwotny) w toku rozwoju mysiego przerzutującego raka sutka (4T1).

Wytypowane sekwencje aminokwasowe otrzymane w wyniku trawienia enzymatycznego właściwego białka całkowitego w próbce biologicznej oznaczano z zastosowaniem techniki microLC/MS-MRM. Do analiz wykorzystano połączenie systemu microLC (Nexera Shimadzu) z wysokoczułym spektrometrem mas (QTRAP 5500, ABSciex) wyposażonym w źródło jonów typu electrospray (ESI).

W wyniku ortotopowej inokulacji komórek nowotworowych linii 4T1 u myszy wykazano występowanie wczesnych histopatologicznych oraz zapalnych zmian zachodzących lokalnie w płucach, jak również postępujących zmian ogólnosystemowych, w tym rozwijającej się leukocytozy oraz stanu zapalnego. Ponadto, zaobserwowano dynamiczny rozwój guza pierwotnego oraz pojawienie się licznych przerzutów w płucach w drugim tygodniu od inokulacji komórek nowotworowych. W efekcie wyodrębniono dwa etapy rozwoju nowotworu w analizowanym modelu – wczesną i późną metastazę. Niezwykle interesujące zmiany w płucach zaobserwowano dla adiponektyny. Obniżenie stężenia tego białka odnotowano już w pierwszym tygodniu po podaniu komórek nowotworowych, uwidaczniając tym samym wczesne funkcjonalne zmiany zachodzące w analizowanym narządzie. Co więcej, w tkankach guza pierwotnego spośród panelu biomarkerów szczególnie wysokie stężenie oznaczono dla endokanu, czynnika von Willebranda oraz syndekanu-1.

Uważamy, że pełna ocena profilu wybranych biomarkerów uszkodzenia śródbłónka w wybranych tkankach w mysim modelu przerzutującego raka sutka (4T1) pomoże w zrozumieniu mechanizmów leżących u podstaw rozwoju raka piersi u kobiet.

Badania współfinansowano z programu STRATEGMED w ramach projektu pt. „Farmakoterapia śródbłónka naczyniowego i aktywacji płytek krwi zależna od prostacykliny, tlenku azotu i tlenku węgla – nowa strategia w zapobieganiu przerzutowości nowotworowej” (STRATEGMED1/233226/11/NCBR/2015).

PIOTR SZCZEPANIAK^{*/*****}, MATEUSZ SIEDLIŃSKI^{*}, DIANA HODOROWICZ-ZANIEWSKA^{**},
RYSZARD NOSALSKI^{*/*****}, JOANNA STREB^{***}, KATARZYNA GARA^{**}, PAWEŁ BASTA^{****},
JAROSŁAW KRÓLCZYK^{*****}, JOANNA SULICKA^{*****}, TOMASZ MIKOŁAJCZYK^{*/*****},
TOMASZ GRODZICKI^{*****}, TOMASZ GUZIK^{*/*****}

^{*} KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I MEDYCYNY WSI, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; ^{**} KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; ^{***} KATEDRA ONKOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; ^{****} KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; ^{*****} KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI; ^{*****} INSTITUTE OF CARDIOVASCULAR AND MEDICAL SCIENCES, UNIVERSITY OF GLASGOW, UK

Mechanizmy indukowanej chemioterapią dysfunkcji śródbłonka naczyniowego u pacjentek z rakiem gruczołu sutkowego

Założenia: Chemioterapia może powodować zmiany funkcji śródbłonka naczyniowego oraz stresu oksydacyjnego w tętnicach pacjentek z rakiem piersi.

Cel: Określenie wpływu chemioterapii neoadjuwantowej raka gruczołu sutkowego (NACT; docetaksel, cyklofosfamid, doksorubicyna) na funkcję śródbłonka naczyniowego oraz określenie podstawowych mechanizmów molekularnych tego zjawiska.

Metody: Badaniem objęto tętnice wyizolowane od pacjentek z rakiem gruczołu sutkowego podczas zabiegów mastektomii. Ocena funkcji śródbłonka była prowadzona w łaźni narządowej poprzez podawanie wzrastających dawek acetylocholiny (ACh; rozkurcz zależny od śródbłonka) oraz nitroprusydku sodu (SNP; rozkurcz niezależny od śródbłonka). Badanie generacji anionorodnika ponadtlenkowego zostało przeprowadzone przy użyciu chemiluminescencji zależnej od lucygeniny (5μM). Ocena poziomu ekspresji genów była prowadzona za pomocą RT-PCR, natomiast poziomu ekspresji białek przy użyciu Western blotting oraz immunofluorescencji w badaniach histologicznych.

Wyniki: Pacjentki po chemioterapii neoadjuwantowej wykazują znamienne upośledzoną funkcję śródbłonka naczyniowego w porównaniu do pacjentek bez uprzedniej chemioterapii neoadjuwantowej (ACh_{max}: 60,8±5,9% vs. 100,9±3,4%; P<0,01). Upośledzone rozkurcze indukowane ACh ulegały poprawie po preinkubacji naczyń z N-acetylcysteiną. Zaobserwowano pod-

wyższony poziom anionorodnika ponadtlenkowego oraz aktywności oksydazy NADPH w naczyniach krwionośnych pochodzących od pacjentek po NACT (2335,8 RLU/s/mg vs. 1029,5 RLU/s/mg; $P < 0,05$). Oksydaza NADPH jest głównym źródłem nadprodukcji anionorodnika ponadtlenkowego. Naczynia pacjentek po NACT wykazywały zwiększoną ekspresję genów związanych ze stresem oksydacyjnym: *CYBB*, *Nox4*, *katalaza*, *Sod1* oraz *Sod2*. Poziom białek Nox2, Nox4, Sod1 oraz katalazy został potwierdzony techniką Western blot i był obserwowany przede wszystkim w błonie środkowej naczyń.

Wnioski: Chemioterapia neoadjuwantowa, wykorzystywana w leczeniu raka gruczołu sutkowego, prowadzi do rozwoju dysfunkcji śródbłónka naczyniowego i stresu oksydacyjnego. Białka prooksydacyjne oraz antyoksydacyjne odgrywają ważną rolę w dysfunkcji śródbłónka naczyniowego indukowanej przez chemioterapię neoadjuwantową.

KATARZYNA SZCZEPAŃSKA, KAMIL KUDER, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ

KATEDRA TECHNOLOGII I BIOTECHNOLOGII ŚRODKÓW LECZNICZYCH, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Synteza nowych ligandów receptorów H₃ histaminowych w grupie pochodnych piperazyny

Receptory H₃ histaminowe należą do grupy receptorów sprzężonych z białkiem G. Pierwotnie opisane jako presynaptyczne autoreceptory hamujące, modulujące syntezę i uwalnianie histaminy, występują również jako postsynaptyczne heteroreceptory modulujące uwalnianie szeregu neuroprzekazników i peptydów: NA, ACh, GABA, 5-HT, substancja P. Receptory H₃ odkryto w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, a pierwszy i jak dotąd jedyny selektywny antagonistą H₃R – pitolisant – został zarejestrowany jako lek w marcu 2016 roku. Istnieją liczne doniesienia, że ligandy receptorów H₃ mogą być użyteczne w schorzeniach OUN, takich jak narkolepsja, demencja, padaczka i otyłość. Mogą mieć także zastosowanie w terapii bezsenności, migreny i niepokoju.

W toku wieloletnich badań, których celem było znalezienie aktywnych ligandów H₃R, w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Collegium Medicum UJ opracowano model farmakofora zbudowanego z części zasadowej – najczęściej (homo)(metylo)piperydyny połączonej łańcuchem alkilowym o zmiennej długości z częścią lipofilową (ugrupowanie aromatyczne).

Celem niniejszych badań było otrzymanie połączeń o spodziewanej aktywności w stosunku do receptorów H₃ w grupie pochodnych piperazyny i przekazanie ich do wstępnych badań farmakologicznych.

Synteza zaplanowanych związków złożona jest z dwóch etapów. W pierwszym z nich etery wyjściowe otrzymywane są w bezpośredniej reakcji pochodnych fenolu z dibromoalkanem z zastosowaniem zmodyfikowanej syntezy Williamsona. Związki finalne otrzymywane są poprzez *N*-alkilację odpowiednio podstawionych pochodnych piperazyny.

Dotychczasowe wyniki badań zaowocowały wyłonieniem nowatorskiego dla ligandów H₃R ugrupowania chemicznego w „części zasadowej” cząsteczki. Ugrupowanie to prawdopodobnie odpowiada za wysokie powinowactwo ligandów do H₃R. Najwięcej danych (wyniki testów *in vitro* oraz *in vivo*) zgromadzono dla związku KSK3, który został wybrany jako struktura wiodąca zaplanowanych badań.

BARTŁOMIEJ SZPYRA, ALEKSANDER KONTUREK, GRZEGORZ KWIATKOWSKI

ODDZIAŁ ORTOPEDII I TRAUMATOLOGII NARZĄDU RUCHU, SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. LUDWIKI
RYDYGIERA W KRAKOWIE; III KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Prospektywna analiza śródoperacyjnej lokalnej anestezji z wykorzystaniem ropiwakainy oraz adrenaliny u pacjentów poddawanych alloplastyce stawu kolanowego

Metody: Analizowano 74 pacjentów zakwalifikowanych do operacji alloplastyki kolana. Pacjenci zostali zrandomizowani odpowiednio do grup otrzymujących śródoperacyjnie znieczulenie nasiękowe złożone z ropiwakainy i adrenaliny oraz niepoddawanych dodatkowym interwencjom. Spośród pacjentów poddanych alloplastyce kolana 46 miało ostrzykiwane miejsce operacyjne. Analizowano poziom bólu okołooperacyjnego oraz zużycie leków przeciwbólowych.

Wyniki: Zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy średni poziom bólu w dobie operacyjnej oraz istotne statystycznie różnice poziomu bólu przed zabiegiem w porównaniu do bólu w dobie operacyjnej.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zużyciu leków przeciwbólowych. W grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej stosowano mniej morfiny i oksykodonu w dobie okołooperacyjnej i w pierwszej dobie pooperacyjnej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zużyciu paracetamolu, tramadolu, metamizolu, ketonalu.

Wnioski: Stosowanie śródoperacyjnej lokalnej anestezji z wykorzystaniem ropiwakainy oraz adrenaliny zmniejsza odczuwany przez pacjentów poziom bólu. Wpływa to na zmniejszenie zużycia morfiny oraz oksykodonu w dobie okołooperacyjnej i pierwszej dobie pooperacyjnej, nie wpływa natomiast na zużycie innych leków przeciwbólowych.

NIKODEM TARGOSZ, MONIKA ŚCIBOR

ZAKŁAD ZDROWIA I ŚRODOWISKA, INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Narażenie mieszkańców Krakowa na pył zawieszony o frakcji PM10

Wstęp: Kraków od lat zmagą się z zanieczyszczonym powietrzem, a szczególnie problem stanowią wysokie wartości pyłu zawieszonego PM10. Nieodpowiedni stan jakości powietrza wywołany jest wysoką emisją zanieczyszczeń pochodzących z przemysłu, ruchu ulicznego oraz palenia w piecach węglowych.

Cel: Próba oszacowania, na jakie wartości stężeń pyłu zawieszonego PM10 narażeni są mieszkańcy Krakowa przy wybranych czynnikach zakłócających.

Materiały i metody: Wykonano 358 pomiarów (179 na zewnątrz i 179 wewnątrz pomieszczeń) stężenia pyłu zawieszonego PM10 w powietrzu w ciągu dwóch lat. Badanie przeprowadzono na terenie miasta Krakowa w różnych lokalizacjach wśród osób, które wyraziły zgodę na przeprowadzenie pomiaru w swoim mieszkaniu. Każdy pomiar trwał pełne 24 godziny z wykorzystaniem osobistego pyłomierza SidePak AM510.

Wyniki: Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy wartościami stężeń PM10 na zewnątrz i wewnątrz pomieszczeń ($r=0,78$). Odnotowano silną istotną statystycznie zależność ($p<0,01$) pomiędzy wartościami pyłu PM10 wewnątrz pomieszczeń w przypadku stosowania różnego rodzaju systemów ogrzewania mieszkań oraz pomiędzy używaniem kuchenki elektrycznej i jej brakiem. Badanie dowiodło występowania istotności statystycznej ($p<0,05$) w stężeniu PM10 pomiędzy mieszkaniami z różnymi rodzajami okien. Pomiedzy wietrzeniem mieszkań i brakiem wietrzenia w trakcie pomiarów w wartościach stężeń pyłu PM10 nie wykazano istotności statystycznej.

Wnioski: Badanie pokazało, że mieszkańcy Krakowa narażeni są na wysokie stężenia pyłu PM10. Ważne jest zatem, aby podejmować działania mające na celu poprawę jakości powietrza oraz edukować mieszkańców w zakresie źródeł zanieczyszczeń pyłowych i czynników, które mogą wpływać na ich stężenie. Pomoże im to wprowadzać świadome działania ograniczające niekorzystny wpływ pyłów zawieszonych na ich zdrowie.

SONIA TROJAN, KINGA KOCEMBA, BARBARA OSTROWSKA,
CLAIRE LENOUVEL, PIOTR LAIDLER

ZAKŁAD CHEMII FIZJOLOGICZNEJ, KATEDRA BIOCHEMII LEKARSKIEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Wpływ reoksygenacji na hipoksyczny profil ekspresji u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Chociaż w wielu badaniach potwierdzono stabilizację i jądrową akumulację białka HIF-1 (*Hypoxia Inducible Factor*) w komórkach szpiczaka mnogiego, nie wykazano jak dotąd obecności hipoksycznego profilu ekspresji u pacjentów szpiczakowych. Należy jednak podkreślić, że analiza białka HIF-1 przeprowadzana była bezpośrednio na utrwalonych skrawkach szpiku kostnego, natomiast profil ekspresji badany jest w komórkach szpiczaka, które uzyskiwane są w procesie sortowania komórek CD138 pozytywnych z aspiratu szpiku kostnego.

W związku z powyższym wydaje się kluczowe, aby określić wpływ, jaki ma proces sortowania komórek CD138 pozytywnych (plazmocytów) w warunkach tlenowych na ekspresję genów stymulowanych w hipoksji. W celu sprawdzenia powyższych zależności badania przeprowadzone zostały na liniach komórkowych szpiczaka L363 i RPMI8226. Do naszych eksperymentów wybraliśmy panel genów będących targetami białka HIF-1, których ekspresja była niska w normoksji i silnie indukowana w warunkach niskotlenowych.

Następnie określiliśmy stabilność indukowanych transkryptów w środowisku tlenowym w zależności od czasu oraz temperatury. Nasze badania wykazały, że wywoływane przez hipoksję zmiany ekspresji genów w szpiczaku mnogim mogą być w określonych warunkach temperaturowych stabilne w środowisku normoksji w czasie wymagającym do wysortowania populacji komórek CD138 z aspiratu szpiku kostnego. W oparciu o to badanie możemy stwierdzić, że tylko określona praktyka może pozwolić na wykrycie zmian profilu ekspresji wywołanych hipoksją w złośliwych komórkach plazmatycznych. Nasze badanie pokazuje, jaka praktyka laboratoryjna powinna być zastosowana, aby reoksygenacja, której podlegają komórki w procesie sortowania, nie miała wpływu na stabilność transkryptów indukowanych w warunkach hipoksji.

Podziękowania: Badania zostały sfinansowane z projektu nr KDSC003081.

ZOFIA TYLUTKI, SEBASTIAN POLAK

ZAKŁAD FARMACJI SPOŁECZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Symulacja zmian stężenia amitryptyliny w czasie w modelu PBPK serca

Założenia: Modele farmakokinetyczne oparte o fizjologię (PBPK), dzięki możliwości wybiórczego śledzenia farmakokinetyki ksenobiotyków o różnym powinowactwie do tkanek organizmu, stanowią wartościową metodę oceny skuteczności i toksyczności tych związków, szczególnie we wczesnej fazie badań przedklinicznych. Znajomość efektywnego stężenia leku w sercu pozwoliłaby na lepszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kardiologicznego.

Cel pracy: Budowa modelu PBPK, który pozwoliłby przewidzieć dystrybucję leku w sercu na przykładzie amitryptyliny – leku o warunkowym potencjale torsadogennym.

Metodyka: Tkanka sercowa została przedstawiona za pomocą czterech kompartmentów, odpowiadających kolejno: epikardium, miokardium, endokardium i płynowi osierdziowemu [1]. Model został sparametryzowany tak, by odzwierciedlać anatomię i fizjologię zdrowego ludzkiego serca, i zagnieżdżony w pełnym modelu PBPK. Został napisany jako układ równań różniczkowych w środowisku R v.3.3.0. Cztery parametry modelu zostały dopasowane do stężeń amitryptyliny obserwowanych w osoczu [2] i w sercu [3].

Wyniki: Estymaty parametrów wyniosły: 0,80 [1/h] dla stałej szybkości wchłaniania pierwszego rzędu (k_a), 52,6 dla współczynnika podziału pomiędzy tkanki organizmu niewyszczególnione jako osobne kompartmenty a osocze (K_{pre}), 0,01 [L/h] dla przepływu krwi przez perikardium (Q_{pf}), a także 0,78 [L/h] dla parametru P, opisującego dyfuzję pomiędzy płynem osierdziowym a epikardium. Stężenia amitryptyliny przewidziane w modelu odpowiadały wartościom obserwowanym.

Wnioski: Zaproponowany model PBPK został z powodzeniem zastosowany do symulacji zmian stężenia amitryptyliny. Zgodnie z naszą wiedzą jest to pierwszy opublikowany model PBPK serca [1].

Bibliografia:

1. Tylutki Z., Polak S., "Sci. Rep." 2017, 7, s. 39494.
2. Curry S. H., Devane C. L., Wolfe M. M., "Eur. J. Clin. Pharmacol." 1985, 29, s. 429–433.
3. Heinonen J. A. et al., "Basic Clin. Pharmacol. Toxicol." 2013, 113, s. 193–200.

DAMIAN UCIEKLAK, IZABELA LASOŃ, MACIEJ T. MAŁECKI, JAN SKUPIEŃ

KATEDRA I KLINIKA CHOROŢ METABOLICZNYCH, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI;
ODDZIAŁ KLINICZNY CHOROŢ METABOLICZNYCH, SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE

Czynniki ryzyka nieadekwatnej samokontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą

Założenia: Samokontrola glikemii przy pomocy glukometru pozostaje u wielu chorych nieadekwatna.

Cel: Ocena stosowania się do zaleceń samokontroli glikemii przez pacjentów z cukrzycą typu 1 (DM1) oraz 2 (DM2) leczonych insuliną w przynajmniej 2 wstrzyknięciach.

Metodyka: Dane pochodzą z badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy diabetologów prowadzących pacjentów, którzy otrzymali nowy glukometr. Analizowano 7264 pacjentów (1701 z DM1 i 5563 z DM2), którzy odbyli u lekarza prowadzącego po trzy rutynowe wizyty w około trzymiesięcznych odstępach. Na pierwszej wizycie edukowano pacjenta, na drugiej i trzeciej oceniano stosowanie się do zaleceń samokontroli.

Wyniki: Na drugiej wizycie w pełni przestrzegało zaleceń jedynie 60% pacjentów, częściowo przestrzegało 38%, a 2% nie przestrzegało zaleceń. Na trzeciej wizycie w pełni przestrzegało zaleceń 66%, a częściowo 33%. Na obu wizytach zaleceń przestrzegało łącznie 51% pacjentów, w tym 60% z DM1, 50% z DM2 i ≥ 3 wstrzyknięciami insuliny oraz 47% z DM2 i 2 wstrzyknięciami insuliny. Poprawa samokontroli nastąpiła u 40% pacjentów, którzy na drugiej wizycie nie przestrzegali zaleceń częściowo lub całkowicie, a pogorszenie odnotowano u 10% tej grupy. Zidentyfikowano czynniki sprzyjające prawidłowemu stosowaniu się do zaleceń samokontroli: wiek 25–69 lat – iloraz szans 1,51 (1,35, 1,68) w porównaniu z wiekiem <25 lub ≥ 70 lat, DM1 – iloraz szans 1,65 (1,48, 1,85) w porównaniu z DM2. Nie zaobserwowano znamionnego związku stosowania się do zaleceń z płcią.

Wnioski: U około połowy pacjentów z DM2 leczonych insuliną i 40% z DM1 samokontrola glikemii pozostaje nieadekwatna. Czynnikiem ryzyka nieprawidłowej samokontroli jest młody lub podeszły wiek pacjenta. Edukacja terapeutyczna poprawia jakość samokontroli.

JOANNA WALIGÓRA, MARIA CHOMYSZYN-GAJEWSKA

KATEDRA I ZAKŁAD PERIODONTOLOGII I KLINICZNEJ PATOLOGII JAMY USTNEJ,
WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Metaloproteinaza-9 a choroba przyzębia u kobiet ciężarnych z cukrzycą i niechorujących na cukrzycę

Założenia: Cukrzyca jest chorobą wynikającą z hiperglikemii, mogącą upośledzać mechanizmy odpornościowe i sprzyjającą rozwojowi zakażeń bakteryjnych. Cięża predysponuje do hiperglikemii i zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy i jej powikłań, do których należą choroby przyzębia. Metaloproteinaza-9 (MMP-9) jest enzymem proteolitycznym, który uczestniczy w procesach zapalnych, powodując degradację kolagenu w tkankach przyzębia.

Cel pracy: Określenie zależności pomiędzy stanem przyzębia oraz stężeniem MMP-9 w ślinie niestymulowanej u kobiet ciężarnych z cukrzycą typu 1 (DM typu 1), cukrzycą ciążową (GDM) i w grupie kontrolnej kobiet ciężarnych niechorujących na cukrzycę.

Materiał i metody: Do badania włączono kolejne ciężarne pacjentki: 35 z GDM, 30 z DM typu 1 i 39 niechorujących na cukrzycę. Przeprowadzono ocenę stanu przyzębia według kryteriów opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Periodontologiczne. Od każdej pacjentki pobrano 1 ml śliny niestymulowanej w celu oznaczenia stężenia MMP-9.

Wyniki: Zapalenie przyzębia obserwowano u 22 (21,15%) pacjentek: 8 (22,86%) z GDM, 10 (33,34%) z DM typu 1 i 4 (10,26%) bez cukrzycy ($p=0,06$). Przeciętna wartość stężenia MMP-9 wynosiła 1,12 (0,58–2,15) $\mu\text{g/ml}$. W grupie z DM typu 1 było ono wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,001$). Pacjentki z zapaleniem przyzębia miały wyższy poziom MMP-9 niż pacjentki bez zapalenia przyzębia (2,29 [1,1–3,04] vs. 0,88 [0,50–1,84] $\mu\text{g/ml}$; $p=0,0001$). W modelu regresji logistycznej ($p<0,0001$) determinantami zapalenia przyzębia były stężenie MMP-9 (OR=2,92; 95% PU: 1,56–5,46; $p=0,0008$) oraz API (OR=1,05; 95% PU: 1,03–1,08; $p=0,0001$). W analizie ROC stwierdzono, że MMP-9 w sposób istotny (pole powierzchni pod krzywą ROC=0,77; 95% PU: 0,68–0,85; $p<0,0001$) pozwala na przewidywanie zapalenia przyzębia.

Wnioski: Pacjentki z zapaleniem przyzębia miały wyższy poziom MMP-9 niż pacjentki bez zapalenia przyzębia. Stężenie MMP-9 może być dobrym predyktorem zapalenia przyzębia.

MARCIN WALIGÓRA, GRZEGORZ KOPEĆ, KAMIL JONAS, ANNA TYRKA,
AGNIESZKA SARNECKA, TOMASZ MISZAŁSKI-JAMKA,
MAŁGORZATA URBAŃCZYK-ZAWADZKA, PIOTR PODOLEC

KLINIKA CHOROÓB SERCA I NACZYŃ, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II;
INSTYTUT KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Mechanizm oraz rola prognostyczna qR w V1 u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wstęp: Obecność zespołu qR w 12-odprowadzeniowym EKG jest związana z większym ryzykiem zgonu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP). Celem badania była ocena związku pomiędzy obecnością zespołu qR w V1 a markerami ryzyka TNP oraz analiza możliwych mechanizmów leżących u podłoża występowania tego zespołu.

Metody: Kryterium włączenia do analizy było rozpoznanie TNP oraz wykluczona strukturalna choroba serca wśród pacjentów leczonych pomiędzy lutym 2008 a styczniem 2016 roku w referencyjnym ośrodku leczenia nadciśnienia płucnego. U każdego pacjenta wykonano 12-odprowadzeniowe EKG oraz rezonans magnetyczny serca i badanie echokardiograficzne z oceną struktury (masy i objętości) oraz funkcji (frakcja wyrzutowej prawej komory, indeks ekscentryczności) lewej i prawej komory. U każdego pacjenta oceniono również standardowe markery ciężkości TNP.

Wyniki: Do badania włączono 66 pacjentów (19 mężczyzn) w wieku $50,0 \pm 15,7$ lat z idiopatycznym TNP ($n=52$) oraz TNP związanym z chorobą tkanek łącznej ($n=14$). qR w V1 był obecny u 26 (39,4%) pacjentów i był związany z gorszą wydolnością fizyczną, hemodynamiką i funkcją prawej komory. Głównymi strukturalnymi determinantami qR w V1 były: stosunek prawej komory do lewej (OR: 3,99; 95% CI: 1,47–10,8; $p=0,007$) oraz rozkurczowy indeks ekscentryczności (OR: 15,0; 95% CI: 1,29–175,5; $p=0,03$). W czasie obserwacji $30,5 \pm 19,4$ miesięcy 20 (30,3%) pacjentów zmarło, u 13 (50%) stwierdzono wyjściowo obecność qR, a u 7 (17,5%) nie stwierdzono występowania tego zespołu. Elektrokardiograficznymi determinantami przeżycia były: qR (HR: 3,06; 95% CI: 1,21–7,4; $p=0,02$) oraz czas trwania QRS (HR: 1,02; 95% CI: 1,01–1,04; $p=0,01$).

Wnioski: Obecność zespołu qR w V1 odzwierciedla poszerzenie prawej komory oraz rozkurczowe spłaszczenie przegrody międzykomorowej. Jest on markerem zaawansowanego TNP i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w tej populacji.

KAMIL WARTALSKI, GABRIELA GORCZYCA,
ALEKSANDRA KROGULEC, MAŁGORZATA DUDA

ZAKŁAD ENDOKRYNOLOGII, INSTYTUT ZOOLOGII I BADAŃ BIOMEDYCZNYCH, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Optymalizacja różnicowania domniemanych komórek macierzystych (PSCs) jajnika w komórki podobne do neuronów

Z pourodzeniowych jajników świń można metodą magnetycznego sortowania komórek (*magnetic-activated cell sorting* – MACS) wyizolować populację domniemanych komórek macierzystych (*putative stem cells* – PSCs). Mogą to być komórki zarówno multi-, jak i pluripotencjalne.

Celem badań była optymalizacja metody różnicowania PSCs w komórki nerwowe przy użyciu forskoliny, substancji pochodzenia roślinnego zwiększającej ilość cAMP, oraz czynnika wzrostu fibroblastów (*basal fibroblast growth factors* – bFGF).

Do magnetycznej izolacji komórek wykorzystano zestaw EasySep™ firmy Stemcell Technologies. Komórki hodowano przez 48 godzin w pożywce DMEM/F12 z dodatkiem suplementu B-27 (substytut surowicy) i czynnika komórek macierzystych (*stem cell factor* – SCF) w celu utrzymania ich w stanie niezróżnicowanym. Następnie przez kolejne 7 dni stymulowano PSCs forskoliną oraz forskoliną z czynnikiem wzrostu fibroblastów bFGF w różnych stężeniach. Po hodowli komórki utrwalono i za pomocą reakcji immunofluorescencyjnej lokalizowano nestynę – białko filamentów pośrednich, marker komórek nerwowych.

W czasie trwania hodowli z dodatkiem forskoliny i forskoliny z bFGF zaobserwowano powstawanie wypustek w części komórek każdej z prób. Obserwowany był również cytotoksyczny efekt wyższych stężeń forskoliny. W części komórek stymulowanych do różnicowania wykazano immunolokalizację okołojądrową i cytoplazmatyczną nestyny.

Zarówno morfologia komórek w hodowli stymulowanej czynnikami różnicującymi, jak i immunolokalizacja nestyny w komórkach świadczą o tym, że komórki PSCs z jajnika mogą się różnicować w komórki podobne do neuronów. Najlepszy rezultat różnicowania uzyskano, stosując jednocześnie forskolinę i bFGF. Stosowane wyższe stężenia forskoliny są cytotoksyczne i hamują wzrost oraz różnicowanie komórek w hodowli *in vitro*.

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki, projekt nr DEC-2016/21/N/NZ9/01205.

KATARZYNA WAWRZYCKA-ADAMCZYK^{*/**}, ALBERTO FLORIS^{*/***}, JAN SZNAJD^{*/**},
JOANNA ROBSON^{*}, ANTHEA CRAVEN^{*}, PETER MERKEL^{****},
RICHARD WATTS^{*****}, RASHID LUQMANI^{*}

^{*} NUFFIELD DEPARTMENT OF ORTHOPAEDICS, RHEUMATOLOGY AND MUSCULOSKELETAL SCIENCES, UNIVERSITY OF OXFORD, UK; ^{**} II KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ^{***} RHEUMATOLOGY UNIT, UNIVERSITY CLINIC, CAGLIARI, ITALY; ^{****} DIVISION OF RHEUMATOLOGY, UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, PHILADELPHIA, USA; ^{*****} RHEUMATOLOGY DEPARTMENT IPSWICH HOSPITAL AND UNIVERSITY OF EAST ANGLIA, IPSWICH, UK

Użycie skali Birmingham Vasculitis Activity Score jako narzędzia przesiewowego u chorych z podejrzeniem układowego zapalenia naczyń

Skala Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) jest używana w celu oceny aktywności układowych zapaleń naczyń. Celem pracy było zbadanie potencjalnego zastosowania BVAS w badaniu przesiewowym u pacjentów z podejrzeniem zapalenia naczyń.

Analizowano dane z rejestru ACR/EULAR Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study (DCVAS), przyjmując diagnozę lekarza za złoty standard. Dla każdego z zapaleń naczyń zdefiniowano kryteria doboru grup kontrolnych. Wynik BVAS oraz częstotliwość występowania poszczególnych jej punktów oceniano w grupach: AAV (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA)), eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)), guzkowe zapalenie tętnic (PAN), olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA), zapalenie tętnic Takayasu (TAK) oraz w dobranych dla nich grupach kontrolnych.

Przeanalizowano 1122 pacjentów z zapaleniem naczyń i 487 z grup kontrolnych. Wynik BVAS był istotnie wyższy u chorych z każdym typem zapaleń naczyń vs. grupy kontrolne. Różnice w częstości występowania obserwowano w przypadku objawów: wydzielina z nosa, zajęcie zatok, nacieki w płucach, guzki płucne, białkomocz oraz krwinkomocz dla GPA; nacieki w płucu, świst, czuciowa neuropatia obwodowa, wieloogniskowa mononeuropatia, zapalenie osierdzia, stenokardia, kardiomiopatia lub niewydolność serca dla EGPA; gorączka, wydzielina z nosa, nacieki w płucu, białkomocz, krwinkomocz i zaburzenia funkcji nerek dla MPA. Elementy te wykorzystano do opracowania drzew klasyfikacyjnych z następującymi wynikami czułości-specyficzności: GPA 82%-81%, EGPA 83%-94%, MPA 71%-83%. Dla PAN,

GCA i TAK nie stwierdzono istotnej różnicy w ocenie BVAS w porównaniu z komparatorami.

BVAS składa się z kilku elementów wysoce specyficznych dla GPA, EGPA i MPA, z których opracowano drzewa klasyfikacyjne, mogące ułatwić kliniczny skrining pacjentów z podejrzeniem AAV.

MAGDALENA WĄSIK, KATARZYNA NAZIMEK, KRZYSZTOF BRYNIARSKI

KATEDRA IMMUNOLOGII, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Opracowanie oryginalnego modelu nadwrażliwości typu późnego na antygen kazeiny

Założenia: Patomechanizm alergii na kazeinę wciąż pozostaje nieznany, mimo że alergeny mleka są jednymi z najczęstszych przyczyn alergii pokarmowych wśród dzieci. Reakcja na antygen kazeiny może mieć charakter natychmiastowy, mediowany przez przeciwciała IgE, jak i opóźniony, niezależny od IgE. W drugim przypadku podejrzewa się występowanie reakcji nadwrażliwości typu późnego, mediowanej przez limfocyty T. Co więcej, niedawne badania nad innym antygenem pokarmowym, owalbuminą, wykazały, że komórkową odpowiedź alergiczną można próbować zahamować z wykorzystaniem egzosomów transportujących miRNA-150 [“Int. Arch. Allergy Immunol.” 2016, 171, s. 1–26].

Cel: Aby zbadać powyższe założenia, konieczne jest opracowanie powtarzalnego mysiego modelu nadwrażliwości typu późnego na antygen kazeiny, którego standaryzacja była celem niniejszej pracy.

Materiały i metody: Rozpuszczalny antygen kazeiny otrzymano przez hydrolizę zasadową. Hydrolizat dializowano do obojętnej soli fizjologicznej. Immunogenność podanego śródskórnym antygenem potwierdzono przez porównanie obrzęku małżowiny usznej u myszy aktywnie uczulonych względem kontroli negatywnej. Fenotyp komórek efektorowych oceniono z wykorzystaniem metody selekcji pozytywnej i negatywnej.

Wyniki: Otrzymana frakcja rozpuszczalna antygenem jest immunogenna i powoduje znaczny obrzęk małżowiny usznej u uczulonych myszy, co stanowi o skuteczności modelu nadwrażliwości typu późnego na antygen kazeiny. Potwierdza to przypuszczenie, że kazeina wywołuje mediowaną przez limfocyty T odpowiedź zapalną, która może być zaangażowana w patomechanizm niezależny od przeciwciał IgE alergii na mleko krowie.

Wnioski: Obecnie standaryzowany model doświadczalny może być z powodzeniem wykorzystywany w wielokierunkowych badaniach nad nadwrażliwością typu późnego na antygen kazeiny. Umożliwia on również opisanie fenotypu komórek zarówno efektorowych, jak i regulatorowych, a w przyszłości może pomóc w opracowaniu strategii hamowania nadwrażliwości na mleko krowie.

JERZY WIATER*, ZDZISŁAW SMORAĞ**, RYSZARD SŁOMSKI*** /****, MAREK ROMEK*

*ZAKŁAD BIOLOGII I OBRAZOWANIA KOMÓRKI, INSTYTUT ZOOLOGII I BADAŃ BIOMEDYCZNYCH, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI; ** DZIAŁ BIOTECHNOLOGII ROZRODU ZWIERZĄT, INSTYTUT ZOOTECHNIKI, PIB, BALICE; *** INSTYTUT GENETYKI CZŁOWIEKA, POLSKA AKADEMIA NAUK, POZNAŃ;

**** KATEDRA BIOCHEMII I BIOTECHNOLOGII, UNIwersYTET PRZYRODNICZY W POZNANIU

Transgeniczne świnię jako potencjalni dawcy skóry do ksenotransplantacji – porównanie efektywności metod transgenezy w badaniach *in vitro*

Dzięki metodom inżynierii genetycznej możliwe jest stworzenie świni domowej charakteryzującej się obniżoną ekspresją epitopu Gal α (1,3)Gal. Struktura ta stanowi główną barierę immunologiczną między świnią a człowiekiem. Jest obecna na powierzchni większości komórek świni. Za jej syntezę odpowiedzialna jest α 1,3-galaktozylotransferaza kodowana przez gen GGTA1. Obecnie istnieje kilka strategii obniżenia ilości epitopu Gal α (1,3)Gal na powierzchni komórek świni.

Celem niniejszej pracy było porównanie efektywności metod transgenezy świni pod kątem obniżenia ekspresji epitopu Gal α (1,3)Gal w komórkach skóry.

Materiał do badań stanowiły fibroblasty i keratynocyty świń transgenicznych i nietransgenicznych (kontrola) hodowane *in vitro*. Komórki izolowano metodą enzymatyczną. Do analiz wykorzystano warianty transgeniczne świń: z wprowadzonymi za pomocą mikroiniekcji genami (i) ludzkiej α -galaktozydazy (G), (ii) ludzkiej α 1,2-fukozylotransferazy (F), (iii) podwójnie transgeniczne F $\times$ G oraz z nokautem genu GGTA1 wykonanym za pomocą nukleazy z motywem palca cynkowego (ZFN). Obecność epitopu Gal α (1,3)Gal na powierzchni komórek potwierdzono za pomocą lektyny GS-IB4 znakowanej fluorochromem Alexa Fluor 647. Całkowitą fluorescencję oznaczano przy pomocy mikroskopu konfokalnego.

Najniższą ekspresję Gal α (1,3)Gal względem kontroli obserwowano w komórkach skóry świń podwójnie transgenicznych (F $\times$ G), w komórkach wariantu F i G sygnał fluorescencyjny pochodzący od lektyny utrzymywał się na zbliżonym, obniżonym poziomie. Z kolei w komórkach wariantu ZFN zaobserwowano wyższy poziom sygnału niż w komórkach wariantów F i G oraz F $\times$ G.

Każda z wykorzystanych metod transgenezy świni obniża ekspresję Gal α (1,3)Gal na powierzchni komórek skóry. Najlepszym sposobem obniżenia ilości wspomnianego epitopu na powierzchni komórek skóry wydaje się metoda transgenezy oparta na wprowadzeniu dwóch genów kodujących ludzkie enzymy α -galaktozydazę i α 1,2-fukozylotransferazę.

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, projekt nr INNOMED/I/17/NCBR/2014.

MAŁGORZATA WILUSZ*, DOMINIK CIENIAWSKI**, JOLANTA BUGAJSKA*,
JOANNA BERSKA*, KRYSZYNA SZTEFKO*

*ZAKŁAD BIOCHEMII KLINICZNEJ, INSTYTUT PEDIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
UNIwersytet Jagielloński; **KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Profil wolnych kwasów tłuszczowych u pacjentów po przeszczepie nerki w zależności od rodzaju stosowanego leku immunosupresyjnego

Wprowadzenie: Wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) jest obserwowany między innymi u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem oraz zaburzeniami lipidowymi. Wymienione zaburzenia często występują u osób po przeszczepie nerki, a jednym z czynników biorących udział w ich patomechanizmie są leki immunosupresyjne. Profil lipidowy pacjentów leczonych cyklosporyną (CsA) wykazuje więcej nieprawidłowości niż w przypadku osób otrzymujących tacrolimus (Tac). Brak natomiast badań dotyczących wpływu leków immunosupresyjnych na poziom FFA u pacjentów po przeszczepie nerki.

Cel: Określenie profilu FFA u pacjentów po przeszczepie nerki w zależności od rodzaju leku immunosupresyjnego.

Metodologia: Badaniem objęto 65 pacjentów po przeszczepie nerki leczonych CsA (grupa I; N=24; wiek: 54 ± 12 lat) lub Tac (grupa II; N= 41; wiek: 51 ± 13 lat). W grupie I zaburzenia lipidowe, cukrzyca lub nadciśnienie występowały u: 42%, 33%, 38% osób; w grupie II odpowiednio u: 44%, 20% i 34% pacjentów. Kwasy tłuszczowe oznaczono metodą chromatografii gazowej. Analizę danych przeprowadzono, wykorzystując pakiet Statistica.

Wyniki: Profil FFA u chorych po przeszczepie nerki różnił się w zależności od rodzaju leku immunosupresyjnego. Pacjentów leczonych CsA charakteryzowało statystycznie wyższe średnie stężenie kwasów: C16 ($p<0,01$), C18 ($p<0,004$), C18:1 ($p<0,04$), C18:3 ($p<0,03$), C20:4 ($p<0,002$) w porównaniu do osób leczonych Tac. Podobnie suma kwasów: nasyconych ($p<0,004$), jednonienasyconych ($p<0,04$), wielonienasyconych n-3 ($p<0,004$), wielonienasyconych n-6 ($p<0,006$) oraz wszystkich kwasów tłuszczowych ($p<0,03$) była statystycznie wyższa u pacjentów leczonych CsA. Wpływ leków immunosupresyjnych na poziom kwasów tłuszczowych był podobny, niezależnie od współistniejącej u pacjenta cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy zaburzeń lipidowych.

Wnioski: Wpływ terapii immunosupresyjnej na metabolizm kwasów tłuszczowych u pacjentów po przeszczepie nerki zależy od stosowanego leku.

ANNA WŁUDARCZYK, WOJCIECH SZCZEKLIK, KATARZYNA WAWRZYCKA-ADAMCZYK

II KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Wykorzystanie rezonansu magnetycznego do oceny zmian w centralnym systemie nerwowym u pacjentów z ANCA-dodatnimi zapaleniami naczyń

Cel: Badanie jest pilotażową częścią projektu, którego celem jest ocena zmian w centralnym systemie nerwowym u pacjentów z AAV z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego.

Metodyka: Jest to badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. Pacjentów rekrutowano w Klinice Alergii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz w przyklinicznej Poradni Immunologicznej. W ramach badania wykonywano rezonans magnetyczny głowy oraz zbierano dane dotyczące przebiegu i leczenia choroby.

Wyniki: Do badania włączono 10 pacjentów (4 kobiety i 6 mężczyzn) z ANCA-dodatnimi zapaleniami naczyń (7 pacjentów z przeciwciałami anti-PR3 i 3 pacjentów z anti-MPO) oraz 5 zdrowych ochotników (2 kobiety i 3 mężczyzn). Średnia wieku pacjentów wynosiła 43,3 (17,8), a członków grupy kontrolnej 42,8 (14,5). Tylko jeden pacjent podawał objawy, które mogłyby świadczyć o zajęciu centralnego systemu nerwowego, natomiast u 4 pacjentów doszło do zajęcia obwodowego układu nerwowego. W wynikach badania rezonansu magnetycznego głowy w 3 (30%) przypadkach opisano niespecyficzne, najprawdopodobniej naczyniopochodne zmiany istoty białej mózgu, a w jednym przypadku wysunięto podejrzenie zmiany w przysadce mózgowej. W grupie kontrolnej podobne zmiany naczyniopochodne opisano w jednym przypadku (20%). Różnice pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną nie były istotne statystycznie ($p=0,85$).

Wnioski: U pacjentów z ANCA-dodatnimi zapaleniami naczyń można w rezonansie magnetycznym uwidocznć niespecyficzne zmiany w istocie białej mózgu, ale częstość występowania tego zjawiska być może jest taka sama, jak w populacji ogólnej. Konieczne są dalsze badania tego zagadnienia.

DAGMARA WÓJCIK*, SŁAWOMIR KWIECIEŃ*, ZBIGNIEW ŚLIWOWSKI*,
MARCIN MAGIEROWSKI*, GRZEGORZ GINTER*, AGNIESZKA MAZUR-BIAŁY**,
JAN BILSKI*, TOMASZ BRZozowski*

* KATEDRA FIZJOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI;

** ZAKŁAD ERGONOMII I FIZJOLOGII WysiŁku FIZYCZNEGO, INSTYTUT FIZJOTERAPII,
WYDZIAŁ NAUK O Zdrowiu, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI

Wpływ dobrowolnego i wymuszonego wysiłku fizycznego na rodnikogenezę i gojenie się uszkodzeń w przebiegu doświadczalnego zapalenia jelita grubego u zwierząt otyłych

Założenia: Wiele szczegółów mechanizmu rozwoju wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) wciąż pozostaje nieznanych. Przemiany wolnych rodników tlenowych i ich wysoka reaktywność odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu chorób. Rola umiarkowanego wysiłku fizycznego jako elementu wspierającego farmakoterapię WZJG jest słabo zbadana, a wpływ diety o wysokiej zawartości tłuszczu na przebieg zapalenia jest nieznany.

Cel pracy: Określenie roli umiarkowanego wysiłku fizycznego i diety wysokotłuszczowej w przebiegu eksperymentalnego zapalenia jelita grubego oraz określenie zmian w śluzówkowym przepływie krwi i poziomie czynników zaangażowanych w rodnikogenezę w uszkodzonej błonie śluzowej jelita grubego.

Metodyka: Badania wykonano na myszach szczepu C57BL/6J. Opracowano model eksperymentalny *in vivo*, naśladujący choroby zapalne jelita grubego dzięki doodbytniczej aplikacji kwasu trójnitrobenzosulfonowego (TNBS). Zwierzęta podzielono na dwie grupy: otrzymujące dietę wysokotłuszczową oraz normalną. Następnie poddano je umiarkowanemu wymuszonemu wysiłkowi fizycznemu na bieżni ruchomej lub dobrowolnemu wysiłkowi fizycznemu na kole biegowym przez 6 tygodni. Po tym okresie wywołano uszkodzenia śluzówki jelita.

Wyniki: Zaobserwowano zwiększenie się jelitowego przepływu krwi i gojenia uszkodzeń błony śluzowej jelita u zwierząt poddanych wysiłkowi fizycznemu oraz zmniejszenie się tych parametrów u zwierząt niećwiczących i poddanych diecie wysokotłuszczowej. Wynikom tym towarzyszyły zmiany w profilu poziomu MDA+4HNE oraz GSH.

Wnioski: Otyłość wywołana dietą wysokotłuszczową opóźnia gojenie się zapalenia jelita grubego. Umiarkowana aktywność fizyczna wykazuje korzystny

wpływ na zmianę profilu wskaźników zaangażowanych w rodniogenezę. Wyniki te są ważnym argumentem na rzecz podkreślenia roli umiarkowanego wysiłku fizycznego oraz odpowiedniej diety w szeroko rozumianej profilaktyce chorób przewodu pokarmowego i mogą mieć zastosowanie w uzupełnianiu terapii farmakologicznej chorób jelita grubego.

MAGDALENA WYSZKOWSKA-KOLATKO*, PAULINA KOCZURKIEWICZ*,
JUSTYNA POPIÓŁ***, EWA SKRZYPCZAK-PIETRASZEK**, ELŻBIETA PĘKALA*

* ZAKŁAD BIOLOGII FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersytet Jagielloński; ** KATEDRA BOTANIKI FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński; *** ZAKŁAD CHEMII BIOORGANICZNEJ, WYDZIAŁ
FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Ocena aktywności biologicznej wyciągów wodnych z wąkroty azjatyckiej – badania *in vitro*

Założenia: Oszacowanie aktywności biologicznej wyciągów wodnych z wąkroty azjatyckiej, otrzymanych z rośliny pochodzącej z hodowli szklarniowej oraz z kultury *in vitro*, a także ich głównych składników aktywnych: azjatykozydu i madekasozydu, jako substancji referencyjnych. Oba wyciągi różniły się zawartością azjatykozydu i madekasozydu (0,37 µg/ml azjatykozydu i 0,823 µg/ml madekasozydu roślina szklarniowa vs. 0,029 µg/ml azjatykozydu i 0,016 µg/ml madekasozydu roślina *in vitro*).

Cel pracy: Oszacowanie aktywności biologicznej wyciągów wodnych z wąkroty azjatyckiej oraz ich głównych składników aktywnych pod kątem ich zastosowania jako substancji biologicznie czynnych w kosmetologii.

Metodyka: Oceny cytotoksyczności w stosunku do komórek skóry linii fibroblastów (BJ-5ta) i komórek linii nowotworowych czerniaka (A375, WM793) dokonano z wykorzystaniem testu MTT i testu z czerwienią obojętną. Aktywność antyoksydacyjną oszacowano za pomocą testu DPPH. Oceny działania promieniochronnego dokonano, badając zdolność do absorpcji promieniowania UV przez badane substancje.

Wyniki: Wyniki testów cytotoksyczności wykazały, że badane wyciągi nie działają cytotoksycznie w stosunku do komórek fibroblastów. Testowane wyciągi wykazały nieznaczny efekt cytotoksyczny w stosunku do linii komórek nowotworowych. Wyciągi z wąkroty azjatyckiej posiadają aktywność antyoksydacyjną w teście DPPH. Wyciąg z rośliny szklarniowej charakteryzuje się wyższym potencjałem antyoksydacyjnym. Wyższą aktywnością promieniochronną wykazał się wyciąg z rośliny szklarniowej.

Wnioski: Otrzymane wyniki wskazują, że testowane substancje są bezpieczne dla prawidłowych komórek skóry oraz wykazują efekty cytotoksyczne w stosunku do komórek czerniaka. Dodatkowo wyciąg z rośliny szklarniowej jest silnym antyoksydantem i pochłania promieniowanie słoneczne w zakresie UVA, co świadczy o tym, że może być wykorzystywany jako substancja biologicznie czynna w preparatach kosmetycznych.

KAROLINA ZAJDA, EWA ŁUCJA GREGORASZCZUKZAKŁAD FIZJOLOGII I TOKSYKOLOGII ROZRODU,
WYDZIAŁ BIOLOGII I NAUK O ZIEMI, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

Różnice w aktywacji szlaku receptora węglowodorów aromatycznych (AhR, AhRR, ARNT) oraz enzymów detoksykacyjnych (CYP1A1, COMT) w prawidłowych i nowotworowych komórkach warstwy ziarnistej jajnika

Jedną z przyczyn niepłodności o niezidentyfikowanym podłożu, jak również nowotworów jajnika może być ekspozycja na węglowodory aromatyczne (WWA). Nasze wstępne badania wykazały wyższą ekspresję receptora węglowodorów aromatycznych (AhR), translokatora jądrowego receptora (ARNT), represora (AhRR) oraz enzymów detoksykacji (CYP1A1 i COMT) w komórkach nowotworowych w porównaniu do komórek prawidłowych.

Celem kolejnych badań było określenie wpływu dwóch różnych mieszanin WWA: M1 – mieszaniny nisko- i wysokocząsteczkowej oraz M2 – mieszaniny zawierającej tylko niskocząsteczkowe WWA na ekspresję AhR, AhRR, ARNT, CYP1A1 i COMT na poziomie genu i białka (metoda qPCR, Western blot).

W komórkach prawidłowych M1 stymulowała ekspresję AhR oraz ARNT, natomiast obniżała AhRR. Mieszanina M2 hamowała ekspresję AhR i AhRR oraz pozostawała bez wpływu na ARNT. Wykazano zależną od składu mieszaniny różnicę w ekspresji CYP1A1 i COMT, aktywację CYP1A1 i COMT pod wpływem M1 oraz brak wpływu na CYP1A1 i aktywację COMT po ekspozycji na M2.

W komórkach nowotworowych M1 hamowała AhR oraz stymulowała AhRR i ARNT, podczas gdy M2 stymulowała AhR i ARNT oraz hamowała AhRR. Obie mieszaniny hamowały ekspresję CYP1A1 i pozostawały bez wpływu na COMT.

Biorąc pod uwagę różnicę w aktywacji AhR, AhRR i ARNT, sugerujemy istnienie dwóch różnych mechanizmów działania mieszanin na aktywację detoksykacji – drogi receptorowej w komórkach prawidłowych oraz pozareceptorowej, poprzez aktywację NFkB, w komórkach nowotworowych. Bezpośrednia interakcja AhR z NFkB prowadzi do obniżenia zależnej od AhR indukcji CYP1A1 (Dietrich i Kaina, 2010). Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tej hipotezy.

Badania finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki – projekt OPUS 9 nr 2015/17/B/NZ7/02954.

MICHAŁ ZAŁUSKI*, JAKUB SCHABIKOWSKI*, AGNIESZKA OLEJARZ*, TADEUSZ KARCZ*,
AGATA DOROŻ-PŁONKA*, CHRISTA MÜLLER**, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ*

* KATEDRA TECHNOLOGII I BIOTECHNOLOGII ŚRODKÓW LECZNICZYCH, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński; ** PHARMAZEUTISCHE CHEMIE I,
PHARMAZEUTISCHES INSTITUT, RHEINISCHE FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN

Wpływ wielkości anelowanego pierścienia heterocyklicznego pochodnych ksantyn o potencjalnym zastosowaniu w chorobach neurodegeneracyjnych na aktywność hamującą monoaminooksydazę B

Współczesna strategia poszukiwania nowych związków w terapii chorób neurodegeneracyjnych ma na celu uzyskanie struktury o odmiennym od obecnie stosowanych leków mechanizmie działania, która wykazywałaby wyższą skuteczność terapeutyczną przy słabiej wyrażonych działaniach niepożądanych. Jedną z bardziej interesujących strategii poszukiwania nowych leków w chorobie Parkinsona jest połączenie aktywności hamującej receptory A_{2A} adenozynowe, co wzmaga wrażliwość receptorów dopaminowych na dopaminę z inhibicją monoaminooksydazy B (MAO-B) zaangażowanej w metabolizm dopaminy.

Prowadzone badania w grupie pochodnych anelowanych ksantyn pozwoliły otrzymać związki, których profil farmakologiczny w testach *in vitro* charakteryzował się antagonizmem wobec receptorów A_{2A} adenozynowych i hamowaniem MAO-B. Przeprowadzone badania w grupie anelowanych ksantyn jako ligandów receptorów adenozynowych wskazały, że wprowadzenie podstawnika benzyłowego w pozycji N-9 układu pirymido[2,1-f]purynodionu korzystnie wpływa na aktywność wobec wybranych celów biologicznych. Z tego powodu zaprojektowano nową grupę pochodnych, różniących się wielkością dobudowanego pierścienia heterocyklicznego (pięcio-, sześćcio-, siedmioczłonowego) do wiązania f układu ksantyny w celu znalezienia optymalnej modyfikacji struktury względem aktywności hamującej MAO-B. Zaprojektowane pochodne anelowanych ksantyn otrzymano przez dobudowanie pierścienia heterocyklicznego do komercyjnie dostępnej teofiliny poprzez N-alkilację, a następnie cyklizację z odpowiednią pochodną benzyloaminową. Otrzymane wyniki potwierdziły aktywność hamującą MAO-B zsyntetyzowanych związków. Analiza zależności struktura-aktywność wykazała, że sześcioczłonowy pierścień heterocykliczny wydaje się najbardziej korzystny dla aktywności wobec MAO-B. Najaktywniejsze struktury

zostały również przebadane w testach powinowactwa do receptorów adenozynowych.

Dalsze badania prowadzone są w kierunku otrzymania struktur o wyższej aktywności względem MAO-B oraz receptorów A_{2A} adenozynowych.

Badania przeprowadzono w ramach projektu NCN-DEC-2012/04/M/N24/00 219.

MARTA ZĄBCZYŃSKA*, PAWEŁ LINK-ŁENCZOWSKI**, MAGDALENA RYDLEWSKA*,
RENATA TUREK-JABROCKA***, MAŁGORZATA TROFIMIUK-MÜLDNER***,
ALICJA HUBALEWSKA-DYDEJCZYK***, ANNA LITYŃSKA*, EWA POCHĘĆ*

* ZAKŁAD BIOCHEMII GLIKOKONIUGATÓW, INSTYTUT ZOOLOGII I BADAŃ BIOMEDYCZNYCH, UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI; ** ZAKŁAD FIZJOLOGII MEDYCZNEJ, INSTYTUT FIZJOTERAPII, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI; *** KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, SZPITAL UNIwersYTECKI W KRAKOWIE

Zmiany fukozytacji białek surowicy w autoimmunizacyjnym zapaleniu tarczycy typu Hashimoto

Większość białek surowicy związanych z aktywnością układu odpornościowego jest glikozylowana. Glikany w istotny sposób modyfikują funkcje białek, a zmiana ich składu i zawartości skutkuje dysfunkcją białka lub nabyciem odmiennych właściwości, co może sprzyjać rozwojowi różnych chorób, w tym autoimmunizacyjnych.

Celem przeprowadzonych badań była ocena zmian fukozytacji N-glikanów białek surowicy w przebiegu autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, zwanego chorobą Hashimoto (HT).

Materiał do analiz stanowiły N-glikany białek ludzkiej surowicy oczyszczonej z immunoglobuliny G (IgG). Wyznakowane fluorescencyjnie N-glikany poddano szczegółowej analizie strukturalnej z użyciem α 1-2,4,6-fukozydazy, enzymu hydrolizującego wiązania glikozydowe łączące fukozę do oligosacharydu. Próbkę oczyszczonych i wyznakowanych fluorescencyjnie N-glikanów pochodzących od osób z chorobą Hashimoto oraz zdrowych dawców przeanalizowano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Wyniki uzyskane na podstawie analizy pól powierzchni zintegrowanych chromatogramów dla próbek trawionych egzoglikozydazami zostały porównane do analizy chromatograficznej próbek nietrawionych. Na tej podstawie wytypowano kilkanaście pików chromatogramu, odpowiadających fukozylowanym N-glikanom, których ilość ulega zmianie u chorych z HT. Analiza chromatogramów próbek pacjentów z HT oraz zdrowych dawców wykazała zmniejszoną liczbę pików odpowiadających strukturom zawierającym fukozę w surowicy chorych z HT. Jednocześnie dla czterech pików stwierdzono zwiększoną ilość fukozylowanych struktur w HT w porównaniu do próbek kontrolnych. Na podstawie wcześniejszych wyników badań dotyczących glikozytacji białek w innych schorzeniach autoimmunizacyjnych oraz opisanych wyników analiz można wnioskować, że zmiana fukozytacji

białek surowicy może mieć istotne znaczenie w przebiegu chorób o podłożu zapalnym.

Badania zostały wykonane ze środków DS na zadania służące rozwojowi młodych naukowców oraz studentów studiów doktoranckich (nr projektu K/DSC/003987).

KATARZYNA ZBIERSKA-RUBINKIEWICZ, IWONA CHRZAN, OKSANA TRĘBACZ,
MAGDALENA MARIA FRĄCZEK-JUCHA, MARCIN MISZTAŁ, JADWIGA NESSLER,
ANDRZEJ GACKOWSKI

KLINIKA CHOROBY WIEŃCOWEJ I NIEWYDOLNOŚCI SERCA, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

NGAL, KIM-1 i IL-18 jako wczesne markery wykrywania nefropatii pokontrastowej u pacjentów po przezskórnej interwencji wieńcowej

Założenia: Kreatynina jest późnym markerem nieodwracalnego uszkodzenia nerek, przez co jej użyteczność we wczesnym wykrywaniu nefropatii pokontrastowej (*contrast-induced nephropathy* – CIN) jest ograniczona.

Cel pracy: Analiza NGAL, KIM-1 i IL-18 jako potencjalnych wczesnych markerów CIN u pacjentów po przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention* – PCI).

Metodyka: Do prospektywnego badania włączono 205 pacjentów (średni wiek 68,89 ±10,28 lat; 70% mężczyzn) poddawanych PCI z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Poziom NGAL, KIM-1 i IL-18 w osoczu oznaczano przy przyjęciu oraz po 24 i 48 godzinach od zabiegu.

Wyniki: CIN, definiowana jako bezwzględny wzrost poziomu kreatyniny o ponad 0,5 mg/dl (44 μmol/l) lub względny przyrost o ponad 25% w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 72 godzin od podania kontrastu radiologicznego, wystąpiła u 43 (21%) pacjentów. W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju CIN okazały się cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, niska frakcja wyrzutowa, jak również NGAL po 24 godz. >56 ng/ml (OR=3,23; 95% CI 1,34–8,26; p=0,0089) i NGAL po 48 godz. >66 ng/ml (OR=3,94; 95% CI 1,62–10,00; p=0,0024).

Wnioski: Wśród badanych markerów uszkodzenia nerek jedynie NGAL ma potencjał wykrywania CIN na jej wczesnym etapie – przed wzrostem poziomu kreatyniny. Zastosowanie go w praktyce klinicznej umożliwiłoby wdrożenie profilaktyki rozwoju CIN i prawdopodobnie zmniejszenie częstości występowania tego powikłania.

MAŁGORZATA ZEMBALA-SZCZERBA, ANDRZEJ JAWOROWSKI,
HUBERT HURAS, DOROTA BABCZYK

KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA, KLINIKA POŁOŻNICTWA I PERINATOLOGII,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Rola adiponektyny w subklinicznym stanie zapalnym u otyłych pacjentek ciężarnych

Założenia: Otyłość jest ważnym problemem klinicznym, który dotyczy coraz większej liczby osób, w tym również kobiet ciężarnych. Konsekwencje otyłości są doniosłe zarówno dla matki, jak i płodu, wpływając na każdy aspekt opieki perinatalnej. Co więcej, tkanka tłuszczowa pełni rolę wydzielniczą, będąc źródłem mediatorów stanu zapalnego, w tym adiponektyny, wykazującej działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i zwiększające insulino-wrażliwość tkanek.

Cel pracy: W przedstawionym badaniu poddano analizie poziom adiponektyny u otyłych pacjentek ciężarnych w ciąży donoszonej, w okresie okołoporodowym.

Metodyka: Badaniem objęto 64 pacjentki, w tym 40 pacjentek, u których stwierdzono poziom masy ciała określony wskaźnikiem Body Mass Indeks (BMI) poniżej 30 oraz 24 pacjentki z BMI większym lub równym 24, przyjęte do Oddziału Klinicznego Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w I okresie porodu. Pobrano próbki krwi, w których oznaczono poziom cytokin. Do analizy włączono wyniki noworodków w postaci punktacji w skali APGAR oraz masy urodzeniowej. Zebrane wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Poziom istotności $p=0,05$.

Wyniki: Wykazano poziom adiponektyny u otyłych pacjentek na poziomie średnim 6211 ng/ml (95% CI 5262–7160 ng/ml), co okazało się wartością istotnie statystycznie niższą niż u pacjentek z normalnym BMI – odpowiednio 7782 ng/ml (95% CI 6905–8657 ng/ml), $p=0,0216$. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności z punktacją w skali APGAR ani różnicy w masie urodzeniowej.

Wnioski: Wyniki pozostają zgodne z wcześniejszymi doniesieniami. Dokładna rola mediatorów stanu zapalnego w ciąży nie jest dobrze poznana. Obniżenie poziomu adiponektyny u pacjentek otyłych może się wiązać z zaburzeniem hemostazy i wystąpieniem subklinicznego stanu zapalnego.

DOROTA ZIELIŃSKA

KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Wpływ anozognozji na motywację do rehabilitacji u osób po udarze mózgu

Założenia: Udar mózgu może prowadzić do wystąpienia różnorodnych deficytów. Jednym z nich jest anozognozja, którą definiuje się jako brak świadomości objawów choroby. Najczęściej utrzymuje się ona przez okres nie dłuższy niż trzy miesiące, jednak mimo krótkiego czasu trwania według niektórych badaczy może mieć istotny wpływ na powrót pacjenta do zdrowia.

Cel pracy: Określenie wpływu anozognozji na motywację do rehabilitacji u osób po udarze mózgu.

Metodyka: Przegląd dostępnej literatury dotyczącej wpływu anozognozji na rehabilitację u osób po udarze mózgu.

Wyniki: Według wyników niektórych badań anozognozja może mieć negatywny wpływ na wyniki rehabilitacji u pacjentów po udarze mózgu, przyczyniać się do dłuższego pobytu w szpitalu oraz zmniejszać szanse na samodzielne funkcjonowanie po powrocie do domu. Inni badacze nie zgadzają się z tą hipotezą i wskazują na brak istotnego wpływu anozognozji na wyniki rehabilitacji.

Wnioski: Dane dotyczące wpływu anozognozji na motywację do rehabilitacji u osób po udarze mózgu nie dają jak dotąd jednoznacznych odpowiedzi.

PAULINA ZIELIŃSKA

ZAKŁAD PSYCHOLOGII LEKARSKIEJ, KATEDRA PSYCHIATRII, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Główne bariery komunikacyjne w procesie przekazywania niepomysłnych wiadomości pacjentom onkologicznym

Wstęp: Sytuacja przekazywania niepomysłnych informacji jest wyjątkowo trudna i obciążająca emocjonalnie zarówno dla lekarza, jak i pacjenta.

Cel: Zbadanie kompetencji (stanu wiedzy, umiejętności i doświadczenia) oraz głównych barier komunikacyjnych w zakresie przekazywania niepomysłnych informacji wśród lekarzy pacjentów onkologicznych. Identyfikacja głównych problemów i przeszkód związanych z komunikacją w tej sytuacji.

Materiały i metody: Ankieta własna. Badanie przeprowadzono na grupie 57 lekarzy.

Wyniki: Większość badanych prowadzi trudne rozmowy, opierając się na własnej intuicji (89%), naśladując starszych lekarzy (56%) oraz wykorzystując umiejętności nabyte podczas szkoleń (54%). Niewielka grupa ankietowanych (14%) opiera się na technikach komunikacyjnych polecanych do przekazywania niepomysłnych wiadomości (np. SPIKES). Ponad połowa badanych (60%) nie zna takich technik, choć tylko 23% ankietowanych lekarzy nie uczestniczyło w szkoleniach z zakresu komunikacji z pacjentem. W sytuacji przekazywania niepomysłnych wiadomości za najtrudniejsze uznano: poczucie odbierania choremu nadziei (61%), lęk przed okazywanymi emocjami (52%) oraz poczucie własnej bezradności (46%). Dla 60% ankietowanych lekarzy największą trudnością jest radzenie sobie z emocjami okazywanymi przez pacjenta. Spośród czynników organizacji pracy badani wskazywali odpowiednio: brak czasu (61%), brak odpowiedniego pomieszczenia (55%) oraz brak ciągłości kontaktu z chorym od rozpoczęcia diagnostyki do rozpoznania (54%). W kwestii zakresu informacji udzielanych choremu 70% badanych uznało, że w uzasadnionych przypadkach można nie informować chorego o niekorzystnym rozpoznaniu i rokowaniu. 92% lekarzy przyznało, że zdarza im się przekazywać niepomysłne informacje wyłącznie rodzinie chorego.

Wnioski: Przeprowadzone badanie wskazuje na potrzebę edukacji lekarzy w zakresie technik przekazywania niepomysłnych informacji, a szczególnie w nabyciu kompetencji komunikacyjnych w obszarze radzenia sobie z emocjami.

SANDRA ZUZIĄK-LUBARSKA

ZAKŁAD GOSPODARKI LEKAMI, INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersytet Jagielloński

Analiza metod racjonalizacji szpitalnej gospodarki lekami

Założenie: Wydatki na leki stanowią drugą, po kosztach osobowych, pozycję w budżetach szpitali. Dlatego też w dzisiejszych uwarunkowaniach systemowych niezbędne jest umiejętne gospodarowanie lekami. Nieracjonalne stosowanie leków nie tylko powoduje marnotrawienie pieniędzy, ale również niesie z sobą wysokie ryzyko powstania wielu działań niepożądanych, stanowiących poważne zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjentów.

Cel pracy: Ocena korzyści ekonomicznych płynących z zastosowania metod racjonalizacji gospodarki lekami, ze szczególnym uwzględnieniem utworzenia pracowni leków cytostatycznych w szpitalu onkologicznym.

Metody: W celu określenia roli, jaką odgrywa apteka szpitalna w optymalizacji kosztów produktów leczniczych, dokonano przeglądu literatury. Analizy zużycia oraz strat poszczególnych substancji czynnych przygotowywanych przez pracowników leków cytostatycznych dokonano na podstawie danych statystycznych dostarczonych przez aptekę szpitalną. W celu opracowania danych posłużono się metodami statystyki opisowej oraz wykorzystano program Excel.

Wyniki: Szacunkowe koszty zużycia leków cytostatycznych przygotowywanych na oddziale i wykorzystanych do leczenia białaczki były o 10 310,89 zł większe niż w przypadku przygotowywania tych preparatów w pracowni leków cytostatycznych. Odnotowano różnicę rzędu 13% kosztów zużycia na niekorzyść oddziału chemioterapii. Szacunkowe straty poniesione na oddziale były o 173% wyższe od rzeczywistych strat wygenerowanych w pracowni.

Wnioski: Racjonalne gospodarowanie lekiem odgrywa istotną rolę w zarządzaniu szpitalem. Istnieje wiele sposobów ograniczania wydatków na produkty lecznicze. Niektóre z metod wymagają poniesienia nakładów finansowanych, w przypadku innych konieczne są tylko zmiany organizacyjne. Przy wprowadzaniu rozwiązań mających na celu racjonalizację gospodarki produktami leczniczymi należy jednak mieć na uwadze, że właściwym celem zmian nie powinno być jedynie ograniczenie wydatków, ale przede wszystkim zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów.

ELŻBIETA ŻMUDZKA*, KLAUDIA LUSTYK*, JOLANTA JAŚKOWSKA**,
JOANNA ŚNIECIKOWSKA***, MARCIN KOŁACZKOWSKI***

* KATEDRA FARMAKODYNAMIKI, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI; ** INSTYTUT CHEMII I TECHNOLOGII ORGANICZNEJ, POLITECHNIKA KRAKOWSKA;

*** KATEDRA CHEMII FARMACEUTYCZNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY, COLLEGIUM MEDICUM,
UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Badanie aktywności przeciwpsychotycznej nowej pochodnej salicylamidu

Założenia: Schizofrenia uznawana jest obecnie za jedną z najcięższych chorób psychicznych na świecie. Przewlekły charakter choroby, ciężkie objawy oraz liczne działania niepożądane towarzyszące farmakoterapii w znacznym stopniu utrudniają leczenie pacjentów. Dlatego niezmiernie ważne jest poszukiwanie nowych, bardziej bezpiecznych i skutecznych leków przeciwpsychotycznych. Przedmiotem badań była nowa pochodna salicylamidu o wysokim powinowactwie do receptorów D₂-dopaminergicznych oraz serotonergicznych 5HT_{1A}, 5HT_{2A} i 5HT₇.

Cel pracy: Ocena potencjalnej aktywności przeciwpsychotycznej nowej pochodnej salicylamidu JJGW02. Dodatkowo zbadano wpływ związku na ruchliwość spontaniczną zwierząt oraz jego potencjalne właściwości indukowania kateleptopsji u zwierząt.

Metodyka: Badania behawioralne przeprowadzono na myszach samcach CD-1. Aby określić potencjalną aktywność przeciwpsychotyczną, przeprowadzono test hiperlokomocji po podaniu amfetaminy i dizocyliny u myszy. W celu weryfikacji uzyskanych wyników zbadano wpływ związku na ruchliwość spontaniczną u zwierząt. W ramach profilu bezpieczeństwa sprawdzono także właściwości kateleptogenne związku w teście metalowego pręta u myszy.

Wyniki: Badany związek wykazał istotną potencjalną aktywność przeciwpsychotyczną (0,625–2,5 mg/kg), zmniejszając nadmierną ruchliwość zwierząt indukowaną podaniem amfetaminy i dizocyliny. Co więcej, nie zaburzał ruchliwości spontanicznej zwierząt, nie wykazując aktywności sedatywnej ani psychostymulującej. Dodatkowo, najniższa dawka kateleptogenna dla związku (10 mg/kg) jest czterokrotnie wyższa od najwyższej dawki aktywnej przeciwpsychotycznie.

Wnioski: Wyniki badań wskazują, że testowany związek posiada potencjalną aktywność przeciwpsychotyczną w testach behawioralnych u zwierząt. Równocześnie nie wykazuje on właściwości sedatywnych ani psychostymulujących i jest potencjalnie bezpieczny z punktu widzenia wywoływania niepożądanego objawu katalepsji u zwierząt. W pełni uzasadnione jest kontynuowanie badań nad nową pochodną w celu poznania pełnego profilu farmakologicznego oraz profilu bezpieczeństwa związku jako potencjalnego leku w terapii schizofrenii.

MARTYNA ŻURAWIECKA

ZAKŁAD ANTROPOLOGII, INSTYTUT ZOOLOGII I BADAŃ BIOMEDYCZNYCH,
WYDZIAŁ BIOLOGII I NAUK O ZIEMI, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI

Częstość występowania oraz czynniki skorelowane z dysmenorrhea u studentek

Pierwotna dysmenorrhea jest wywołana skurczami macicy tuż przed rozpoczęciem i w trakcie krwawienia, które nie są spowodowane nieprawidłową budową miednicy i/lub macicy. Przeważnie pierwsze bolesne miesiączki pojawiają się w krótkim czasie po menarche i towarzyszą kobiecie do czasu menopauzy.

Celem pracy jest określenie częstości występowania oraz czynników skorelowanych z pierwotną dysmenorrhea wśród młodych kobiet.

Dane uzyskano w latach 2015–2016 wśród 1305 studentek w wieku 19–25 lat. Wykonano pomiary: wysokości, masy, obwodów pasa, bioder, długości palca wskazującego oraz serdecznego. Obliczono wskaźnik 2D:4D, BMI, WHR, WHtR.

Częstość występowania dysmenorrhea w badanej grupie wynosiła 64,85%, w tym 69,60% zadeklarowało średni ból, a 30,40% silny ból. Występowanie dysmenorrhea jest najczęstsze u kobiet o dłuższym palcu 4 niż 2, najrzadsze u kobiet o równej długości obu palców. Kobiety z dysmenorrhea charakteryzują się wyższymi średnimi wartościami BMI, obwodu pasa, WHR, WHtR. Występowaniu bólów miesięczkowych sprzyjają zarówno niedowaga, jak i nadwaga czy otyłość brzuszna. Nie zanotowano różnic w częstości dysmenorrhea w zależności od deklarowanych zmian masy ciała w ostatnim roku. Biorąc pod uwagę tempo dojrzewania, zanotowano częstsze występowanie dysmenorrhea u wcześniej dojrzewających. Wyniki naszej pracy wskazują, że głównym czynnikiem wpływającym na występowanie bólów miesięczkowych jest nadmierna ilość tkanki tłuszczowej, szczególnie tej zlokalizowanej w okolicy brzusznej.

Skutki dysmenorrhea widoczne są na indywidualnym i społecznym poziomie. Międzynarodowa Organizacja Badań nad Bólem podaje, że 10–15% kobiet podczas każdej miesiączki nie jest zdolnych do pracy przez 1–3 dni. Dlatego ważne jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie i monitorowanie częstości występowania pierwotnej dysmenorrhea wśród kobiet na całym świecie.

AGNIESZKA ŻYGADŁO

KLINIKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Wpływ przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na rezultaty leczenia wewnątrzszpitalnego oraz wyniki odległe pacjentów z zawałem mięśnia sercowego NSTEMI oraz STEMI poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej

Częstość współwystępowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) z chorobą wieńcową szacuje się na ok. 30%, u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi sięga wg różnych źródeł od 2,4 do 17%. Wytyczne GOLD nie zalecają prowadzenia badań przesiewowych w kierunku POCHP. Tymczasem liczne badania wskazują, że współwystępowanie POCHP zwiększa ryzyko powikłań okołozabiegowych i odległych po angioplastyce naczyń wieńcowych.

Celem pracy jest określenie częstości współwystępowania POCHP oraz roli POCHP jako niezależnego czynnika ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów poddanych angioplastyce naczyń wieńcowych z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem lub bez uniesienia odcinka ST (STEMI/NSTEMI) w populacji polskiej.

Do badania zostanie włączonych 100 pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu im. Jana Pawła II z powodu zawału serca typu STEMI i NSTEMI. U pacjentów w trakcie wizyty poszpitalnej zostanie wykonane kontrolne badanie echokardiograficzne, 6-minutowy test chodu, pobrana zostanie krew na badanie poziomu NT-proBNP, CRP oraz morfologię, a także wykonane będzie badanie spirometryczne.

Dotychczas kontrolne badania udało się wykonać u 20 pacjentów (6 kobiet, 14 mężczyzn). Średnia wieku badanych to 67,85 lat. U 2 pacjentów (10%) wynik badania spirometrycznego wskazuje na POCHP. Stwierdzono istotną statystycznie zależność między wiekiem i występowaniem POCHP ($p=0,039$; 85 vs. 65,3 lat w grupie bez POCHP). Pacjenci z POCHP zgłaszają gorsze ogólne samopoczucie (wyrażone jako ocena samopoczucia w skali od 1 do 10 w ciągu ostatniego miesiąca przed wizytą kontrolną po roku od hospitalizacji – współczynnik korelacji $-0,51$), natomiast nie stwierdzono częstszego raportowania objawów choroby niedokrwiennej serca (bóle stenokardialne, duszność) ani częstszych hospitalizacji z przyczyn chorób układu krążenia.

MARTA MAŚŁANKA

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY, ZAKŁAD CHEMII BIOORGANICZNEJ
E-MAIL: MARTA.MASŁANKA1995@GMAIL.COM

Substytucja octanów allilowych nukleofilami fosforowymi oraz zawierającymi atom fosforu

STRESZCZENIE

Celem projektu było zbadanie reaktywności wybranych octanów allilowych w substytucji nukleofilami fosforowymi lub karboanionami zawierającymi atom fosforu. W reakcji zastosowano fosforyn trietylowy, fosfonooctan trietylowy oraz metylenobisfosfonian tetraetylowy. Produktami były α,β -nienasycone estry zawierające grupę lub grupy fosfonianowe, dla których następnie przeprowadzono hydrolizę do form kwasowych z użyciem bromotrimetylosilanu. W wyniku tego otrzymano szereg związków wielofunkcyjnych, których struktury poddano charakterystyce technikami spektroskopowymi. W przypadku związków polikarboksylowych napotkano trudności z wydzieleniem oczekiwanych produktów.

SŁOWA KLUCZOWE

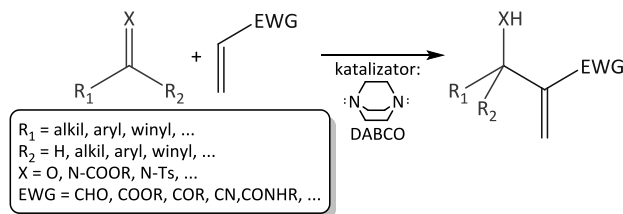
związki wielofunkcyjne, chemia fosforoorganiczna, reakcja Mority-Baylisa-Hillmana, metody syntetyczne, karboaniony

Wprowadzenie

Reakcja Mority-Baylisa-Hillmana (MBH) jest przykładem reakcji tworzenia wiązania węgiel-węgiel¹. Polega ona na kondensacji aktywowanej pochod-

¹ K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes*, "Bull. Chem. Soc. Jpn." 1968, No. 41, s. 2815; A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German Patent 2155113 [Chem. Abstr. 77, 34174q], 1972; M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, RSC Publishing, Cambridge 2011; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Concept for Creativity in Chemistry*, "Chem. Soc. Rev." 2012, No. 41, s. 68; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry*, "Chem. Rev." 2010, No. 110, s. 5447; Y. Wei, M. Shi, *Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions*, "Chem. Rev." 2013, No. 113, s. 6659.

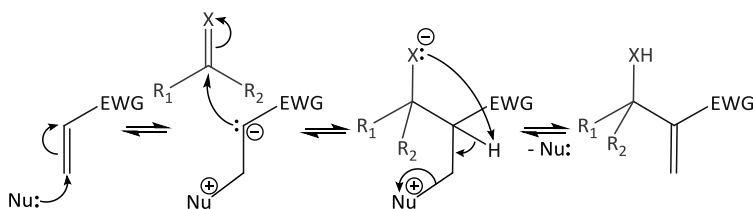
nej związku nienasyconego (posiadającej elektrofilowy atom węgla w pozycji α) z aldehydem, ketonem lub iminą (Ryc. 1). Reakcja katalizowana jest zazwyczaj trzeciorzędową aminą, rzadziej fosfiną.



Ryc. 1. Schemat reakcji Mority-Baylisa-Hillmana

Źródło: opracowanie własne.

Pierwszym etapem mechanizmu reakcji MBH jest addycja nukleofilowa aminy, będącej katalizatorem, do związku nienasyconego. W wyniku tego powstaje stabilizowany jon obojnaczy, który następnie, reagując z aldehydem, ketonem lub iminą, daje związek pośredni, posiadający atom węgla o hybrydyzacji sp^3 . Efektem jest utworzenie mieszaniny racemicznej produktu². Po eliminacji katalizatora i przeniesieniu protonu powstaje alkohol alilowy (lub amina) jako związek końcowy (Ryc. 2).



Ryc. 2. Mechanizm addycji nukleofilowej do związku nienasyconego

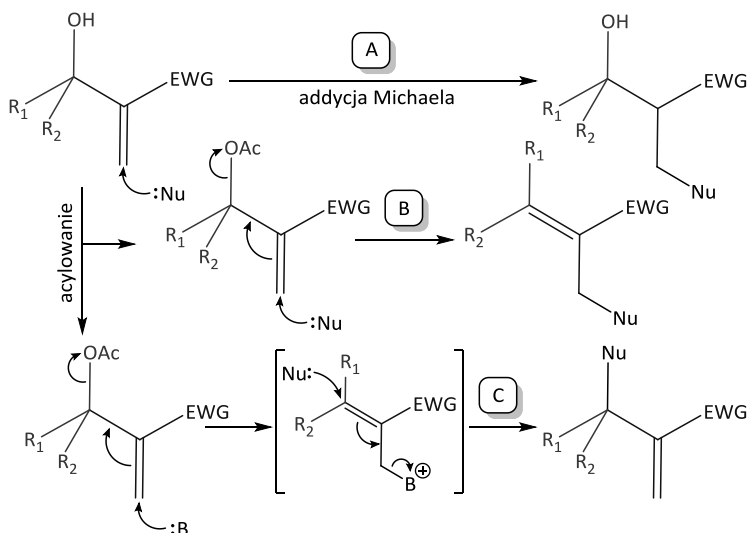
Źródło: opracowanie własne.

W ostatnim czasie reakcja MBH stała się przedmiotem dużego zainteresowania dzięki niemal nieograniczonej kombinacji dostępnych substratów, łagodnym warunkom syntezy, a ponadto dużej możliwości modyfikacji powstających produktów³. Biorąc pod uwagę jedynie chemię związków fosfo-

² M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, op. cit.; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, op. cit.; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, op. cit.; Y. Wei, M. Shi, op. cit.

³ M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, op. cit.; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, op. cit.; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, op. cit.; Y. Wei, M. Shi, op. cit.

roorganicznych⁴, zainteresowania dotyczą na przykład syntezy fosfonianów heterocyklicznych⁵ czy wielofunkcyjnych powstałych w wyniku podwójnej addycji układu allilowego do aktywowanego kwasu podfosforowego⁶. Produktami reakcji mogą być także związki bioaktywne, na przykład inhibitory enzymów⁷.



Ryc. 3. Mechanizm addycji nukleofila do związku nienasyconego w typowej reakcji Michaela⁸ (A) oraz substytucji w warunkach rozpuszczalników organicznych (B) lub w obecności zasad Lewisa (C) dla związków z dobrą grupą opuszczającą
Źródło: opracowanie własne.

⁴ D. Basavaiah, S. Pandiaraju, *Nucleophilic Addition of Triethyl Phosphite to Acetates of the Baylis-hillman Adducts: Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-allylphosphonates*, "Tetrahedron" 1996, No. 52, s. 2261; T. Janecki, R. Bodalski, *A Convenient Method for the Synthesis of Substituted 2-Methoxycarbonyl- and 2-Cyano-allylphosphonates. The Allyl Phosphite – Allylphosphonate Rearrangement*, "Synthesis" 1990, s. 799.

⁵ E. Krawczyk, K. Owsianik, A. Skowrońska, *A Regio- and Stereoselective Reactions between Cyclic Baylis-Hillman Type Adducts and N-nucleophiles and P-nucleophiles*, "Tetrahedron" 2005, No. 61, s. 1449.

⁶ P. Majewski, *New Synthetic Route to Dialkylphosphinic Acids*, "Phosphorus, Sulfur and Silicon" 1989, No. 45, s. 151.

⁷ H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, *Potential Inhibitors of Phosphoenolpyruvate Carboxylase. II. Phosphonic Acid Substrate Analogues Derived from Reaction of Trialkyl Phosphites with Halomethacrylates*, "Aust. J. Chem." 1989, No. 42, s. 301.

⁸ Reakcja Michaela – reakcja addycji nukleofila do α,β-nienasyconego związku karbonylowego. Prowadzi ona do powstania wiązania węgiel-węgiel, węgiel-siarka, węgiel-azot itd. Jest zazwyczaj katalizowana przez zasady.

Zgodnie z danymi literaturowymi⁹ warunkiem syntetycznej wykonalności jest podatność układu allilowego na reakcje addycji i substytucji nukleofilowej, natomiast mechanizm i miejsce ataku nukleofila w dużej mierze zależą od struktury substratu i warunków reakcji (Ryc. 3)¹⁰.

Głównym zamierzeniem projektu było zbadanie reaktywności octanów allilowych (octanów MBH) w reakcjach substytucji nukleofilami fosforowymi lub karboanionami zawierającymi atom fosforu. W tym celu przeprowadzono dwa typy reakcji, w których wykorzystano dwa rodzaje nukleofila o różnej strukturze i reaktywności. Ponadto wybrano dwa modele substratów, aby sprawdzić zależność pomiędzy budową związku, tj. obecnością innych grup funkcyjnych, a wykonalnością zaplanowanych syntez.

Wyniki i dyskusja

REAKCJA Z FOSFORYNEM TRIETYLOWYM

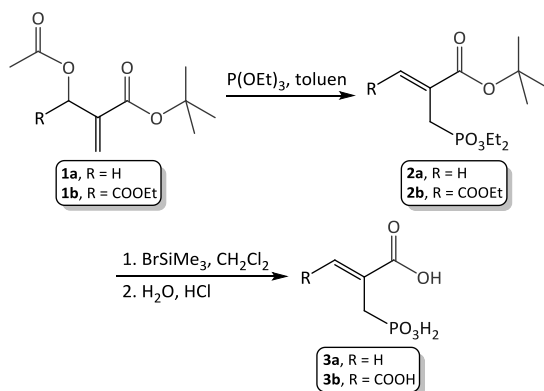
Reakcja z fosforynem trietylowym $P(OEt)_3$ (Ryc. 4) jest przykładem typowej addycji nukleofilowej do układu allilowego (Ryc. 3, B). Fosforyn trietylowy zawiera atom fosforu na III stopniu utlenienia, a wolna para elektronowa umożliwia utworzenie nowego wiązania, w tym przypadku P–C. Tym samym związek ten jest dobrym nukleofilem. Wzorując się na doniesieniach literaturowych¹¹, reakcję fosforynu trietylowego ze związkami allilowymi **1a** i **1b** przeprowadzono we wrzącym toluenie, otrzymując oczekiwane produkty **2a** i **2b** z dobrymi wydajnościami (odpowiednio 77% oraz 83%).

W celu hydrolizy grup estrowych związków **2a** i **2b** (Ryc. 4) użyto bromotrimetylosilanu, który w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład dichlorometanie, transestryfikuje związki do pochodnych trimetylosililowych. Te z kolei, po potraktowaniu rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu solnego, przekształcają się w kwasy karboksylowe **3a** i **3b**. Stanowi to łagodniejszą wersję typowej hydrolizy estrów, która wymaga wielogodzinnego ogrzewania do wrzenia w roztworze mocnego kwasu. Po odparowaniu lotnych składników i potraktowaniu pozostałości acetonitrylem uzyskano krystaliczny produkt.

⁹ M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, op. cit.; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, op. cit.; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, op. cit.; Y. Wei, M. Shi, op. cit.

¹⁰ M. Talma, A. Mucha, *P-C Bond Formation in Reactions of Morita-Baylis-Hillman Adducts with Phosphorus Nucleophiles*, "Arkivoc" 2017, s. 324.

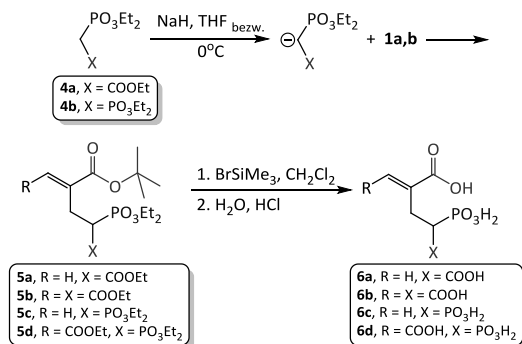
¹¹ D. Basavaiah, S. Pandiaraju, op. cit.; T. Janecki, R. Bodalski, op. cit.; H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, op. cit.



SUBSTYTUCJA Z UŻYCIEM ZWIĄZKÓW Z AKTYWNĄ GRUPĄ METYLENOWĄ

Determinującym czynnikiem reakcji ze związkami z aktywną grupą metylenową jest utworzenie odpowiedniego karboanionu, który będzie reagował z elektrofilem, w tym wypadku – octanem allilowym **1a** lub **1b**. W tym celu używa się mocnej zasady, takiej jak wodorek sodu.

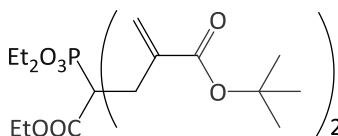
Reakcja generowania karboanionu (Ryc. 5) przebiega gwałtownie z wydzielaniem wodoru, dlatego ważne jest, aby przeprowadzać ten proces w obniżonej temperaturze. Po ustaniu wydzielania się gazu wkroplono octan allilowy. Reakcję zakończono, dodając wodny roztwór KHSO_4 , a następnie produkt oddzielano od pozostałych składników mieszaniny poreakcyjnej w procesie ekstrakcji.



Ryc. 5. Schemat reakcji z fosfonooctanem trietylowym (**4a**) i metylenoobisfosfonianem tetraetylowym (**4b**) oraz hydroliza grup estrowych bromotrimetylosilanem

Źródło: opracowanie własne.

Tak otrzymany surowy produkt oczyszczano, stosując automatyczną chromatografię kolumnową typu *flash*. W reakcji substratu **1a** (R=H) z fosfonooctanem trietylowym dodatkowo otrzymano dwupodstawiony związek **7** jako produkt uboczny (Ryc. 6), który stanowił około 5% masy produktu. Jego strukturę potwierdzono, wykonując dodatkowo podstawienie z podwójną ilością NaH oraz komponentu elektrofilowego w stosunku do fosfonooctanu, dzięki czemu otrzymano dipodstawiony produkt **7** z wydajnością 42%.

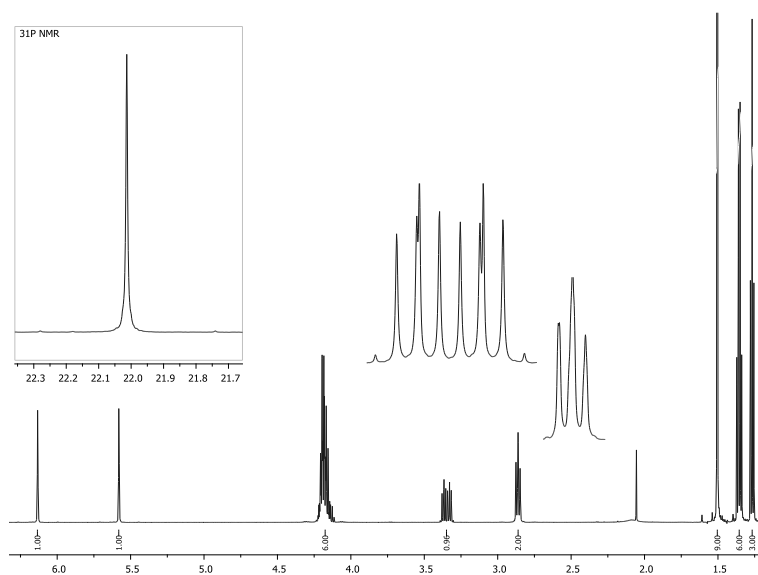


Ryc. 6. Struktura produktu ubocznego **7**

Źródło: opracowanie własne.

W reakcji z użyciem prostszego substratu modelowego **1a** (R=H) addycji zakończyły się powodzeniem i otrzymano estry, wychodząc zarówno z fosfonooctanu trietylowego (Ryc. 7), jak i metylenobisfosfonianu tetraetylowego. W przypadku **1b** okazało się, że substrat jest mniej podatny na substitucję. Reakcje zachodziły z niższą wydajnością, a produkty były mieszaninami związków fosforoorganicznych. Trudniejsze okazało się oddzielenie nieprzereagowanego substratu **4a** lub **4b** od produktu. Dodatkowo obecność podstawnika powodowała możliwość wystąpienia izomerii geometrycznej. Mimo prób oczyszczania chromatograficznego w dwóch różnych układach eluentów nie udało się wydzielić i scharakteryzować oczekiwanych związków.

Oczyszczone produkty poddano hydrolizie w warunkach podobnych do opisanych wcześniej prostszych analogów (Ryc. 5). Nie udało się otrzymać kwasów **6a** ani **6c**, a w powstających mieszaninach poreakcyjnych zaobserwowano głównie związki będące wynikiem przyłączenia się HBr (powstałego z rozkładu bromotrimetylosilanu) do podwójnego wiązania.



Ryc. 7. Przykładowe widmo ^1H NMR i ^{31}P NMR dla związku **5a**
Źródło: opracowanie własne.

Podsumowanie

Zgodnie z danymi literaturowymi¹² potwierdzono, że octany allilowe są dobrymi substratami w substytucji z użyciem nukleofilu fosforowych(III). Po raz pierwszy zaproponowano zastosowanie aktywnych związków metylenowych podstawionych grupami fosfonianowymi. Większość z zaplanowanych syntez powiodła się, jednak w przypadkach wielopodstawionych produktów zaobserwowano złożone mieszaniny poreakcyjne. Zaproponowano także struktury produktów ubocznych podstawienia oraz hydrolizy estrów za pomocą bromotrimetylosilanu. W niektórych przypadkach rozdzielenie ich okazało się trudne do przeprowadzenia. Produkty mogą wykazywać się także niską trwałością, co jest prawdopodobnie spowodowane polimeryzacją otrzymanych struktur.

¹² D. Basavaiah, S. Pandiaraju, op. cit.; P. Majewski, op. cit.; H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, op. cit.

Część eksperymentalna

Do reakcji używano odczynników chemicznych firm Sigma Aldrich oraz POCh, a stosowane rozpuszczalniki były czystości analitycznej. Absolutny tetrahydrofuran (THF) otrzymano, destylując go z nad sodu z dodatkiem benzofenonu.

Otrzymane związki oczyszczano, stosując chromatografię automatyczną na aparaturze CombiFlash® Rf + Lumen™. Do chromatografii cienkowarstwowej wykorzystywano płytki plastikowe pokryte żelalem krzemionkowym ze znacznikiem fluorescencyjnym F254 firmy Merck.

Widma ^1H , ^{13}C i ^{31}P NMR zarejestrowano na spektrometrze Bruker Avance 600 przy częstotliwościach odpowiednio 600,58 MHz, 151,02 MHz oraz 243,14 MHz.

A. Procedura substytucji układu allilowego fosforynem trietylowym¹³

Octan allilowy (**1a** lub **1b**; 1,0 eq.) ogrzewano z fosforynem trietylowym (1,5 eq.) we wrzącym toluenie (40 ml) przez 4–5 godzin. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymaną oleistą substancję oczyszczono na aparaturze do chromatografii kolumnowej lub *flash*, eluując główny produkt mieszaniną rozpuszczalników w gradiencie heksanu i octanu etylu.

B. Procedura substytucji układu allilowego fosfonooctanem trietylowym lub metylenobisfosfonianem tetraetylowym

Wodorek sodu (60%, 1,0 eq.), umieszczony w kolbie dwuszyjnej, przeemyto kilkukrotnie tetrahydrofuranem w celu pozbycia się oleju, w którym był przechowywany. Osad zawieszono w świeżej porcji rozpuszczalnika (20 ml), a kolbę zaopatrzono w chłodnicę zwrotną oraz septę. Po ochłodzeniu w łaźni lodowo-wodnej stopniowo wkraplano odczynnik z aktywną grupą metylenową (fosfonooctan trimetylowy lub metylenobisfosfonian tetraetylowy; 0,8 eq.). Mieszanina przeszła w klarowny roztwór. Po ustaniu wydzielania się gazu dodano porcjami octan allilowy (**1a** lub **1b**; 0,8 eq.), mieszając roztwór (w łaźni lodowo-wodnej) na mieszadle magnetycznym. Reakcję pozostawiano do ogrzania do temperatury pokojowej i zakończono po 3 dniach dodatkiem 5% wodnego roztworu KHSO_4 . Odparowano rozpuszczalnik, pozostałość traktowano octanem etylu i przemywano kolejno porcjami 1×50 ml 5% KHSO_4 , 1×100 ml

¹³ Ibidem.

5% NaHCO₃, 1 × 100 ml nasyconego NaCl. Fazę organiczną po ekstrakcji umieszczono nad środkiem suszącym (bezwodnym Na₂SO₄). Po przesączeniu odparowano rozpuszczalnik i oczyszczono na aparaturze chromatograficznej, eluując substancję mieszaniną rozpuszczalników w gradiencie heksan i octan etylu.

C. Procedura odblokowania grup funkcyjnych przy użyciu bromotrimetylosilanu (TMBS)

Do związku z grupami estrowymi (1,0 eq.) rozpuszczonego w dichlorometanie (20 ml) dodano bromotrimetylosilan (5,0 eq. na każdą grupę estrową). Roztwór mieszało się na mieszadło magnetyczne przez 4 dni. Następnie odparowano rozpuszczalnik i dodano 1% wodny roztwór kwasu solnego, mieszając przez noc. Ponownie odparowano rozpuszczalnik i pozostałość traktowano acetonitrylem, otrzymując drobnokrystaliczny osad, który odsączono i wysuszono.

2-(Acetoksymetylo)akrylan *tert*-butylu, **1a**¹⁴

¹H NMR (600,58 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (s, 9H, 3 × CH₃); 2,12 (s, 3H, CH₃); 4,79 (s, 2H, CH₂); 5,75 (s, 1H, CH); 6,27 (s, 1H, CH).

3-Acetoksy-2-metylenobursztynian *tert*-butylowo-etylowy, **1b**¹⁵

¹H NMR (600,58 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (t, *J*=6,6 Hz, 3H, CH₃); 1,52 (s, 9H, 3 × CH₃); 2,19 (s, 3H, CH₃); 4,24 (m, 2H, CH₂); 5,91 (s, 1H, CH); 5,95 (s, 1H, CH); 6,41 (s, 1H, CH).

2-(Dietoksyfosforylometylo)akrylan *tert*-butylu, **2a**

Związek zsyntezowano według procedury A. W wyniku reakcji związku **1a** (20,0 mmol; 4,00 g) z fosforynem trietylowym (30,0 mmol; 5,15 ml) otrzymano 4,30 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia kolumnowa, eluent: heksan i octan etylu, 2:7 vv. Wydajność wyniosła 77%.

¹⁴ R. Takagi, Y. Miwa, T. Nerio, Y. Inoue, S. Matsumura, K. Ohkata, *Stereochemical Investigation on the Construction of Poly-functionalized Bicyclo[3.3.1]nonenones by Successive Michael Reactions of 2-cyclohexenones*, "Organic & Biomolecular Chemistry" 2007, No. 5 (2), s. 286–300.

¹⁵ Y. Guindon, M. Bencheqroun, A. Bouzide, *Synthesis of Postulated Molecular Probes: Stereoselective Free-Radical-Mediated C-Glycosylation in Tandem with Hydrogen Transfer*, "J. Am. Chem. Soc." 2005, No. 127 (2), s. 554–558.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 1,52 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 2,93 (d, $J=22,2$ Hz, 2H, CH_2); 4,12 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 5,80 (m, 1H, CH), 6,28 (m, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, MeOD) δ : 15,02 (d, $J_1=6,0$ Hz); 15,28 (d, $J_1=6,0$ Hz); 26,85; 27,57 (d, $J=140,4$ Hz); 62,29 (d, $J=6,0$ Hz); 63,84 (d, $J=6,0$ Hz); 81,07; 127,18 (d, $J=10,6$ Hz); 132,88 (d, $J=10,6$ Hz); 165,19 (d, $J=4,5$ Hz).

^{31}P NMR (234,11 MHz, CDCl_3) δ : 26,21.

HRMS (TOF MS ES $^+$): m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}^+$ obliczone: 301,1181; znalezienie: 301,1206.

2-(Dietoksyfosforylometylo)fumaran *tert*-butylowo-etylowy, 2b

Związek zsyntezowano według procedury A. W wyniku reakcji związku **1b** (10,0 mmol; 2,72 g) z fosforynem trietylowym (15,0 mmol; 2,57 ml) otrzymano 2,90 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 3:7 $\rightarrow$ 0:10 vv. Wydajność wyniosła 83%.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,33 (t, $J=7,2$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 1,53 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 3,68 (d, $J=24,6$ Hz, 2H, CH_2); 4,10 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 4,25 (q, $J=7,2$ Hz, 2H, CH_2); 6,78 (d, $J=6,00$ Hz, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 14,13; 16,28 (d, $J_1=6,0$ Hz); 25,56 (d, $J=135,9$ Hz); 27,87; 60,80; 62,09 (d, $J=6,0$ Hz); 82,39; 127,46 (d, $J=10,6$ Hz); 139,98 (d, $J=12,1$ Hz); 164,74 (d, $J=1,5$ Hz); 165,53 (d, $J=4,5$ Hz).

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 24,35.

HRMS (TOF MS ES $^+$): m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}+\text{Na}^+$ obliczone: 373,1392; znalezienie: 373,1393.

Kwas 2-(fosfonometylo)akrylowy, 3a¹⁶

Związek zsyntezowano według procedury C. W wyniku reakcji związku **2a** (3,0 mmol; 0,835 g) z bromotrimetylosilanem (45,0 mmol; 5,94 ml) otrzymano 0,17 g białych drobnych kryształów produktu. Wydajność wyniosła 34%. Temperatura topnienia: 184,7–186,4°C.

^1H NMR (600,58 MHz, D_2O) δ : 2,84 (d, $J=21,3$ Hz, 2H, CH_2); 5,81 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, CH); 6,27 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, CH).

¹⁶ H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, op. cit.

^{31}P NMR (234,14 MHz, D_2O) δ : 24,12.

Kwas 2-(fosfonometylo)fumarowy, 3b¹⁷

Związek zsyntezowano według procedury C. W wyniku reakcji związku 2b (2,0 mmol; 0,70 g) z bromotrimetylosilanem (40,0 mmol; 5,28 ml) otrzymano 0,184 g białych drobnych kryształów kwasu. Wydajność procesu wyniosła 44%. Temperatura topnienia: 197,9–198,7°C.

^1H NMR (600,58 MHz, D_2O) δ : 2,92 (d, $J=24,0$ Hz, 2H, CH_2); 6,11 (s, 1H, CH).

^{31}P NMR (234,14 MHz, D_2O) δ : 16,59.

4-Dietoksyfosforylo-2-metylenoglutaran *tert*-butylowo-etylowy, 5a

Związek zsyntezowano według procedury B. W wyniku reakcji związku 1a (4,2 mmol; 0,835 g) z fosfonoocetanem trietylu (4,0 mmol; 0,794 cm^3) otrzymano 0,814 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 3:7 → 0:10 vv. Wydajność wyniosła 56%.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,36 (m, 6H, 2 × CH_3); 1,51 (s, 9H, 3 × CH_3); 2,86 (m, 2H, CH_2); 3,35 (m, 1H, CH); 4,17 (m, 6H, 3 × CH_2); 5,58 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, CH); 6,13 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 14,14; 16,36 (d, $J=6,0$ Hz); 16,37 (d, $J=6,0$ Hz); 28,03; 29,96 (d, $J=3,0$ Hz); 44,58 (d, $J=140,4$ Hz); 61,39; 62,66 (d, $J=6,0$ Hz); 62,91 (d, $J=6,0$ Hz); 81,04; 126,59; 138,35 (d, $J=10,6$ Hz); 165,33; 168,53 (d, $J=4,5$ Hz).

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 22,01.

HRMS (TOF MS ES⁺): m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}+\text{Na}^+$ obliczone: 387,1549; znalezione: 387,1516.

4,4-Bis(dietoksyfosforylo)-2-metylenomaślan *tert*-butylu, 5c

Związek zsyntezowano według procedury B. W wyniku reakcji związku 1a (4,2 mmol; 0,835 g) z metylenobisfosfonianem tetraetylowym (4,0 mmol; 0,994 ml) otrzymano 0,650 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 3:7 → 0:10 vv. Wydajność wyniosła 38%.

¹⁷ Ibidem.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_3$); 1,50 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 2,88 (m, 2H, CH_2); 2,99 (m, 1H, CH); 4,18 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$); 5,66 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, CH); 6,14 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 16,32; 28,06; 29,47 (t, $J=4,5$ Hz); 35,56 (t, $J=132,9$ Hz); 62,48; 80,76; 126,86; 138,44 (t, $J=9,1$ Hz); 165,38.

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 22,78.

HRMS (TOF MS ES⁺): m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{P}_2+\text{Na}^+$ obliczone: 451,1627; znalezienie: 451,1642.

4-Dietoksyfosforylo-4-etoksykarbonylo-2,6-dimetylenopimelinian di-*tert*-butylu, 7

Związek zsyntezowano według procedury **B**. W wyniku reakcji związku **1a** (4,2 mmol; 0,835 g) z fosfonooctanem trietylu (2,0 mmol; 0,397 ml) otrzymano 0,440 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 4:6 $\rightarrow$ 1:9 vv. Wydajność wyniosła 42%.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 1,50 (s, 18H, $6 \times \text{CH}_3$); 2,88 i 3,09 (m i m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 4,20 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$); 5,65 (s, 2H, CH); 6,20 (s, 2H, CH).

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 24,03.

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 14,06; 16,46 (d, $J=9,1$ Hz); 28,00 (d, $J=10,6$ Hz); 28,10; 34,02 (d, $J=6,0$ Hz); 52,69 (d, $J=208,4$ Hz); 61,62; 62,67 (d, $J=9,1$ Hz); 80,55; 127,33; 137,62 (d, $J=10,6$ Hz); 166,43; 170,35.

HRMS (TOF MS ES⁺): m/z dla $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_9\text{P}+\text{H}^+$ obliczone: 505,2566; znalezienie: 505,2567.

Projekt został sfinansowany z grantu 2013/09/B/ST5/00090 przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki.

SUBSTITUTION OF ALLYL OCTANOATES WITH PHOSPHORUS NUCLEOPHILES
AND WITH PHOSPHORUS-CONTAINING COMPOUNDS

ABSTRACT

The purpose of the project was to investigate the reactivity of selected allyl acetates for substitution with phosphorus nucleophiles or phosphorus-containing carboanions. Triethyl phosphite, triethyl phosphonoacetate and tetraethyl methylenediphosphonate were used for the reaction. The products are α,β -unsaturated esters containing one or more phosphonate moieties for which hydrolysis to the acidic form was performed using bromotrimethylsilane. As a result, we obtained a variety of multifunctional compounds. Their structures were characterized with spectroscopic methods. For policarboxylic compounds, we encountered issues with purification of the obtained products.

KEYWORDS

multifunctional compounds, organophosphorus chemistry, Morita-Baylis-Hillman reaction, synthetic methods, carboanions

BIBLIOGRAFIA

1. Basavaiah D., Pandiaraju S., *Nucleophilic Addition of Triethyl Phosphite to Acetates of the Baylis-Hillman Adducts: Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-allylphosphonates*, "Tetrahedron" 1996, No. 52, s. 2261.
2. Basavaiah D., Reddy B. S., Badsara S. S., *Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry*, "Chem. Rev." 2010, No. 110, s. 5447.
3. Basavaiah D., Veeraghavaiah G., *The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Concept for Creativity in Chemistry*, "Chem. Soc. Rev." 2012, No. 41, s. 68.
4. Baylis A. B., Hillman M. E. D., German Patent 2155113 [Chem. Abstr. 77, 34174q], 1972.
5. Guindon Y., Bencheqroun M., Bouzide A., *Synthesis of Postulated Molecular Probes: Stereoselective Free-Radical-Mediated C-Glycosylation in Tandem with Hydrogen Transfer*, "J. Am. Chem. Soc." 2005, No. 127 (2), s. 554–558.
6. Janecki T., Bodalski R., *A Convenient Method for the Synthesis of Substituted 2-Methoxycarbonyl- and 2-Cyano-allylphosphonates. The Allyl Phosphite – Allylphosphonate Rearrangement*, "Synthesis" 1990, s. 799.
7. Krawczyk E., Owsianik K., Skowrońska A., *A Regio- and Stereoselective Reactions between Cyclic Baylis-Hillman Type Adducts and N-nucleophiles and P-nucleophiles*, "Tetrahedron" 2005, No. 61, s. 1449.
8. Majewski P., *New Synthetic Route to Dialkylphosphinic Acids*, "Phosphorus, Sulfur and Silicon" 1989, No. 45, s. 151.
9. McFadden H. G., Harris R. L. N., Jenkins C. L. D., *Potential Inhibitors of Phosphoenolpyruvate Carboxylase. II. Phosphonic Acid Substrate Analogues Derived from Reaction of Trialkyl Phosphites with Halomethacrylates*, "Aust. J. Chem." 1989, No. 42, s. 301.

10. Morita K., Suzuki Z., Hirose H., *A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes*, "Bull. Chem. Soc. Jpn." 1968, No. 41, s. 2815.
11. Shi M., Wang F.-J., Zhao M.-X., Wei Y., *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, RSC Publishing, Cambridge 2011.
12. Takagi R., Miwa Y., Nerio T., Inoue Y., Matsumura S., Ohkata K., *Stereochemical Investigation on the Construction of Poly-functionalized Bicyclo[3.3.1]nonenones by Successive Michael Reactions of 2-cyclohexenones*, "Organic & Biomolecular Chemistry" 2007, No. 5 (2), s. 286–300.
13. Talma M., Mucha A., *P-C Bond Formation in Reactions of Morita-Baylis-Hillman Adducts with Phosphorus Nucleophiles*, "Arkivoc" 2017, s. 324.
14. Wei Y., Shi M., *Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions*, "Chem. Rev." 2013, No. 113, s. 6659.

DATA PRZEKAZANIA TEKSTU: 14.01.2017

DATA ZAAKCEPTOWANIA TEKSTU: 8.04.2017

ANNA LASKA

POLITECHNIKA ŁÓDZKA
WYDZIAŁ MECHANICZNY, INSTYTUT INŻYNIERII MATERIAŁOWEJ
E-MAIL: ANNA.LASKA@DOKT.P.LODZ.PL

Biomateriały stosowane w inżynierii tkankowej do regeneracji tkanek

STRESZCZENIE

Inżynieria tkankowa jest interdyscyplinarną dziedziną nauki, rozwijającą się bardzo intensywnie w ostatnich kilkunastu latach. Nowe sposoby leczenia uszkodzonych tkanek i narządów są nieustannie poszukiwane. Rusztowania tkankowe do hodowli komórki pacjenta wydają się przełomowym rozwiązaniem, mającym ogromne możliwości wdrożeniowe w medycynie regeneracyjnej. Aktualnie bada się różnorodne porowate struktury wspierające adhezję, różnicowanie i proliferację komórek. Dobór odpowiedniego biomateriału, na którym będzie się rozwijać nowa tkanka pacjenta, jest jednym z kluczowych zagadnień w trakcie projektowania nowoczesnego rusztowania tkankowego i całego procesu leczenia. Spośród licznej grupy biomateriałów stosowanych do wytwarzania trójwymiarowych skafoldów na szczególną uwagę zasługują biodegradowalne polimery, takie jak polilaktyd (PLA), poliglikolid (PGA), kopolimer polilaktyd-glikolid (PLGA), polikaprolakton (PCL), chityna, kolagen oraz bioaktywna ceramika – trójfosforan wapnia (TCP) i hydroksyapatyt (HAp). Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przeglądu literaturowego dotyczącego biomateriałów wykorzystywanych do wytwarzania trójwymiarowych rusztowań tkankowych do hodowli komórkowej. Stosowane materiały podzielono na trzy grupy – polimery, ceramikę i metale – z uwzględnieniem aktualnie panujących trendów.

SŁOWA KLUCZOWE

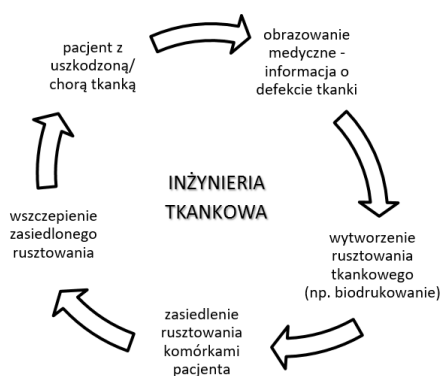
inżynieria tkankowa, biomateriały, polimery biodegradowalne, rusztowania tkankowe, regeneracja tkanek

Wprowadzenie

Inżynieria tkankowa (TE, *tissue engineering*) jest interdyscyplinarną dziedziną nauki, łączącą wiedzę z zakresu biologii (szczególnie biologii komórek), medycyny klinicznej oraz nauk technicznych, takich jak biofizyka, bioche-

nia, biomechanika, a także inżynieria materiałowa i biomedyczna. Jej głównym celem jest regeneracja uszkodzonych tkanek i narządów wewnętrznych oraz wytworzenie nowych tkanek w przypadku całkowicie usuniętych struktur. W inżynierii tkankowej wyróżnia się trzy kluczowe elementy: komórki biologiczne, matrycę strukturalną umożliwiającą zasiedlenie komórek (wykonaną z odpowiednich biomateriałów) oraz czynniki wzrostu¹.

Leczenie ubytków tkanek z wykorzystaniem produktów inżynierii tkankowej (rusztowań tkankowych) jest stosunkowo nowym rozwiązaniem, w którym pokładane są ogromne nadzieje medycyny regeneracyjnej, dążącej do odtwarzania struktur i funkcji uszkodzonych struktur organizmu². Inżynieria tkankowa zakłada wykorzystanie macierzystych komórek pacjenta (pозyskanych na przykład ze szpiku kostnego lub tkanki tłuszczowej), zasiedlenie nimi wytworzonego rusztowania (stanowiącego szkielet dla namnażających się komórek) i wszczępienie całej struktury (rusztowania porośniętego komórkami) w miejsce zmienionej chorobowo lub usuniętej tkanki (Ryc. 1).



Ryc. 1. Idea inżynierii tkankowej – schemat

Źródło: opracowanie własne.

Ogromne zainteresowanie inżynierią tkankową i rusztowaniami tkankowymi bierze się z ograniczeń aktualnie stosowanych sposobów leczenia – przeszczepiania tkanek (auto- i alloprzeszczepy) i całkowicie sztucznych implantów, których zadaniem jest wspieranie odbudowy uszkodzonej struk-

¹ S. Goglewski, *Biomateriały polimerowe*, [w]: *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000. Biomateriały*, red. M. Nałęcz, Warszawa 2003.

² A. Atala, *Regenerative Medicine Strategies*, "Journal of Pediatric Surgery" 2012, No. 47 (1).

tury (na przykład płytki łączące, śruby). Główne problemy wynikają z niedostatecznej podaży tkanek i narządów oraz niedopasowania w zakresie zgodności tkankowej oraz geometrycznej. Inżynieria tkankowa ma dostarczać zindywidualizowane wszczepy wytworzone na bazie komórek pacjenta, co zapewnia lepszą reakcję organizmu na terapię i skuteczniejsze leczenie.

Biomateriały w inżynierii tkankowej

Biomateriał jest materiałem biozgodnym, mogącym podlegać długotrwałemu kontaktowi z żywymi tkankami oraz płynami ustrojowymi bez negatywnej reakcji organizmu³. Zadaniem biomateriału jest częściowe lub całkowite zastępowanie tkanki lub organu i przejmowanie ich funkcji w organizmie. Do niezbędnych właściwości biomateriałów stosowanych w inżynierii materiałowej zalicza się między innymi:

- biokompatybilność,
- biozgodność,
- bioaktywność,
- biofunkcyjność,
- brak reakcji toksycznych,
- brak reakcji alergicznych,
- odpowiednie cechy powierzchni (wspieranie adhezji komórek),
- odpowiednia wytrzymałość mechaniczna i zmęczeniowa dostosowana do zastosowania,
- biodegradowalność/bioresorbowalność (opcjonalnie).

Biomateriały stosowane w inżynierii tkankowej można klasyfikować według klasycznego podziału materiałów inżynierskich. Wyróżniamy zatem metale, ceramikę, polimery i biomateriały kompozytowe. TE jest zdominowana przez biomateriały polimerowe, zwłaszcza biodegradowalne i bioresorbowalne oraz bioaktywną ceramikę. Obecnie kompozyty polimer-ceramika są szczególnie rozwijane w celu zwiększenia mechanicznej stabilności rusztowań komórkowych i poprawy interakcji tkankowej⁴.

³ S. Gogolewski, op. cit.; H. Leda, *Materiały inżynierskie w zastosowaniach biomedycznych*, Poznań 2012.

⁴ K. Rezwan et al., *Biodegradable and Bioactive Porous Polymer/Inorganic Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering*, "Biomaterials" 2006, No. 27 (18).

Materiały polimerowe

Materiały polimerowe wykorzystywane w inżynierii tkankowej można podzielić ze względu na ich pochodzenie na polimery naturalne i syntetyczne. Do pierwszej grupy, tak zwanych biopolimerów, zalicza się polisacharydy (skrobia, chityna, pochodne kwasu hialuronowego) i białka (kolagen, elastyna) oraz różnego rodzaju włókna pełniące funkcję wzmacniającą (na przykład naturalne włókna lignocelulozowe). Do drugiej kategorii należą poliestry alifatyczne (polilaktyd PLA, poliglikolid PGA i ich kopolimery oraz polikaprolakton PCL), polimery z grupy krzemooorganicznej, na przykład polidimetylosiloksan PDMS, polihydroksyalkanolany PHA, fumaran poli-propylenu PPF i polihydroksymaśłany PHB. Zarówno syntetyczne polimery biodegradowalne, jak i te nieulegające degradacji wytwarzane są w kontrolowanych warunkach, dzięki czemu posiadają przewidywalne i powtarzalne właściwości fizyczne i mechaniczne, takie jak moduł Younga czy wytrzymałość na ściskanie i rozciąganie. Dodatkową zaletą syntetycznie wytwarzanych biomateriałów jest kontrola ich składu chemicznego i zanieczyszczeń w nich występujących.

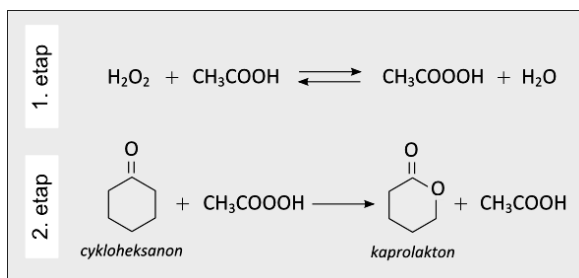
Do najczęściej wykorzystywanych materiałów polimerowych na rusztowania tkankowe zalicza się alifatyczne poliestry – polilaktyd (PLA), poliglikolid (PGA) i polikaprolakton (PCL), które cechują się łatwością przetwarzania i bioresorbują do nietoksycznych substancji, takich jak na przykład dwutlenek węgla i woda⁵. Ryc. 2 przedstawia przykładowy proces syntezy dla PCL⁶. W pierwszym etapie syntezy monomeru kaprolaktonu tworzy się kwas nadoctowy podczas reakcji kwasu octowego z ditlenkiem wodoru. Następnie kwas nadoctowy reaguje z cykloheksanem i powstaje monomer.

Degradacja do nietoksycznych produktów następuje przez hydrolizę i zajmuje sporo czasu ze względu na wysoką masę cząsteczkową⁷. Szybkość degradacji w alifatycznych poliestrach kształtuje się w następującej kolejności: najszybciej degradowuje PGA, następnie PLA, a najdłużej – PCL. Wśród czynników wpływających na kinetykę degradacji znajdują się między innymi: skład chemiczny, konfiguracja struktury, sposób przetwarzania materiału, masa molowa, czynniki środowiskowe, naprężenia, odkształcenia, krystaliczność oraz różne dodatki i wypełniacze. Kontrolowany proces degradacji materiału wszczepianego do żywego organizmu jest jednym z najważniejszych zagadnień, nad którym ciągle prowadzone są prace badawcze.

⁵ W. Szlezzynger et al., *Tworzywa sztuczne. Polimery specjalne i inżynierskie*, t. 2, Rzeszów 2012.

⁶ T. Patrício et al., *Characterisation of PCL and PCL/PLA Scaffolds for Tissue Engineering*, "Procedia CIRP" 2013, No. 5.

⁷ K. Rezwan et al., op. cit.



Ryc. 2. Proces syntezy monomeru kaprolaktonu

Źródło: opracowanie własne.

W tabeli 1 zaprezentowano najważniejsze cechy PCL z punktu widzenia jego zastosowania w inżynierii tkankowej.

Tab. 1. Cechy polikaprolaktonu PCL

Moduł Younga	0,4 GPa
Granica plastyczności	4–25 MPa
Czas degradacji całkowitej	>2–3 lat
Temperatura topnienia T_m	55–65°C
Temperatura zeszklenia T_g	-60°C
Wykazuje charakter hydrofobowy	
Wysoka rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych w temperaturze pokojowej	
Zdolność do tworzenia mieszanin z różnymi polimerami	

Źródło: opracowanie własne na podstawie: W. Szlezzynger et al., op. cit.; M. A. Woodruff et al., *The Return of a Forgotten Polymer – Polycaprolactone in the 21st Century*, "Progress in Polymer Science" 2010, No. 35., s. 1217–1256.

W ostatniej dekadzie coraz ważniejszą rolę zaczynają odgrywać materiały hydrożelowe, które mogą być zrobione zarówno z naturalnych, jak i syntetycznych polimerów usieciowanych przez kowalencyjne lub niekowalencyjne wiązania chemiczne⁸. Hydrożele wykazują strukturę podobną do mi-

⁸ B. Dhandayuthapani et al., *Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review*, "International Journal of Polymer Science" 2011, Vol. 2011.

kromolekularnych komponentów naszego organizmu, są biodegradowalne oraz wspierają formowanie się nowej tkanki. Obecnie używa się ich do regeneracji kości, w leczeniu uszkodzonej chrząstki, a także jako nośniki leków. Do wytworzenia hydrożeli stosuje się między innymi kolagen, alginian, chitozan, PLA i kopolimery PPF.

Materiały ceramiczne

Kolejną grupą materiałów w inżynierii tkankowej jest bioaktywna ceramika. Materiały ceramiczne łatwo tworzą połączenie z tkanką o charakterze chemicznym. Fosforany wapnia cechują się doskonałą biouzgodnością ze względu na swoje chemiczne podobieństwo do kości⁹. Posiadają one właściwości osteokonduktywne, czyli wspomagają proces tworzenia się nowej tkanki kostnej. Fosforany wapnia mogą się krystalizować w sole, takie jak hydroksyapatyt (HAp) lub trójfosforan wapnia (TCP), w zależności od stosunku Ca:P. Hydroksyapatyt (HAp) jest chemicznie podobny do naturalnego składnika kości i tkanek twardych u ssaków. Naturalnie występuje w formie minerału $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, a idealny stosunek Ca:P wynosi 10:6. Wśród trójfosforanów wapnia (TCP) wyróżnia się odmiany wysokotemperaturową (α -TCP) i niskotemperaturową (β -TCP). Pomimo bardzo dobrych właściwości biologicznych HAp i TCP, ich zastosowanie jest ograniczone. Wynika to z powolnej degradacji (w przypadku HAp) i szczególnie niskiej wytrzymałości mechanicznej, niższej niż naturalna kość. Szybkość rozpuszczania tych materiałów zmniejsza się w następującej kolejności: *amorficzny HAp* » *α - TCP* » *β - TCP* » *krystaliczny HAp*.

Właściwości syntetycznych fosforanów wapnia zmieniają się wraz ze zmianą ich stopnia krystaliczności, wielkości ziaren, porowatości i składu chemicznego¹⁰. Pogorszenie właściwości mechanicznych odnotowuje się przy wzroście udziału fazy amorficznej, mikroporowatości i wielkości ziarna.

Bioaktywne szkła są powierzchniowo bioaktywną ceramiką, która po implantacji prowadzi do silnej osteointegracji z tkanką gospodarza. Do wad bioaktywnych szkieł zalicza się niskie właściwości mechaniczne i słabą odporność na pękanie, szczególnie form porowatych. Są to materiały, które nie sprawdzają się w elementach przenoszących znaczące obciążenie.

⁹ K. Rezwan et al., op. cit.

¹⁰ J. Kundu et al., *Biomaterials for Biofabrication of 3D Tissue Scaffolds*, [w]: *Biofabrication. Micro- and Nano-fabrication, Printing, Patterning and Assemblies*, eds. G. Forgacs, W. Sun, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo 2013.

Tab. 2. Właściwości mechaniczne HAp, bioszklą i kości gąbczastej

	Wytrzymałość na ściskanie	Moduł Younga
Hydroksyapatyt HAp	>400 MPa	~100 GPa
Porowaty HAp 82–86%	0,21 – 0,41 MPa	0,83–1,6×10 ⁻³ GPa
Bioszkło (Bioglass®)	~500 MPa	35 GPa
Kość gąbczasta	4–12 MPa	0,1–0,5 GPa

Źródło: opracowanie własne na podstawie: K. Rezwan et al., op. cit.

Materiały metalowe

Metale prezentują najkorzystniejsze właściwości mechaniczne i wytrzymałościowe spośród wcześniej omawianych biomateriałów. Dzięki temu można je zastosować w ortopedii i protetyce jako elementy narażone na działanie dużych sił ściskających. Wymagane jest, by implanty kości miały właściwości mechaniczne porównywalne do kości naturalnej, ponieważ może to doprowadzić do zaniku naturalnej tkanki. Metale wykazują wyższe parametry mechaniczne (między innymi sztywność i twardość) niż naturalna struktura, stąd często dochodzi do przejęcia przenoszonych obciążeń przez implant i redukcji gęstości kości (*stress shielding*).

Niewątpliwymi zaletami materiałów metalowych są ich właściwości mechaniczne, umożliwiające implantom przenoszenie znaczących obciążeń¹¹. Niestety medyczne użycie metali jest wciąż ograniczone czasowo ze względu na niską bioaktywność i uwalnianie toksycznych substancji do ludzkiego organizmu. Główne zalety i problemy związane z biomateriałami metalicznymi w zastosowaniach medycznych zostały zestawione w tabeli 3.

Tab. 3. Zalety i wady biomateriałów metalicznych

ZALETY	WADY I PROBLEMY
korzystne właściwości mechaniczne i wytrzymałościowe	biotolerancja
odporność na zużycie ścierne	zjawisko metalozy

¹¹ X. Zhang et al., *Preparation and Mechanical Property of a Novel 3D Porous Magnesium Scaffold for Bone Tissue Engineering*, "Materials Science and Engineering: C" 2014, No. 42.

wysoka twardość	odporność korozyjna
brak tendencji do tworzenia zakrzepów	
odpowiednie własności elektryczne	
dobra jakość metalurgiczna i jednorodność	

Źródło: opracowanie własne na podstawie: M. Ashby et al., *Materiały inżynierskie. Kształtowanie struktury i właściwości, dobór materiałów*, Warszawa 1996; J. Marciniak, *Biomateriały*, Gliwice 2002.

Do grupy metali mających potencjał w zastosowaniach ortopedycznych w inżynierii tkankowej można zaliczyć:

- tytan i jego stopy,
- stal austenityczną,
- magnez i jego stopy¹².

Ze względu na unikatowe właściwości najbardziej pożądanym materiałem metalicznym wśród biomateriałów jest tytan. Rusztowania tkankowe z jego stopów można wytworzyć metodą drukowania 3D lub selektywnym topieniem wiązką lasera (SLM – *Selective Laser Melting*). Tytan jest materiałem biozgodnym, jednakże nie jest bioaktywny i nie wpływa pozytywnie na przyczepianie się komórek i ich szybki rozwój. Modyfikacja powierzchni stanowi dobre rozwiązanie tego problemu, na przykład pokrywając rusztowanie tkankowe powłoką ceramiczną, hydroksyapatytem.

Ostatnio wiele prac badawczych poświęcono magnezowi i jego stopom¹³. Unikatowe właściwości magnezu, takie jak biozgodność, biodegradowalność i właściwości mechaniczne porównywalne do tych prezentowanych przez ludzką kość gąbczastą, stwarzają możliwość zastosowania go jako rusztowania tkankowego do regeneracji tkanki kostnej. Tabela 4 zawiera zestawienie wybranych parametrów dla magnezu i kości gąbczastej.

Tab. 4. Wybrane właściwości mechaniczne magnezu i kości gąbczastej

	Wytrzymałość na ściskanie [MPa]	Moduł Younga [GPa]
Magnez	11,1–30,3	0,1–0,37
Kość gąbczasta	4–12	0,1–0,5

Źródło: opracowanie własne na podstawie: K. Rezwan et al., op. cit.; X. Zhang et al., op. cit.

¹² Ibidem.

¹³ Ibidem.

Podsumowanie

Inżynieria tkankowa jest skuteczną alternatywą dla tradycyjnych metod leczenia uszkodzonych tkanek i narządów. Powszechnie znane sposoby, takie jak transplantologia czy wykorzystanie sztucznych organów, okazują się dość problematyczne, głównie ze względu na możliwość odrzutu przeszczepu przez organizm, brak integracji z tkanką biorcy czy ograniczony czas użytkowania. Zastosowanie rusztowań tkankowych wytworzonych z odpowiednich biomateriałów umożliwia regenerację wielu zdefektowanych tkanek (między innymi tkanki kostnej i chrzęstnej, skóry, tkanki nerwowej, naczyń krwionośnych).

Spśród kilku grup biomateriałów stosowanych w inżynierii tkankowej polimery biodegradowalne posiadają największy potencjał użytkowy. Rusztowanie wykonane z takiego materiału degradowe się w określony sposób, w czasie dostosowanym do tempa namnażania się komórek. Eliminuje to konieczność usuwania implantu z organizmu pod koniec procesu leczenia, co zwiększa prawdopodobieństwo powodzenia zastosowanej terapii.

BIOMATERIALS USED IN TISSUE ENGINEERING FOR TISSUE REGENERATION

ABSTRACT

Tissue engineering is an interdisciplinary field of science that develops very intensively in recent years. New ways of treatment of damaged tissues and organs are constantly sought. Scaffolds for cell culture appear to be a breakthrough solution with great implementation possibilities in regenerative medicine. Currently, various porous structures supporting adhesion, cell differentiation and cell proliferation are investigated and developed. Choosing the right biomaterial for tissue regeneration is one of the key issues in designing scaffolds and entire treatment process. There is a numerous group of biomaterials used in scaffold production. It is worth listing such as polylactide (PLA), polyglycolide (PGA), polylactide-glycolide (PLGA), polycaprolactone (PCL), chitin, collagen, bioactive calcium phosphate (TCP) and hydroxyapatite (HAp). The purpose of this paper is to present a literature review of the biomaterials used for the production of three-dimensional scaffolds for cell culture. Discussed materials are divided into three groups, i.e. polymers, ceramics and metals.

KEYWORDS

tissue engineering, biomaterials, biodegradable polymers, scaffolds, tissue regeneration

BIBLIOGRAFIA

1. Gogolewski S., *Biomateriały polimerowe*, [w]: *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000. Biomateriały*, red. M. Nałęcz, Warszawa 2003.
2. Atala A., *Regenerative Medicine Strategies*, "Journal of Pediatric Surgery" 2012, No. 47 (1).
3. Leda H., *Materiały inżynierskie w zastosowaniach biomedycznych*, Poznań 2012.
4. Rezwan K. et al., *Biodegradable and Bioactive Porous Polymer/Inorganic Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering*, "Biomaterials" 2006, No. 27 (18).
5. Patrício T. et al., *Characterisation of PCL and PCL/PLA Scaffolds for Tissue Engineering*, "Procedia CIRP" 2013, No. 5.
6. Szlezzynger W. et al., *Tworzywa sztuczne. Polimery specjalne i inżynierskie*, t. 2, Rzeszów 2012.
7. Woodruff M. A. et al., *The Return of a Forgotten Polymer – Polycaprolactone in the 21st Century*, "Progress in Polymer Science" 2010, No. 35.
8. Dhandayuthapani B. et al., *Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review*, "International Journal of Polymer Science" 2011, Vol. 2011.
9. Kundu J. et al., *Biomaterials for Biofabrication of 3D Tissue Scaffolds*, [w]: *Biofabrication. Micro- and Nano-fabrication, Printing, Patterning and Assemblies*, eds. G. Forgacs, W. Sun, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo 2013.
10. Zhang X. et al., *Preparation and Mechanical Property of a Novel 3D Porous Magnesium Scaffold for Bone Tissue Engineering*, "Materials Science and Engineering: C" 2014, No. 42.
11. Ashby M. et al., *Materiały inżynierskie. Kształtowanie struktury i właściwości, dobór materiałów*, Warszawa 1996.
12. Marciniak J., *Biomateriały*, Gliwice 2002.

DATA PRZEKAZANIA TEKSTU: 14.01.2017

DATA ZAACEPTOWANIA TEKSTU: 3.04.2017

Informacje o autorach

Marta Maślanka – studentka chemii na Politechnice Wrocławskiej. Zajmuje się chemią fosforoorganiczną. Jej zainteresowania obejmują syntezę i identyfikację metodami spektroskopowymi związków fosforoorganicznych, znajdujących zastosowanie jako związki aktywne w inhibicji enzymatycznej.

Anna Laska – doktorantka inżynierii materiałowej na Wydziale Mechanicznym Politechniki Łódzkiej. Jej zainteresowania naukowe to przede wszystkim biomateriały oraz inżynieria tkankowa i biomedyczna. W pracy badawczej zajmowała się resorbowalnymi rusztowaniami tkankowymi, zużyciem panewki stawu biodrowego wykonanego z polietylenu oraz cementami kostnymi na bazie polimetakrylanu metylu.

