

ZESZYTY NAUKOWE TOWARZYSTWA DOKTORANTÓW  
UNIwersytetu Jagiellońskiego

## RADA NAUKOWA

Przewodniczący Rady Naukowej

Prof. dr hab. Wojciech Nowak | Rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego

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

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

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

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 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

Prof. dr hab. Karol Musioł | Uniwersytet Jagielloński

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

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 12 (1/2016)

VI KONFERENCJA DOKTORANTÓW  
UNIwersYTETU JagIELLOŃSKIEGO – COLLEGIUM MEDICUM  
23 KWIETNIA 2016 ROKU, KRAKÓW



KRAKÓW 2016

Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ  
ul. Czapskich 4/14, 31-110 Kraków

Redaktor naczelny:  
Marcin Lubecki

Zastępca redaktora naczelnego:  
Arkadiusz Nyzio

Sekretarz redakcji:  
Rafał Kur

Redaktor prowadzący serii:  
Wojciech Tomczyk

Redaktorzy tomu:  
Bartłomiej Jałocha, Wojciech Tomczyk

Komitet naukowy konferencji:  
prof. dr hab. Tomasz Mach  
prof. dr hab. Katarzyna Kieć-Kononowicz  
prof. dr hab. Renata Jachowicz  
prof. dr hab. Rafał Olszanecki  
prof. dr hab. Andrzej Pająk  
dr hab. Grażyna Bochenek, prof. UJ  
dr hab. Marek Kuźniewski, prof. UJ  
dr hab. Jan Bilski  
dr hab. Krzysztof Gil  
dr hab. Danuta Owczarek  
dr hab. Jerzy Tomik

Recenzenci artykułów:  
prof. dr hab. Jacek Jawień (UJ)  
dr hab. Krzysztof Gil (UJ)

Współpraca wydawnicza:  
Wydawnictwo Nowa Strona – Katarzyna Migdał

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

---

© Copyright by Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ  
All rights reserved  
Wydanie I, Kraków 2016

e-ISSN 2082-3827  
p-ISSN 2084-977X

## SPIS TREŚCI

### Materiały konferencyjne

Wykłady specjalne . . . . .	7
Abstrakty konferencyjne . . . . .	13

### Artykuły

Anna Furgała, Kinga Sałat, Adrian Podkova . . . . .	141
Transportery GABA jako cel terapeutyczny dla nowych leków przeciwbólowych	
Anna Bazarnik . . . . .	157
Aktywność elektrodermalna w metodzie biofeedback – zastosowanie kliniczne na przykładzie padaczki	

## CONTENTS

### Conference materials

Special lectures . . . . .	7
Abstracts . . . . .	13

### Articles

Anna Furgała, Kinga Sałat, Adrian Podkowska . . . . .	141
GABA Transporters as a Therapeutic Target for New Analgesic Drugs	
Anna Bazarnik . . . . .	157
Electrodermal Activity in Biofeedback Method Clinical Applica- tion in Epilepsy	

## WYKŁADY SPECJALNE





DR HAB. INŻ. AGNIESZKA SOBCZAK-KUPIEC

## **FOSFORANY WAPNIA JAKO SKŁADNIK BIOMATERIAŁÓW KOŚCIOZASTĘPCZYCH**

AFILIACJA: Instytut Chemii i Technologii Nieorganicznej, Politechnika Krakowska

Bioceramikę hydroksyapatytową w praktyce medycznej stosuje się w postaci proszku, granul, materiału litego, materiału porowatego, składnika kompozytu lub warstwy na różnego rodzaju podłożach.

Materiały polimerowe stosowane w implantologii mają na ogół niekorzystny zespół właściwości mechanicznych takich jak wytrzymałość mechaniczna, moduł Younga i odporność na pękanie. Poprawę tych cech umożliwiają materiały kompozytowe, w których faza hydroksyapatytowa może nadawać odpowiednie właściwości mechaniczne i biologiczne [1]. Możliwość wytworzenia materiałów o kontrolowanych właściwościach mechanicznych oraz o określonym zachowaniu biologicznym oferują kompozyty polimerowe (biostabilne i bioresorbowalne), zawierające jako drugą fazę hydroksyapatyt w postaci cząstek lub włókien [2]. Stosowanie osnów resorbowalnych prowadzi do powstania implantów wielofunkcyjnych, w których po spełnieniu funkcji biomechanicznej (zespoleńia) po procesie resorpcji polimeru faza hydroksyapatytowa może pełnić funkcję rusztowania dla wzrostu tkanki kostnej. Z grupy polimerów bioresorbowalnych w chirurgii kostnej wykorzystuje się głównie kaprolaktam, polilaktydy i ich kopolimery z glikolidem [3]. Dodatek cząstek hydroksyapatytu do polimerów biostabilnych powoduje zmniejszenie trwałości kompozytu w stosunku do materiału wyjściowego.

Kompozyty z dodatkiem hydroksyapatytu wykazują korzystne zachowanie biologiczne. Polega ono na tym, że bioaktywne cząstki (pochodzące od HAp) mogą działać jak kotwy dla tkanki kostnej, co zapewnia dobre połączenie implantów z żywą tkanką. W przypadku kompozytów biostabilnych wprowadzenie do osnowy polimerowej cząstek lub włókien może zmienić mechanizm oddziaływania ze środowiskiem biologicznym i tym samym wpływać na długotrwałą pracę tego typu implantów. Najczęściej stosowanymi w chirurgii kostnej biostabilnymi polimerami są: polietylen, polisulfon, polimetakrylan metylu [4].

Literatura:

- [1] Gasser B., *About composite materials and their use in bone surgery*, "Injury International Journal of the Care of the Injured" 2000, No. 31, S-D48–53.
- [2] Ramakrishna S., Mayer J., Wintermantel E., Leong K. W., *Biomedical application of polymer-composite materials: review*, "Composites Science and Technology" 2011, No. 61, 1189–1224.
- [3] Maurus P. B., Kaeding C. C., *Bioabsorbable Implant Material Review*, "Operative Techniques in Sports medicine" 07-015, 2004, 158–160.
- [4] Santavirta S., Konttinen Y. T., Lappalainen R., Anttila A., Goodman S. B., Lind M., Smith L., Takagi M., Gdmez-Barrena E., Nordsletten L., Xu J. W., *Materials in total joint replacement*, *Biomechanics*, "Current Orthopaedics" 1998, No. 12, 51–57.

DR HAB. JAKUB FICHNA, PROF. UM W ŁODZI

## **KANABINOIDY**

### ***ENFANT TERRIBLE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNY***

AFILIACJA: Zakład Biochemii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Działanie marihuany na ośrodkowy układ nerwowy człowieka znane jest już od blisko 5 tysięcy lat, a sama marihuana jest dziś najczęściej stosowaną spośród wszystkich (nielegalnych) substancji odurzających. Marihuana i kanabinoidy wzbudzają wiele kontrowersji, a ich działanie lecznicze – choć podejmowane są próby stosowania ich między innymi w leczeniu klinicznym bólu migrenowego i chorób nowotworowych – pozostaje wciąż dyskusyjne.

W trakcie wykładu przedstawiona zostanie sytuacja prawna marihuany i kanabinoidów w kraju i na świecie, możliwości ich zastosowania jako leków, a także wyniki badań prowadzonych przez nasz zespół w obrębie przewodu pokarmowego.



## ABSTRAKTY KONFERENCYJNE



MICHAŁ ANDRES, ANNA WOJAS-PELC

## **KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNA ANALIZA RETROSPEKTYWNA PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH Z POWODU RÓŻY W LATACH 2013–2015**

AFILIACJA: Katedra i Klinika Dermatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Róża (*erysipelas*) jest ostrym, bakteryjnym zapaleniem skóry i tkanki podskórnej wywołanym najczęściej przez paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące grupy A. Głównym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju choroby jest defekt funkcji skóry jako bariery ochronnej. W niektórych przypadkach pomimo właściwie stosowanej antybiotykoterapii możliwe jest wystąpienie powikłań w postaci ropni, zapalenia wsierdza, kłębuszkowego zapalenia nerek, zapalenia kości czy sepsy.

**Cel pracy:** Kliniczno-epidemiologiczna analiza retrospektywna pacjentów hospitalizowanych z powodu róży w latach 2013–2015 w Oddziale Klinicznym Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

**Metodyka:** Na podstawie analizy dokumentacji medycznej zebrano informacje uwzględniające między innymi dane epidemiologiczne, miesiąc, w którym, wystąpiła róża, czynniki ryzyka, obecność chorób towarzyszących, parametry laboratoryjne, wartość BMI oraz czas trwania hospitalizacji.

**Wyniki i wnioski:** W latach 2013–2015 w Oddziale Klinicznym Dermatologii hospitalizowano 145 pacjentów z różą – 67 mężczyzn (46,21%) oraz 78 kobiet (53,79%). Najczęstszą lokalizacją róży były: kończyna dolna (125 przypadków; 86,21%), twarz (12 przypadków; 8,28%), kończyna górna (6 przypadków; 4,14%), inna lokalizacja (2 przypadki; 1,37%). U ponad 80% pacjentów hospitalizowanych z powodu róży stwierdzono nadwagę lub otyłość ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) – dotyczyło to szczególnie pacjentów z różą kończyny dolnej. Zaobserwowano także sezonowość zachorowań ze szczytem w okresie letnim oraz spadkiem w okresie zimowym.

KAROLINA BABIUCH, BARBARA KĘSEK, MARIA CHOMYSZYN-GAJEWSKA

**OCENA STĘŻENIA WYBRANYCH CYTOKIN  
PROZAPALNYCH W ŚLINIE PACJENTÓW  
Z RAKIEM PŁASKONABŁONKOWYM  
ORAZ ZABURZENIAMI POTENCJALNIE ZŁOŚLIWYMI  
BŁONY ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ**

AFILIACJA: Katedra i Zakład Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Rak płaskonabłonkowy (*oral squamous cell carcinoma*, OSCC) jest najczęstszą postacią raka jamy ustnej. Bywa on poprzedzony występowaniem zaburzeń potencjalnie złośliwych (*oral potentially malignant disorders*, OPMD). Bezpośredni kontakt śliny ze zmianami patologicznymi w jamie ustnej sprawia, że oznaczanie markerów nowotworowych w ślinie może mieć znaczenie w identyfikacji pacjentów z OSCC. Doniesienia ostatnich lat wskazują na istotny udział cytokin prozapalnych w rozwoju i progresji nowotworów.

Cel pracy: Celem badania była ocena stężenia IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 oraz TNF- $\alpha$  w ślinie pacjentów z OSCC i OPMD oraz ich znaczenia jako potencjalnych markerów transformacji nowotworowej błony śluzowej jamy ustnej.

Metodyka: Badaniem objęto 54 pacjentów: 29 z OPMD bez dysplazji, 7 z OPMD z dysplazją, 9 z OSCC oraz 9 bez zmian patologicznych błony śluzowej jamy ustnej (*control group*, CG). Próbki śliny zebrano i odwirowano w sposób standardowy. Analizę stężenia IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 oraz TNF- $\alpha$  przeprowadzono, wykorzystując zestawy ELISA.

Wyniki: Stężenie IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  było istotnie wyższe w ślinie pacjentów z OSCC, a IL-8 również w ślinie pacjentów z dysplazją w porównaniu do CG. Dodatkowo stężenie IL-8 było istotnie wyższe u pacjentów z OSCC niż u pacjentów z dysplazją. Ponadto zaobserwowano istotnie wyższe stężenie IL-6, IL-8 oraz TNF- $\alpha$  u pacjentów z OSCC w porównaniu do OPMD bez dysplazji.

Wnioski: Wzrost stężenia IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  w ślinie może wskazywać na proces transformacji nowotworowej, a IL-8 również na dysplazję nabłonka błony śluzowej jamy ustnej u osób bez zdiagnozowanych wcześniej OPMD. Ponadto wzrost stężenia IL-6, IL-8 oraz TNF- $\alpha$  może wskazywać na transformację nowotworową OPMD bez dysplazji.



ANNA BAR\*, KRZYSZTOF JASIŃSKI\*\*, ŻANETA BARTEL \*\*,  
TOMASZ SKÓRKA\*\*, STEFAN CHŁOPICKI\*/\*\*\*

## OCENA DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA W MODELACH MYSICH Z WYKORZYSTANIEM OBRAZOWANIA MR *IN VIVO*

AFILIACJA: \* Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Katedra Farmakologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Tomografii Magnetyczno-Rezonansowej, Instytut Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego, Polska Akademia Nauk; \*\*\* Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET), Uniwersytet Jagielloński

Rozwój metod pozwalających na ocenę stanu śródbłonka *in vivo* w modelach zwierzęcych jest kluczowy dla badań przedklinicznych, mających na celu potwierdzenie skuteczności farmakoterapii śródbłonka, którego dysfunkcja przyczynia się do rozwoju wielu chorób. Wyzwaniem w stosowaniu fizycznych metod oceny stanu śródbłonka u małych zwierząt jest wymóg wysokiej rozdzielczości czasowo-przestrzennej, czemu może sprostać obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (MRI).

Celem badania było opracowanie protokołu MRI służącego do oceny głównych cech dysfunkcji śródbłonka *in vivo* u myszy, obejmujących upośledzenie zależności od śródbłonka rozkurczu naczyń krwionośnych oraz zwiększenie jego przepuszczalności.

Badaniu poddano pień ramiennie-główny (BCA) oraz tętnicę szyjną wspólną lewą (LCA) u myszy z dysfunkcją śródbłonka (myszy z miażdżycą-ApoE/LDLR<sup>-/-</sup>, karmione dietą wysokotłuszczową-HFD, traktowane L-NAME) w porównaniu do myszy kontrolnych-C57BL/6J oraz leczonych ApoE/LDLR<sup>-/-</sup> (perindopril, MNA). Sekwencję 3DIntraGate@FLASH (Bruker, Germany) zastosowano do oceny zmian pola przekroju poprzecznego (CSA) oraz objętości naczyń po podaniu acetylocholino, jak również do oceny przepuszczalności śródbłonka na podstawie zmian czasów T1 wokół światła naczynia po podaniu środka kontrastowego. U myszy ApoE/LDLR<sup>-/-</sup> oraz HFD zaobserwowano paradoksalny skurcz naczyń (CSA: ok. -30% BCA, ok. -50% LCA vs. rozkurcz u myszy kontrolnych: ok. 25% oba naczynia) oraz wzrost przepuszczalności śródbłonka BCA (zmiana T1: ok. -25% vs. ok. -5% u myszy kontrolnych). Odpowiedź naczynia na acetylocholinę była zniesiona u myszy traktowanych L-NAME. Zaburzony rozkurcz naczyń u myszy ApoE/LDLR<sup>-/-</sup> uległ poprawie po miesiącu leczenia perindoprilem (10 mg/kg) lub MNA (100 mg/kg) (objętość odpowiednio: ok. 10% i ok. 4% vs. ok. -3% u myszy ApoE/LDLR<sup>-/-</sup> nieleczonych). Proponowana technika MRI pozwala na szybką i rzeczywistą ocenę stanu oraz monitorowanie skuteczności farmakoterapii śródbłonka naczyniowego *in vivo* w modelach mysich chorób, którym towarzyszy dysfunkcja śródbłonka.

ADAM BEDNARSKI\*, KATARZYNA STOLARZ-SKRZYPEK\*,  
MALGORZATA KLOCH-BADELEK\*, AGATA FRANCIK\*\*, GRZEGORZ KIELBASA\*,  
KALINA KAWECKA-JASZCZ\*, DANUTA CZARNECKA\*

**PODSKÓRNE MAGAZYNOWANIE SODU,  
REPREZENTOWANE PRZEZ STĘŻENIE  
ŚRÓDBŁONKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU  
NACZYŃ TYPU C, MODULUJE ZWIĄZEK POMIĘDZY  
PODAŻĄ SODU A CIŚNIENIEM TĘTNICZYM U LUDZI**

AFILIACJA: \* I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Farmacji Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Cel: Śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń typu C (VEGF-C) jest nowym markerem akumulacji sodu w tkance podskórnej. Badania na modelu zwierzęcym wykazały istotną zależność pomiędzy nadmiernym spożyciem sodu, zwiększeniem stężenia VEGF-C w osoczu, a wzrostem ciśnienia tętniczego. Celem niniejszej pracy było zbadanie zależności pomiędzy spożyciem sodu, stężeniem VEGF-C a ciśnieniem tętniczym w populacji ogólnej.

Metodologia: Badaniem objęto 198 osób, nieleczonych hipotensyjnie, rekrutowanych z populacji ogólnej z terenu województwa małopolskiego. Urządzenia do całodobowego automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego (Space-Labs 90207) zostały zaprogramowane do wykonywania pomiarów co 15 min w ciągu dnia i co 30 min w nocy. Spożycie sodu oceniano na podstawie 24-godzinne go wydalania sodu z moczem. Stężenie VEGF-C w osoczu oznaczono za pomocą testu ELISA w certyfikowanym laboratorium. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania SAS w wersji 9.3.

Wyniki: Badana grupa obejmowała 91 mężczyzn i 107 kobiet, w średnim wieku 40,3 lat, ze średnim ciśnieniem tętniczym 124,8 /84,2 mm Hg. Oznaczone 24-godzinne wydalanie sodu wynosiło 162 mmol/24 h, a średnie stężenie VEGF-C w surowicy 1238 pg/ml. Analizy wieloczynnikowe standaryzowano względem wieku, płci, BMI, leczenia hipotensyjnego, stylu życia, CRP i wydalania sodu. Zaobserwowaliśmy negatywny związek pomiędzy stężeniem VEGF-C w osoczu a wysokością zarówno 24-godzinne go ciśnienia skurczowe go ( $p=0,0473$ ;  $r=-0,0017$ ), jak i rozkurczowe go ( $p=0,0491$ ;  $r=-0,0014$ ).

Wnioski: W populacji o wysokiej podaży sodu w diecie stężenie VEGF-C w osoczu jest negatywnie skorelowane z 24-godzinnymi wartościami ciśnienia tętniczego. Skuteczna podskórna akumulacja sodu, pośrednio reprezentowana przez stężenie VEGF-C w osoczu, może zapobiegać nadmiernemu wzrostowi ciśnienia tętniczego u osób z wysokim spożyciem sodu.

MATEUSZ BRÓZDA, AGNIESZKA SARNECKA, MARCIN WALIGÓRA, MAGDALENA NOWACKA, GRZEGORZ KOPEĆ, PIOTR PODOLEC

## **WPLYW REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM**

AFILIACJA: Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Wstęp: Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) charakteryzuje wzrost ciśnienia w łożysku płucnym. Wprowadzenie nowoczesnych leków swoistych dla TNP poprawiło rokowanie, niemniej jednak bardzo ważnym zagadnieniem pozostaje ograniczenie codziennej aktywności fizycznej chorych, wpływające na jakość życia i samodzielne funkcjonowanie w społeczeństwie.

Celem pracy jest ocena wpływu 12-tygodniowego programu nadzorowanych ćwiczeń fizycznych na jakość życia pacjentów z TNP.

Metodologia: Do badania włączani byli pacjenci z TNP w klasie wydolności II-IV wg WHO na stabilnej terapii farmakologicznej trwającej przynajmniej 3 miesiące. W skład programu rehabilitacji wchodził 2-tygodniowy okres rehabilitacji stacjonarnej połączony z 10-tygodniowym okresem rehabilitacji domowej monitorowanej telemetrycznie. U każdego pacjenta przed włączeniem do badania oraz po 12 tygodniach oceniono jakość życia przy użyciu polskiej wersji kwestionariusza SF-36 (Short Form Health Survey).

Wyniki: 8 pacjentów (5 kobiet i 3 mężczyzn) z TNP (5 z idiopatycznym TNP, 3 z zespołem Eisenmengera) w średnim wieku  $49,5 \pm 12,8$  lat ukończyło pełny 12-tygodniowy program rehabilitacji. Po 12 tygodniach odnotowaliśmy istotną poprawę jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie wskaźników ogólnego poczucia zdrowia ( $p=0,036$ ) oraz w wyniku ogólnym ( $p=0,018$ ). Natomiast nie odnotowaliśmy różnicy w zakresie wskaźników funkcjonowania fizycznego ( $p=0,529$ ), ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ( $p=0,208$ ), dolegliwości bólowych ( $p=0,398$ ), witalności ( $p=0,529$ ), funkcjonowania społecznego ( $p=0,398$ ), ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych ( $p=0,593$ ) i poczuciu zdrowia psychicznego ( $p=0,327$ ).

Wnioski: 12-tygodniowy program rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z TNP wpłynął na poprawę ogólnego poczucia zdrowia, natomiast pozostałe składowe jakości życia pozostały bez zmian. Rehabilitacja kardiologiczna może stać się obiecującym uzupełnieniem leczenia farmakologicznego pacjentów z TNP.

AGATA BRYK\*\*/\*\*, MAGDALENA PIRÓG\*\*\*,  
KRZYSZTOF PLENS\*\*\*\*, ANETTA UNDA\*/\*\*

## **OBFITE KRWAWIENIE MIESIĘCZNE U KOBIET LECZONYCH RYWAROKSABANEM A RYZYKO NAWROTU ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ**

AFILIACJA: \* Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II; \*\*\* Oddział Endokrynologii Ginekologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\*\* KCRI, Kraków

**Wprowadzenie:** Leki przeciwkrzepliwe zwiększają ryzyko obfitego krwawienia miesięcznego (*heavy menstrual bleeding* – HMB). Celem pracy była ocena HMB u miesiączkujących kobiet leczonych rywaroksabanem po incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (*venous thromboembolism* – VTE).

**Materiały i metody:** Oceniliśmy predyktory HMB, interwencje zmniejszające HMB oraz częstość występowania nawrotów VTE podczas *follow-up* o medianie czasu trwania 15 miesięcy u 63 kobiet leczonych rywaroksabanem i 42 dopasowanych wiekiem kobiet leczonych antagonistami witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA) po  $\geq 3$  miesiącach od incydentu VTE.

**Wyniki:** HMB była zgłaszana częściej u kobiet leczonych rywaroksabanem niż leczonych VKA (22 [34,9%] vs. 7 [16,7%];  $p=0,047$ ). Kobiety leczone rywaroksabanem częściej wymagały interwencji zmniejszających krwawienie, takich jak przerwanie antykoagulacji na 2–3 dni (12 [19%]), stosowanie kwasu traneksamowego (4 [6%]) oraz krótkotrwała zamiana leczenia na heparynę niskocząsteczkową (5 [8%]), w porównaniu do kobiet leczonych VKA (21 [33%] vs. 5 [12%];  $p=0,020$ ). Terapia rywaroksabanem predysponowała do HMB (iloraz szans [*odds ratio* – OR] 2,68; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,06–7,47;  $p=0,036$ ) oraz interwencji zmniejszających krwawienie menstruacyjne (OR 3,70; 95% CI 1,35–11,96;  $p=0,010$ ). Odnotowano 9 (8,5%) nawrotów VTE, w tym 6 w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego, bez różnic w częstości pomiędzy terapią rywaroksabanem a VKA. Interwencje podczas menstruacji oraz przerwa w leczeniu antykoagulacyjnym na 2–3 dni predysponowały do nawrotu VTE (OR 4,46; 95% CI 1,09–19,48;  $p=0,038$  oraz OR 5,60; 95% CI 1,24–24,22;  $p=0,026$ ).

**Wnioski:** Zwiększona częstość HMB u kobiet leczonych rywaroksabanem w porównaniu do pacjentek leczonych VKA może pośrednio zwiększać ryzyko nawrotu VTE.

BARTOSZ BRZozowski, DANUTA Owczarek, BEATA LICKIEWICZ,  
MAŁGORZATA ZWOLIŃSKA-WCISŁO, TOMASZ MACH

## **OBRAZ KLINICZNY NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT W KONTEKŚCIE STRESU I INNYCH CZYNNIKÓW MOGĄCYCH WYWOŁAĆ ZAOSTRZENIE OBJAWÓW KLINICZNYCH**

AFILIACJA: Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Do nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ) należą wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C). Choroby te przebiegają przewlekłe z okresami zaostrzeń objawów klinicznych i remisji. Celem pracy jest zbadanie czynników mogących mieć wpływ na zaostrzenie aktywności klinicznej NZJ, ze szczególnym uwzględnieniem stresu.

**Materiał i metody:** U chorych na WZJG i ChL-C (wiek 18–65 lat) badania obejmują w okresie zaostrzenia i remisji ocenę markerów stanu zapalnego, wybranych hormonów oraz mieloperoksydazy w surowicy krwi. U pacjentów wykonywana jest kolonoskopia (w okresie remisji sigmoidoskopia), badana jest aktywność procesu zapalnego jelita, a w wycinkach błony śluzowej jelita grubego ocena histopatologiczna zapalenia i ekspresja cytokin IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ . Ponadto przeprowadzane są wybrane testy psychologiczne (KPS i CISS). W grupie kontrolnej (pacjenci z wykluczoną chorobą organiczną jelita grubego) badania obejmują ww. badania krwi.

**Wyniki:** Do dotychczasowych badań zakwalifikowano 62 pacjentów z NZJ (26 mężczyzn, 36 kobiet, średnia wieku 41,9  $\pm$  16,9 lat), 34 pacjentów z ChL-C (15 z objawami zaostrzenia, 19 w remisji) oraz 28 pacjentów z WZJG (12 w zaostrzeniu, 16 w remisji). W zdecydowanej większości (n=53 chorych, [85,483%] vs. [89,7%]) wyniki pomiaru stresu testem KPS mieściły się w granicach normy. U 53 [72,621%] pacjentów w grupie badanej nie udało się wskazać dominującego sposobu radzenia sobie ze stresem.

**Wnioski:** Stres stanowi istotny czynnik ryzyka zaostrzeń NZJ. U większości pacjentów z WZJG oraz ChL-C nie wykazano dominującego sposobu radzenia sobie ze stresem w sytuacjach trudnych.

KAROLINA BRZUSZKIEWICZ, DIANA HODOROWICZ-ZANIEWSKA

## RETROSPEKTYWNA ANALIZA ADH

AFILIACJA: I Katedra Chirurgii Ogólnej i Kliniki Chirurgii Gastroenterologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

ADH (atypowy rozrost przewodowy) to zmiana o niepewnym charakterze biologicznym, która może wskazywać na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi. Celem badania była analiza częstości występowania raka w materiale histopatologicznym po szerokim wycięciu łoży po biopsji mammotomicznej, w czasie której zdiagnozowano ADH, oraz ocena cech morfologicznych ADH w badaniach obrazowych.

Spośród ponad 3700 pacjentek poddanych biopsji mammotomicznej w latach 2000–2015 w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie wyodrębniono 70 chorych z rozpoznaniem ADH. W przypadku 66 pacjentek docięto łożę po biopsji.

U 19 pacjentek po szerokim wycięciu łoży po biopsji rozpoznano raka w materiale histopatologicznym, w tym w 9 przypadkach raka inwazyjnego. W przeprowadzonej analizie cech morfologicznych czynnikami predykcyjnymi rozpoznania raka w materiale operacyjnym były: wielkość zmiany większa niż 1 cm ( $p=0,03$ ), rozmyte granice w mammografii ( $p=0,015$ ) oraz nieregularny kształt w badaniu ultrasonograficznym ( $p=0,0023$ ). Korelacja pomiędzy rozpoznaniem raka w badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego a skalą BI-RADS przy podziale na dwie grupy: 1 (0,4,5) i 2 (1,2,3) była dla BI-RADS MMG na poziomie  $p=0,0016$ , dla BI-RADS USG na poziomie  $p=0,66$ .

Rozpoznanie ADH w biopsji mammotomicznej wymaga szerokiego wycięcia łoży po biopsji. Procedura ta jest szczególnie uzasadniona w przypadku zmian, których obraz kliniczny nie odpowiada wynikowi badania histopatologicznego biopatu, a także w przypadku zmian większych niż 1 cm, w których ryzyko pozostawienia zmian resztkowych jest większe. Ocena zmiany w skali BIRADS w mammografii koreluje lepiej z badaniem histopatologicznym niż jej ocena w badaniu ultrasonograficznym.

MARTYNA CHWAŁ-BŁASIŃSKA, BERNADETTA JANUSZ, BOGDAN DE BARBARO

## **LEKOOPORNOŚĆ W DEPRESJI. RODZINNY PROCES UZGADNIANIA, CZYM JEST CHOROBA AFEKTYWNA**

AFILIACJA: Zakład Terapii Rodzin, Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Badania mają szczególne znaczenie wobec niepowodzeń w leczeniu tzw. depresji lekoopornej, bowiem ryzyko związane z zachorowaniem na depresję w ciągu całego życia może wynosić do 17%. Uważa się, że nawet 50–60% pacjentów nie uzyskuje remisji w wyniku wprowadzonego leczenia przeciwdepresyjnego (Fava 2003). Główną podstawą teoretyczną badania jest biopsychospołeczny model rozumienia zaburzeń (Wood 2012). Objawy zaburzeń rozumiane są nie tylko jako własność indywidualnej psychiki, ale też jako część systemu. Istotne znaczenie ma to, jak jest definiowana sama choroba i jej lekooporność przez system (w tym przypadku – rodzinę).

Cel pracy: Głównym celem projektu badawczego jest zrozumienie dynamiki funkcjonowania rodzin pacjentów z zaburzeniami afektywnymi jednobiegunowymi oraz procesów komunikacyjnych zachodzących w rodzinach, a także eksploracja zjawisk systemowych związanych z opornością na leczenie w przebiegu tego zaburzenia.

Metodyka: Do analizy konsultacji rodzinnych używana jest metodologia teorii ugruntowanej ( Glaser, Strauss 2009).

Wyniki: Wyniki pokazują, że – zgodnie z perspektywą konstrukcjonizmu społecznego – zachodzi zależność między tym, jak choroba jest opisywana (jak jest konceptualizowana), a w jaki sposób przebiegają interakcje w rodzinie (Deissler 1998; de Barbaro 2014).

Wnioski: Badania w istotny sposób dookreślają znaczenie nefarmakologicznych czynników w przypadku niepowodzeń leczenia depresji, które powinny być brane pod uwagę przy planowaniu oddziaływań leczniczych.

DOMINIK CIENIAWSKI, EWA IGNACAK, ALINA BĘTKOWSKA-PROKOP,  
PRZEMYSŁAW MIARKA, MAREK KUŹNIEWSKI, WŁADYSŁAW SUŁOWICZ

## **BIEGUNKA U PACJENTÓW WE WCZESNYM OKRESIE PO PRZESZCZEPNIENIU NERKI – CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I CZYNNIKI ETIOLOGICZNE**

AFILIACJA: Katedra Nefrologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Wstęp: Biegunka jest jednym z najczęstszych powikłań ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wynika to między innymi ze stosowania leków immunosupresyjnych, większej częstości występowania zakażeń (w tym *Clostridium difficile*) i konieczności stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii. Występujące wraz z biegunką zaburzenia wchłaniania mogą wiązać się z nieadekwatnymi poziomami leków immunosupresyjnych i zwiększonym ryzykiem odrzucania.

Cel: Ocena częstości występowania i czynników etiologicznych biegunki u pacjentów we wczesnym okresie po transplantacji nerki.

Metodyka: Analizą objęto pacjentów po przeszczepieniu nerki w latach 2013–2015. Wczesny okres po przeszczepieniu został określony jako czas do wypisu po pierwszej hospitalizacji. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiła biegunka, wykonywano badania mikrobiologiczne stolca. Zakażenie *Clostridium difficile* było stwierdzane w przypadku dodatniego wyniku oznaczenia obecności toksyn i antygeny.

Wyniki: Do badania włączono 159 chorych. W trakcie wczesnego okresu po transplantacji biegunka wystąpiła u 14 osób (8,81%). Zakażenie *C. difficile* zostało potwierdzone u 8 chorych (5,03%). Czas hospitalizacji był istotnie dłuższy w grupie chorych z biegunką (28,2 vs. 19,1 dni;  $p=0,007$ ). Nie obserwowano różnic pomiędzy średnimi wieku w momencie transplantacji pomiędzy grupami (52,9 vs. 48,8 lat;  $p=0,393$ ). Stosowanie leczenia indukcyjnego nie wiązało się z większą częstością biegunki ( $X^2=0,21$ ;  $p=0,645$ ) ani z ryzykiem zakażenia *C. difficile* ( $X^2=0,06$ ;  $p=0,813$ ). Grupa chorych, u których wystąpiła biegunka, charakteryzowała się większą częstością występowania opóźnionej czynności graftu ( $X^2=3,92$ ;  $p=0,048$ ).

Wnioski: Biegunka jest często spotykanym problemem klinicznym u pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki. Jedną z najczęstszych jej przyczyn jest zakażenie *Clostridium difficile*. Występowanie biegunki wiąże się z przedłużoną hospitalizacją i częstszym występowaniem opóźnionej czynności nerki przeszczepionej.



ELIZA DRWAL

## **WPLYW WYBRANYCH WIELOPIERŚCIENIOWYCH WĘGLOWODORÓW AROMATYCZNYCH (WWA) NA SEKREJCJĘ HORMONÓW STEROIDOWYCH ŁOŻYSKA NA UNIKATOWYM MODELU KOKULTUR JEDNOSTKI PŁODOWO-ŁOŻYSKOWEJ**

AFILIACJA: Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński

Łożysko jest kluczowym organem endokrynnym w trakcie rozwoju płodu. W biosyntezę hormonów steroidowych: progesteronu (P4) i estradiolu (E2), zaangażowane są trzy kompartmenty: maczynny, łożyskowy i płodowy. Badania epidemiologiczne ostatnich lat wskazują, że uwalniane do środowiska z powodu działalności człowieka wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) mają negatywny wpływ na rozwój płodu. Brak jednak danych na temat działania WWA na funkcje endokryne łożyska.

Celem prezentowanych badań było zaadaptowanie i scharakteryzowanie modelu kokultur linii komórkowej JEG-3 (odpowiednik komórek cytotrofoblastu łożyska) z linią komórkową H295R (odpowiednik komórek nadnerczy płodu), odzwierciedlającą w warunkach *in vitro* jednostkę płodowo-łożyskową, oraz określenie wpływu wybranych WWA i ich mieszaniny na sekrecję steroidów na zaadaptowanym modelu.

Komórki JEG-3 hodowano oddzielnie lub w insertach z komórkami H295R. Po 24, 48 i 72 godzinach hodowli w medium oznaczono poziom P4 i E2 metodą EIA, natomiast w komórkach ekspresję enzymów steroidogennych: 3 $\beta$ HSD i CYP19 oraz receptorów: PR, ER $\alpha/\beta$ , AhR metodą Western blot. Wykorzystując model kokultur JEG-3/H295R, określono wpływ wybranych WWA (naftalen, fenantren, antracen i pyren) oraz ich mieszaniny, w dawkach oznaczonych w tkance łożyska, na sekrecję steroidów metodą EIA.

Wykazano wyższą sekrecję hormonów steroidowych oraz ekspresję białka badanych enzymów i receptorów w kokulturach JEG-3/H295R w porównaniu z monokulturą JEG-3, co wskazuje na ich współdziałanie. Jednocześnie zaobserwowano, że fenantren, pyren oraz mieszanina WWA istotnie statystycznie hamują sekrecję P4, nie wpływając na sekrecję E2.

Podsumowując, model kokultur komórek JEG-3/H295R jest dobrym narzędziem do badań wpływu toksycznie działających związków na jednostkę maczyno-płodową. WWA poprzez obniżenie sekrecji P4 zaburzają funkcje endokryne tworzącego się łożyska. / Finansowanie: K/ZDS/005404.

ANNA DZIEŻA-GRUDNIK\*, JOANNA SULICKA-GRODZICKA\*, MAGDALENA STRACH\*, EWA KLIMEK\*, MARIUSZ KORKOSZ\*\*, TOMASZ GRODZICKI\*

## **SZTYWNOŚĆ NACZYŃ A WARTOŚĆ WSKAŹNIKÓW ZAPALNYCH U PACJENTÓW Z WCZESNYM REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW ORAZ ZESZTYWNIAJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA**

AFILIACJA: \* Klinika Chorób Wewnętrznych, Oddział Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie; \*\* Klinika Chorób Wewnętrznych, Oddział Reumatologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Wstęp: Pacjenci z chorobami zapalnymi stawów, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), obarczeni są zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z populacją ogólną. Jednak przyspieszonego procesu tworzenia blaszki miażdżycowej wydaje się nie tłumaczyć w pełni obecność klasycznych czynników ryzyka tych chorób. Główną rolę w procesie uszkodzenia endotelium i tworzenia blaszki miażdżycowej u wyżej wymienionych pacjentów może odgrywać nasilony stan zapalny.

Celem tego badania była ocena sztywności naczyń u pacjentów z wczesnym RZS i ZZSK oraz ustalenie ewentualnej zależności pomiędzy sztywnością naczyń i wartością wskaźników zapalnych.

Materiały i metody: Przebadano 71 pacjentów dotychczas nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (26 z RZS, 45 z ZZSK) oraz 29 osób zdrowych. Oceniono obecność tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, poziom wskaźników zapalnych oraz sztywność ścian naczyń (prędkość fali tętna i wskaźnik wzmocnienia). Analizę statystyczną wykonano przy użyciu testu jednoczynnikowej ANOVA, testów *post-hoc* oraz testu Spearmana.

Wyniki: Średni wiek pacjentów z RZS wyniósł 40 lat, 33 lata z ZZSK oraz 32 lata w grupie kontrolnej. Grupy te nie różniły się większością klasycznych czynników ryzyka. Średni czas trwania RZS wynosił 12 miesięcy, a ZZSK 6 lat. Pomimo statystycznie istotnych wyższych wartości wskaźników zapalnych (takich jak OB, hsCRP, IL-6 oraz TNF $\alpha$ ) grupy te nie różniły się sztywnością ścian naczyń. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy wskaźnikami zapalnymi a sztywnością ścian naczyń.

Wnioski: U pacjentów z wczesnym RZS oraz ZZSK pomimo obecności nasilonego stanu zapalnego sztywność naczyń nie jest istotnie zwiększona.

ROKSANA EPA

## **FUNKCJONOWANIE TEORII UMYSŁU I EMPATHII U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI NASTROJU**

AFILIACJA: Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Założenia:** Jednym z wysuwających się na pierwszy plan przejawów zaburzeń afektywnych – zarówno choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), jak i depresji nawracającej (choroby afektywnej jednobiegunowej, ChAJ) – są zaburzenia funkcjonowania społecznego, obejmujące między innymi trudności w zawieraniu i utrzymywaniu relacji interpersonalnych. Według wielu badań ich obecność właściwa jest zarówno dla epizodów, w których utrzymują się wyraźne objawy (hipo/manii i depresji – w przebiegu obu wspomnianych chorób), jak i dla oddzielających je przeważnie okresów wyrównanego nastroju (eutymii). W poczet konstruktów powstałych w celu wytłumaczenia psychologicznych podstaw funkcjonowania społecznego człowieka zalicza się teorię umysłu oraz empatię wraz z ich komponentami emocjonalnymi i poznawczymi. Autorzy badań naukowych oraz klinicyści zwracają uwagę na zakłócenia w zakresie funkcjonowania wspomnianych konstruktów współwystępujące często z chorobami afektywnymi. Uważa się, że owe zakłócenia mogą stanowić nie tylko konsekwencję zaburzeń nastroju, ale również ich endofenotyp.

**Cel:** Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wybranych aspektów funkcjonowania teorii umysłu oraz empatii u osób z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej lub depresji nawracającej.

**Metodyka:** Przegląd aktualnych wyników badań powiązanych tematycznie z przedmiotem prezentacji.

**Wyniki i wnioski:** Istnieje wiele doniesień, w których potwierdzono obecność zaburzeń w zakresie funkcjonowania teorii umysłu i zdolności empatyzowania u osób posiadających diagnozę choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej. Wydaje się zatem, że zakłócenia dotyczące poznania społecznego są powszechnym uzupełnieniem obrazu klinicznego zaburzeń nastroju. Bliższe przyjrzenie się tej problematyce może przyczynić się do lepszego rozumienia pacjentów, a co za tym idzie – do poprawy jakości oferowanego im leczenia obejmującego zarówno farmakoterapię, jak i psychoterapię.

PAULINA FATYGA, ANNA SKALSKA, MAŁGORZATA FEDYK-ŁUKASIK

## OCENA POWIĄZAŃ POMIĘDZY WSKAŹNIKAMI SPRAWNOŚCI FIZYCZNEJ, STANU ODŻYWIENIA I WIELKOŚCIĄ MASY MIĘŚNIOWEJ A UBYTKIEM MASY KOSTNEJ U OSÓB STARSZYCH

AFILIACJA: Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: W postępującym równolegle zaniku tkanki mięśniowej i kostnej sugeruje się udział tych samych czynników: genetycznych, środowiskowych, procesu starzenia, braku aktywności fizycznej, współchorobowości.

Cel pracy. Ocena zależności pomiędzy stanem odżywienia, sprawnością fizyczną i wielkością masy mięśniowej a ubytkiem tkanki kostnej u osób starszych.

Metodyka: Stan odżywienia oceniono BMI oraz skalą Mini Nutritional Assessment (MNA). Parametry mięśniowe (ALM – suma masy mięśni kończyn, LBM – całkowita masa mięśni) i kostne zmierzono densytometrycznie. Siłę uścisku dłoni (*hand-grip*) zmierzono dynamometrem. Sprawność fizyczną oceniono testem „Wstań i idź” (Up&Go) i prędkością chodu (V). Porównano grupy: z niską masą mięśniową (mężczyźni – ALM<19,75 kg oraz kobiety – ALM<15,02 kg) vs. o prawidłowej masie oraz osoby z masą kostną niską  $T_{score} \leq -2,5$  i prawidłową  $T_{score} > -2,5$ .

Wyniki. Średni wiek 117 badanych (49 kobiet) wynosił  $75,9 \pm 7,8$  lat. W grupie z niską masą mięśniową stwierdzono niższe wartości MNA i siły mięśniowej. Osoby z  $T_{score} \leq -2,5$  w porównaniu z grupą z  $T_{score} > -2,5$  były starsze, miały niższe parametry antropometryczne, dłuższy czas Up&Go i niższy *hand-grip*. Wykazano dodatnią korelację: pomiędzy zawartością % tkanki kostnej (L2-L4) i  $T_{score}$  a *hand-grip* ( $r=0,36$ ,  $p=0,002$ ), pomiędzy LBM i L2-L4%,  $T_{score}$  (dla obu  $r=0,38$ ,  $p=0,001$ ) oraz masą mięśni kończyn i tkanką kostną ( $r=0,35$ ,  $r=0,02$ ). Stwierdzono ujemne korelacje pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej ramion a *hand-grip* ( $r=-0,37$ ,  $p=0,004$ ) oraz wielkością tkanki tłuszczowej kończyn dolnych a *hand-grip* ( $r=-0,41$ ,  $p=0,002$ ),  $V_{chodu}$  ( $r=-0,27$ ,  $p=0,04$ ), a także dodatnią korelację z czasem Up&Go ( $r=0,27$ ,  $p=0,04$ ).

Wnioski. Istnieje zależność między wielkością masy kostnej a masą i siłą mięśniową. Osteo-sarkopenia związana jest z gorszym stanem odżywienia i gorszą sprawnością fizyczną. Większa zawartość tkanki tłuszczowej związana jest z wyższą masą kostną, ale z niższą siłą mięśniową i gorszą sprawnością fizyczną.

ELŻBIETA FIEDOR

## **WPLYW ANTAGONISTÓW RECEPTORA LEPTYNY NA EKSPRESJĘ GENÓW I BIAŁEK CYKLU KOMÓRKOWEGO W NABŁONKOWYCH NOWOTWORACH JAJNIKA**

AFILIACJA: Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński

Wśród nowotworów ginekologicznych nowotwór jajnika zajmuje pierwsze miejsce pod względem śmiertelności. Liczne badania wskazują na powiązanie częstości zachorowań z otyłością i zwiększoną ekspresją receptora leptyny. W wyniku stosowania selektywnych antagonistów receptora leptyny spodziewamy się odwrócenia negatywnych efektów działania leptyny na komórki o zwiększonej ekspresji receptora. Wcześniejsze wyniki badań wykazały hamujący wpływ antagonistów jej receptora: SHLA (superaktywny antagonist receptoru leptyny) i Lan-2 (mutant L39A/D40A/F41A/I42A) na proliferację komórek nowotworu jajnika, bez wpływu na apoptozę.

Celem obecnych badań było określenie wpływu antagonistów receptora leptyny, SHLA i Lan-2, na aktywację wybranych genów i białek cyklu komórkowego. Ekspresję genów określono za pomocą metody qPCR, natomiast poziom białek zmierzono metodą Western blot.

Badając wpływ antagonistów na ekspresję białek, wybraliśmy CDK4 i cyklinę D z fazy G1 cyklu komórkowego, CDK2 i cyklinę A z fazy S oraz czynnik E2F1, będący aktywatorem transkrypcji, który odgrywa kluczową rolę w rozpoczęciu oraz progresji cyklu komórkowego. Wykazano, że zarówno SHLA, jak i Lan-2 hamowały leptyną stymulowaną ekspresję CDK2 i CDK4 w obu badanych liniach komórkowych, dodatkowo w linii CaOV-3 obniżając poziom cykliny D1.

Obserwowany we wcześniejszych badaniach hamujący wpływ antagonistów receptora leptyny na proliferację komórek nowotworu jajnika jest wynikiem ich bezpośredniego działania na ekspresję genów i białek cyklu komórkowego, zwłaszcza na kompleksy cykliny/cdk. Z naszych badań wynika, że Lan-2 jest antagonistą działającym także w przypadku opornych na chemioterapię nowotworów, których przedstawicielem jest linia OVCAR-3.

AGATA FRANCZYK\*, KATARZYNA STOLARZ-SKRZYPEK\*\*,  
AGNIESZKA OLSZANECKA\*\*, WIKTORIA WOJCIECHOWSKA\*\*,  
ANNA WESOŁOWSKA\*, DANUTA CZARNECKA\*\*

## **KWAS KALCYTROINOWY – GŁÓWNY METABOLIT WITAMINY D – JAKO WSKAŹNIK POZANERKOWEJ AKTYWACJI CHOLEKALCYFEROLU ORAZ PRZEBUDOWY ŚCIANY NACZYNIOWEJ**

AFILIACJA: \* Zakład Farmacji Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Cel: Celem projektu była ocena zależności pomiędzy ilorazem dobowej ilości wydalanego metabolitu witaminy D – kwasu kalcytroinowego (CA) względem stężenia cholekalcyferolu (CA/vitD) a przebudową ściany naczyniowej. Wskaźnik CA/vitD może odzwierciedlać nasilenie pozanerkowej aktywacji witaminy D w procesie zapalnym, jaki towarzyszy zmianom miażdżycowym.

Metoda: Badaniem objęto 303 osoby z populacji ogólnej. Wykonano całodobowe monitorowanie ciśnienia (SpaceLabs 90207). Kompleks intima-media (IMT) oceniono za pomocą badania ultrasonograficznego tętnic szyjnych. Wykonano pomiar wskaźnika kostka-ramię (ABI) jako stosunku między skurczowymi ciśnieniami na kończynie górnej i dolnej. Spożycie sodu oceniano na podstawie dobowego wydalania z moczem. Stężenie witaminy D zostało oznaczone w surowicy. Kwas kalcytroinowy został zmierzony w dobowej zbiorce moczu metodą wysokosprawnościowej chromatografii cieczowej (HPLC) z użyciem spektrometru masowego (MS).

Wyniki: W analizie statystycznej z uwzględnieniem wieku, płci, BMI, 24-godzinnego skurczowego ciśnienia tętniczego i palenia tytoniu wskaźnik CA/witaminy D wykazywał dodatnią korelację z wartościami ciśnienia tętniczego (CTK) skurczowego całodobowego ( $\beta=7,1 \pm 3,5$ ;  $p=0,04$ ). W modelu z dodatkowym uwzględnieniem dobowego wydalania sodu zależność ta była istotna również dla CTK rozkurczowego ( $4,7 \pm 2,7$ ;  $p=0,07$ ). Podobnie stwierdzono istotne statystycznie zależności między wydalaniem kwasu kalcytroinowego w moczu dobowym a IMT ( $0,0000002 \pm 0,0$ ;  $p<0,0001$ ) oraz między wydalaniem CA a wskaźnikiem ABI ( $0,0000002 \pm 0,0$ ;  $p<0,0001$ ).

Wnioski: Metabolit witaminy D – kwas kalcytroinowy, koreluje z grubością kompleksu intima-media oraz wskaźnikiem kostka-ramię. Natomiast wskaźnik CA/witaminy D wykazuje dodatni związek z wartościami ciśnienia tętniczego. Wskazuje to na udział witaminy D oraz jej metabolitu w regulacji ciśnienia tętniczego oraz procesów zapalnych w ścianie naczyniowej.

JOANNA FRANCZYK-GLITA

## **EKSPRESJA AGRESJI I OBRAZ SIEBIE U KOBIET Z DOŚWIADCZENIEM DŁUGOTRWAŁEJ TRAUMY W RELACJI PARTNERSKIEJ**

AFILIACJA: Zakład Psychiatrii Środowiskowej, Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Długotrwałe poczucie zagrożenia, zwłaszcza w relacji zależności, może skutkować zaburzeniami w obszarze emocji, samooceny i funkcjonowania w relacjach. Te zaburzenia określane są jako składowe złożonego zaburzenia stresu pourazowego (Complex PTSD), które w przyszłości ma być wprowadzane jako rozpoznanie psychiatryczne w ICD-11.

Cel pracy: Określenie zależności pomiędzy długotrwałym urazem psychicznym a regulacją ekspresji agresji i samooceną kobiet, które były w przeszłości maltretowane przez swojego partnera.

Metody: Właściwości obrazu siebie zmierzono Testem Przymiotnikowym (ACL) Gougha i Heilbruna, a sposób regulacji agresji za pomocą Inwentarza Psychologicznego Syndromu Agresji (IPSA) Gasia. Zbadano 60 kobiet, 30 z nich doznało trwającej co najmniej rok przemocy: fizycznej (86%), psychicznej (96%), seksualnej (16%) ze strony swojego partnera. Grupa porównawcza, bez doświadczeń przemocy, została dobrana na zasadzie tzw. doboru wiązanego pod względem wieku i wykształcenia.

Wyniki: Kobiety, które doświadczyły długotrwałej traumatycznej relacji, nie różniły się od kobiet, które nie doznały przemocy, pod względem poziomu agresji, chęci odwetu czy natężenia jawnej agresji. Natomiast znacząco różniły się pod względem autoagresji, zarówno emocjonalnej, jak i fizycznej. Kobiety postrzegały siebie jako osoby skłonne do samokrytyki, często czujące winę i niższość. Miały mniejsze wymagania wobec innych, unikały konfliktów oraz łatwiej się podporządkowywały innym ludziom, których postrzegały jako lepszych i bardziej skutecznych.

Wnioski: Autoagresja, unikanie konfliktów, dewaluowanie swojej wartości, podporządkowywanie i idealizowanie wartości innych osób mogą być czynnikami sprzyjającymi długotrwałemu pozostawaniu w sytuacji zagrożenia.

IWONA GAWLIK, ANNA JEKIELEK, ANNA NIZIOLEK, KAMIL KAMIŃSKI,  
KRZYSZTOF SZCZUBIAŁKA, MARIA NOWAKOWSKA

## **ANALIZA ROZPUSZCZALNOŚCI I BIODOSTĘPNOŚCI FLAWONOIDÓW W POSTACI KOMPLEKSÓW Z ALKILODIAMINO POCHODNYMI CYKLODEKSTRYN**

AFILIACJA: Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Flawonoidy to naturalnie występujące aromatyczne związki polifenolowe. Stanowią one dużą grupę, składającą się z około 4 tysięcy związków. Głównym źródłem flawonoidów w diecie są m.in. zioła, warzywa i owoce, a także wino, kakao i zielona herbata. Mają udowodnione działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne i ochronne na układ sercowo-naczyniowy. Niektóre spośród nich wykazują działanie estrogenne.

Celem projektu było sprawdzenie efektu antyproliferacyjnego flawonoidów na komórkach ludzkich i mysich w zależności od rozpuszczalności w medium hodowlanym.

Metodyka pracy: Daidzeinę (DAI), genisteinę (GEN) i kwercetynę (QUE) rozpuszczono w wodnych roztworach medium komórkowego zawierających różne stężenia surowicy bydlęcej. Przygotowano także kompleksy inkluzyjne z syntetyzowanymi aminowymi pochodnymi cyklodekstryn. Wydajność kompleksowania zmierzono, wykorzystując pomiary HPLC. Zbadano wpływ stężenia zawiesiny oraz kompleksów badanych flawonoidów na proliferację fibroblastów ludzkich oraz mysich komórek nowotworowych linii B16 i 4T1.

Wyniki: Zsyntetyzowano 6 aminopochodnych (dietylo-, dipropyl- i dibutylo-)  $\gamma$ - i  $\beta$ -cyklodekstryn. Stopień kompleksowania DAI, QUE i GEN przez pochodne cyklodekstryn jest odwrotnie proporcjonalny do rozpuszczalności tych flawonoidów w wodzie. Dodatek surowicy bydlęcej znacznie polepsza rozpuszczalność badanych flawonoidów, zwłaszcza QUE (odpowiednio dla QUE, GEN i DAI 40-, 10- i 5-krotnie w stosunku do bufora fosforanowego o pH 7,4). Kompleksy o największej zawartości wszystkich trzech badanych związków tworzy etylo-diaminopochodna  $\beta$ -cyklodekstryny. Formy wolne i skomplexowane flawonoidów podawano komórkom nowotworowym, uzyskując zależne od stężenia zahamowanie proliferacji. Jedynie w przypadku kompleksów genisteiny uzyskano lepszy efekt antyproliferacyjny niż dla zawiesiny w pożywce komórkowej.

Wnioski: Proliferacja komórkowa jest przede wszystkim zależna od stężenia danego flawonoidu w wodnym środowisku komórkowym. Poprawa rozpuszczalności zwiększa biodostępność substancji aktywnych.



MAJA GILARSKA\*, MAŁGORZATA KLIMEK\*, DOROTA DROŻDŻ\*\*,  
ANDRZEJ GRUDZIEN\*, PRZEMKO KWINTA\*

## **PORÓWNANIE PROFILU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO U DZIECI URODZONYCH PRZEDWCZEŚNIE I DZIECI URODZONYCH O CZASIE W 7. I 11. ROKU**

AFILIACJA: \* Klinika Chorób Dzieci, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Dializ Katedry Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Aktualnie coraz większą uwagę zwraca się na problem częstszego występowania nadciśnienia tętniczego (HT) u dzieci urodzonych przedwcześnie i z małą masą urodzeniową. Celem badania była ocena częstości występowania HT w 7. i 11. roku życia u dzieci urodzonych przedwcześnie z masą ciała  $\leq 1000$  g.

Grupę badaną stanowiło 67 dzieci z masą urodzeniową  $\leq 1000$  g. Grupa kontrolna obejmowała 38 dzieci urodzonych o czasie, dobranych pod względem płci i wieku. U badanych dzieci w 7. oraz 11. roku życia wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (ABPM). Oceniano: średnie ciśnienie tętnicze (MAP), średnią czynność serca (HR) oraz obecność nadciśnienia ( $MAP \geq 95$  pc dla płci i wzrostu).

W 7. roku życia u dzieci urodzonych przedwcześnie stwierdzono istotnie częstsze występowanie HT (15% vs. 0%;  $p < 0,015$ ). W 11. roku życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nadciśnienia między grupami (15% vs. 10%). Po uwzględnieniu dzieci, które po pierwszym badaniu rozpoczęły farmakologiczną terapię HT, częstość jego występowania wynosiła 19% vs. 10% (różnica ta nie była istotna statystycznie). Ciężkie nadciśnienie (SHT) w 7. roku życia wykazano u 7 pacjentów z grupy badanej (na 8 diagnoz HT). W 11. roku życia SHT wykazano u 5 pacjentów z grupy badanej i 2 z grupy kontrolnej. W grupie badanej zarówno w 7., jak i w 11. roku życia wykazano istotnie wyższe dobowe HR.

Dzieci urodzone przedwcześnie są predysponowane do wystąpienia nadciśnienia już we wczesnym okresie życia. Szybkie wdrożenie leczenia pozwala obniżyć wartości ciśnień wcześniaków do wyników populacyjnych. Obserwuje się zwiększenie HR u dzieci urodzonych przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie.

ANNA GLAJCAR

## MASTOCYTY W RAKU PIERSI

AFILIACJA: Katedra Patomorfologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Komórki tuczne (mastocyty) są jednym z elementów mikrośrodowiska nowotworowego. Wydzielają one szereg substancji, wśród których istotne znaczenie dla progresji nowotworu mają enzymy proteolityczne, takie jak chymaza i tryptaza, mogące wywierać wpływ między innymi na wzrost guza, jego przerzutowanie oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Wnioski z dotychczasowych prac dotyczących znaczenia prognostycznego komórek tucznych w raku piersi są niejednoznaczne.

Celem niniejszej pracy było określenie zależności pomiędzy liczebnością chymazo- i tryptazo-dodatnich mastocytów a występowaniem innych czynników rokowniczych w raku piersi. 71 preparatów tkankowych zdiagnozowanych jako inwazyjny rak piersi wybarwiono immunohistochemicznie na obecność chymazy i tryptazy, a następnie w mikroskopie świetlnym oceniono liczebność pozytywnie wybarwionych komórek.

Liczebność chymazo- i tryptazo-dodatnich komórek tucznych, zarówno na pograniczu guza, jak i w jego łożysku, była istotnie wyższa w rakach luminalnych w porównaniu z rakami Nieluminalnymi ( $p < 0,025$ ). Stwierdzono istotnie wyższą liczbę wewnątrzguzowych komórek chymazo- i tryptazo-dodatnich w rakach piersi luminalnych A i luminalnych B niż w potrójnie ujemnych ( $p < 0,02$ ). Bardziej obfity naciek komórek tryptazo-dodatnich w obrębie zmiany nowotworowej wiązał się z mniejszą średnicą guza (pT1 vs. pT2;  $p < 0,025$ ), ponadto w rakach piersi o niższym stopniu złośliwości zaobserwowano większą liczebność mastocytów tryptazo-dodatnich oraz wewnątrzguzowych mastocytów chymazo-dodatnich w porównaniu ze zmianami o wysokim stopniu złośliwości ( $p < 0,05$ ).

Uzyskane wyniki wskazują na zależność pomiędzy zwiększoną liczebnością komórek tucznych w mikrośrodowisku raka piersi a występowaniem korzystnych czynników prognostycznych dla inwazyjnego raka piersi.

ANNA GLUSZEWSKA, BARBARA GRYGLEWSKA, BARTOSZ ZARZYCKI,  
ANNA DZIEŻA-GRUDNIK, MAŁGORZATA FEDYK-ŁUKASIK,  
JERZY GAŚOWSKI, TOMASZ GRODZICKI

## ZMIANY W MIKROKRĄŻENIU SKÓRNYM U CHORYCH Z OTYŁOŚCIĄ OLBRZYMIĄ W OKRESIE PÓŁ ROKU PO OPERACJI BARIATRYCZNEJ

AFILIACJA: Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Wstęp: Operacje bariatryczne odgrywają ważną rolę w leczeniu pacjentów z otyłością olbrzymią. Wykazano ich wpływ na gospodarkę węglowodanową, profil lipidowy oraz redukcję ciśnienia tętniczego. Nie wiadomo jednak, jak zabiegi te wpływają na małe naczynia oraz mikrokrążenie.

Celem badania była ocena zmian w mikrokrążeniu skórnym u chorych z otyłością olbrzymią w okresie pół roku po zabiegu bariatrycznym.

Metodyka: Do badania włączono pacjentów zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej (rękawowa resekcja żołądka lub wyłączenie żołądkowe z zespoleniem omijającym na pętli Roux-en-Y). Przed operacją oraz 6 miesięcy po operacji przeprowadzono badania antropometryczne, badania laboratoryjne oraz ocenę mikrokrążenia skórnego. Do analizy statystycznej wykorzystano test Wilcozona oraz test korelacji Spearmana.

Wyniki: Przebadano 109 pacjentów w wieku  $42,8 \pm 11,6$  lat. 41,3% pacjentów stanowili mężczyźni. Pół roku po operacji obserwowano zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI) o średnio  $11,2 \text{ kg/m}^2$ . Uzyskano redukcję poziomu glukozy (mediana 5,3 IQR 9,7 vs. 34,8 IQR 7,8 [mmol/l]), hemoglobiny glikowanej (5,7 IQR 0,8 vs. 5,3 IQR 0,5 [%]), wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP) (5,88 IQR 6,9 vs. 2,1 IQR 4 [mg/l]), cholesterolu całkowitego (5,1 IQR 1,2 vs. 4,5 IQR 1,4 [mmol/l]), frakcji cholesterolu LDL (3,0 IQR 1,1 vs. 2,7 IQR 1,2 [mmol/l]) oraz triglicerydów (1,9 IQR 1,1 vs. 1,2 IQR 4 [mmol/l]). Wykazano ponadto istotny statystycznie wzrost wartości przepływów podstawowego (RF) (8,1 IQR 3,6 vs. 8,6 IQR 2,8 [U]) oraz podczas zera biologicznego (BZ) (3,6 IQR 1,6 vs. 4,1 IQR 1,2 [U]), a także pookluzyjnej wartości szczytowej przepływu (PH) (39,1 IQR 35,6 vs. 47,5 IQR 29). Istnieje ujemna korelacja między PH a hsCRP ( $r=-0,3$ ).

Wnioski: Operacje bariatryczne, oprócz wpływu na wyrównanie metaboliczne, powodują wzrost przepływów w mikrokrążeniu skórnym, w warunkach podstawowych oraz po zadziałaniu czynnika okluzyjnego. Zmiany w mikrokrążeniu mogą mieć związek z nasileniem procesu zapalnego.

KAROLINA GOLIŃSKA-GRZYBAŁA, EWA KONDURACKA, JADWIGA NESSLER

## ZMIANY W ŚREDNICY PNIA PŁUCNEGO W TRAKCIE TRWANIA CIĄŻY

AFILIACJA: Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Krakowski Szpital Specjalistyczny im Jana Pawła II

**Wstęp:** W trakcie trwania ciąży układ krążenia kobiety podlega złożonym zmianom, obejmujących *remodelling* serca oraz naczyń krwionośnych. Wiele badań opisuje proces adaptacji aorty oraz naczyń żylnych, natomiast niewiele wiadomo o zmianach, jakim podlega pień płucny.

**Cel:** Celem tego badania była ocena zależności między średnicą pnia płucnego (śr.PP) a *remodellingiem* lewej komory oraz wielkością systemowego oporu naczyniowego (SVR) w trakcie ciąży.

**Materiały i metody:** Przeprowadzono badanie kohortowe, do którego włączono 56 zdrowych kobiet w pojedynczej ciąży (śr. wiek  $29,6 \pm 4,1$ ). Kryteria wyłączenia to: choroba krążenia przed ciążą, cukrzyca, cukrzyca ciążowa lub gestoza w poprzedniej ciąży, choroba nerek, ciąża mnoga. Zaplanowano dwie wizyty (W), w trakcie których badano CTK oraz wykonano badanie echokardiograficzne: W1 między 10–14 tyg. ciąży oraz W2 między 25–30 tyg. ciąży.

**Wyniki:** W trakcie ciąży obserwowano istotny wzrost śr.PP u wszystkich kobiet ( $n=56$ ): 20,1 mm w trakcie W1 vs. 22,7 mm w trakcie W2 ( $p<0,001$ ). Stwierdzono istotną zależność między średnicą pnia płucnego a obecnym w trakcie ciąży *remodellingiem* LK i zmianami w wielkości systemowego oporu obwodowego (SVR). Współczynnik korelacji między śr.PP (W2) a parametrami echokardiograficznymi i SVR wyniósł ( $p<0,05$ ): EF ( $r=0,309$ ), wielkość rozkurczowa LK ( $r=0,465$ ), skurczowa LK ( $r=0,488$ ), powierzchnia lewego przedsionka ( $r=0,347$ ), powierzchnia prawego przedsionka ( $r=0,342$ ), masa LK ( $r=0,592$ ), SVR ( $r=-0,338$ ).

**Wnioski:** W trakcie trwania ciąży obserwujemy wzrost średnicy pnia płucnego. Wykazano zależność między średnicą pnia płucnego a związaną z przeciążeniem objętościowym przebudową lewej komory, zwiększoną frakcją wyrzutową LK, a także obniżonym oporem obwodowym.

JACEK GÓRKA, KAROLINA GÓRKA, ANNA WŁUDARCZYK, PAWEŁ IWASZCZUK,  
MATEUSZ KÓZKA, PIOTR BIJAK

## **CZĘSTOŚĆ POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH PO ZABIEGU NIEKARDIOCHIRURGICZNYM I ICH WPŁYW NA ROKOWANIE PACJENTÓW W OBSERWACJI**

AFILIACJA: II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Klinika Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II; Oddział Chirurgii Naczyń i Angiologii, Szpital Bonifratrów św. Jana Grandego w Krakowie

Założenia: Corocznie na świecie 200 milionów pacjentów poddawanych jest zabiegom operacyjnym innym niż kardiochirurgiczne. Ponad milion z nich umiera w ciągu 30 dni wskutek powikłań okołoperacyjnych. Przez lata żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) uważana była za najważniejsze i najgroźniejsze powikłanie po zabiegu, jednak ostatnio uwagę badaczy zwróciło zjawisko okołoperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego po zabiegu niekardiochirurgicznym (MINS).

Cel pracy: Celem pracy była ocena częstości powikłań sercowo-naczyniowych po zabiegu niekardiochirurgicznym i ocena ich wpływu na rokowanie po 30 dniach i po roku od zabiegu operacyjnego.

Metodyka: Do badania włączono 167 pacjentów operowanych z powodu miażdżycy tętnic kończyn dolnych/tętniaka aorty brzusznej w Wojewódzkim Oddziale Chirurgii Naczyń i Angiologii Szpitala Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego w Krakowie. U każdego z pacjentów mierzono poziom wysokoczułej tropiny T przed zabiegiem i czterokrotnie po zabiegu oraz trzykrotnie wykonano badanie USG żył kończyn dolnych z testem uciskowym (przed zabiegiem i w 4., 7. dobie po zabiegu). Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem powikłań sercowo-naczyniowych w czasie pobytu w szpitalu oraz 30 dni i rok po zabiegu.

Wyniki: U pacjentów włączonych do badania stwierdzono 4 przypadki ŻChZZ (2,4%). MINS definiowane jako wzrost TnT po zabiegu o minimum 30% i poziom  $>0,03$  ug/L obserwowano u 25 pacjentów (15%). Śmiertelność roczna w grupie pacjentów z MINS była wyraźnie wyższa niż w grupie bez MINS (24% vs. 8,5%;  $p=0,02$ ). Wśród chorych z ŻChZZ nie obserwowano zgonów w rocznej obserwacji.

Wnioski: Okołooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego jest częstszym niż żylna choroba zakrzepowo-zatorowa powikłaniem po zabiegu niekardiochirurgicznym i ma istotniejszy wpływ na rokowanie pacjentów w czasie rocznej obserwacji.

KAROLINA GÓRKA\*/\*\*, JERZY SOJA\*/\*\*, BOGDAN JAKIEŁA\*\*\*,  
HANNA PLUTECKA\*\*\*, IWONA GROSS-SONDEJ\*\*, ADAM ĆMIEL\*\*\*\*,  
SŁAWOMIR MIKRUT\*\*\*\*\*, PIOTR ŁOBODA\*\*\*\*\*, ANNA ANDRYCHIEWICZ\*\*,  
PAULINA JUREK\*\*, KRZYSZTOF SŁADEK\*/\*\*

## **ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY GRUBOŚCIĄ WARSTW ŚCIANY OSKRZELI, WSKAŹNIKIEM ROZEDMY I MARKERAMI PRZEBUDOWY DRÓG ODDECHOWYCH W POPŁUCZY- NACH OSKRZELOWO-PĘCZERZYKOWYCH U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBEJĄ PŁUC**

AFILIACJA: \* Klinika Pulmonologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Oddział Kliniczny Pulmonologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie; \*\*\* Zakład Diagnostyki Biochemicznej i Molekularnej, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\*\* Wydział Geodezji Górniczej i Inżynierii Środowiska, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie; \*\*\*\*\* Wydział Matematyki Stosowanej, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie; \*\*\*\*\* Zakład Radiologii, Oddział Kliniczny Alergii i Immunologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Założenia: Przebudowa ściany oskrzeli (remodeling) odgrywa ważną rolę w rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Metody obrazowe, takie jak tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej i wewnątrzoskrzelowa ultrasonografia (EBUS, endobronchial ultrasound), mogą być przydatne do oceny zmian strukturalnych w płucach.

Cel pracy: Celem badania była ocena zależności pomiędzy ciężkością rozedmy w TK klatki piersiowej, grubością warstw ściany oskrzeli w EBUS i markerami remodelingu w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF, bronchoalveolar lavage fluid).

Metodyka: Do badania zostało włączonych 33 chorych na POChP. U wszystkich chorych zostały wykonane badania czynności płuc, TK z oceną wskaźnika rozedmy oraz bronchoskopia z EBUS celem pomiaru całkowitej grubości ściany oskrzeli i jej poszczególnych warstw (L1, L2 i L3–5). Wybrane markery remodelingu (MMP-9, TIMP-1, TGF- $\beta$ 1) i zapalenia (elastaza, eozynofilowe białko kationowe) zostały oznaczone w BALF.

Wyniki: Stężenie MMP-9 w BAL było wyższe u chorych z bardzo ciężkim POChP niż u chorych z umiarkowanym i łagodnym POChP ( $p=0,02$ ) oraz ujemnie korelowało z FEV1 ( $r=-0,538$ ;  $p=0,002$ ). Grubości warstw L1 i L2 dodatkowo korelowały ze stężeniem TGF- $\beta$ 1 w BALF ( $r=0,366$ ;  $p=0,046$  i  $r=0,425$ ;  $p=0,019$ ), a grubość warstwy L1 wykazywała negatywny związek z poziomem elastazy ( $r=-0,508$ ;  $p=0,004$ ). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy markerami w BALF a wskaźnikiem rozedmy.

Wnioski: Korelacja stężeń TGF- $\beta$ 1 i elastazy z grubością warstw ściany oskrzela sugeruje ich udział w przebudowie dróg oddechowych u chorych na POChP. Ponadto stężenie MMP-9 w BALF koreluje z ciężkością obturacji.

MAREK GROSICKI\*, STEFAN CHŁOPICKI\*\*, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ\*

## **HISTAMINA W PROCESACH ZAPALNYCH – ROLA RECEPTORÓW HISTAMINOWYCH W PROCESIE ADHEZJI LUDZKICH EOZYNOFILI DO ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO**

AFILIACJA: \* Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET), Uniwersytet Jagielloński

Histamina jest biogenną aminą o plejotropowym działaniu. Związek ten modyfikuje aktywność komórkową poprzez aktywację czterech receptorów histaminowych, należących do grupy receptorów 7-transmembranowych. Immunomodulacyjną rolę histaminy wykazano w procesie chemotaksji i migracji białych krwinek do ognisk zapalnych. Fenomen ten dotyczy między innymi ludzkich eozynofili.

Celem niniejszego badania była ocena wpływu histaminy na proces adhezji eozynofili do komórek śródbłonka oraz identyfikacja receptorów histaminowych związanych z procesem adhezji.

Eozynofile zostały wyizolowane z ludzkiej krwi obwodowej przy zastosowaniu negatywnej separacji immunomagnetycznej. Wyizolowane komórki poddano weryfikacji pod względem ich żywotności oraz funkcjonalności. Ocenę wpływu histaminy na adhezję eozynofili do śródbłonka wykonano w eksperymentach ko-kultury wyizolowanych komórek z komórkami śródbłonka linii EA.hy.926. Badanie wpływu selektywnych ligandów receptorów histaminowych na adhezję przeprowadzono przy wykorzystaniu: difenhydraminy, mepyraminy, famotydyny, ranitydyny, pitolisantu, tioperamidu, JNJ7777120 oraz 4-metylohistaminy.

W wyniku przeprowadzonych izolacji uzyskano materiał komórkowy, w którym 98% komórek zidentyfikowano jako eozynofile. W ciągu pierwszych 4 godzin po izolacji komórki charakteryzowały się wysoką żywotnością oraz funkcjonalnością. Histamina (0-100  $\mu\text{M}$ ) zwiększała liczbę eozynofili podlegających adhezji do komórek śródbłonka. W obecności selektywnych antagonistów receptorów histaminowych H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> i H<sub>3</sub> stymulowana przez histaminę (1  $\mu\text{M}$  oraz 100  $\mu\text{M}$ ) adhezja eozynofili do śródbłonka pozostawała niezmienną. Antagoniści receptora histaminowego H<sub>4</sub> (tioperamid oraz JNJ7777120) zmniejszyli ilość eozynofili podlegających adhezji do komórek śródbłonka. Selektywny agonista receptora histaminowego H<sub>4</sub> (4-metylohistamina) wykazał stymulujący wpływ na adhezję komórkową, podobnie jak histamina.

Podsumowując, histamina aktywuje adhezję eozynofili do komórek śródbłonka. Kluczową rolę w tej odpowiedzi odgrywa histaminowy receptor H<sub>4</sub>. / Badania finansowane z grantów: NCN DEC-2011/02/A/NZ4/00031; NCN DEC-2014/13/N/NZ7/00897.

MONIKA GRZEBYK, ANNA PIOTROWSKA,  
MONIKA BRZYCHCZY-WŁOCH, PIOTR B. HECZKO

## **CHARAKTERYSTYKA BIOFILMU GRONKOWCÓW *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS* WYZOŁOWANYCH Z ZAKAŻEŃ NOWORODKÓW Z BARDZO MAŁĄ MASĄ URODZENIOWĄ**

AFILIACJA: Zakład Bakteriologii, Ekologii Drobnoustrojów i Parazytologii, Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Założenia:** Wzrost znaczenia gronkowców *S. epidermidis* jako przyczyny zakażeń uogólnionych zmusza badaczy do poszukiwania skutecznych metod ich zwalczania. Ponieważ kluczowym czynnikiem wirulencji *S. epidermidis* jest zdolność do tworzenia biofilmu na powierzchni wyrobów medycznych stosowanych w procedurach inwazyjnych, poznanie patomechanizmu tworzenia biofilmu jest niezwykle istotne w zapobieganiu szpitalnym zakażeniom wywołanym przez te drobnoustroje.

**Cel pracy:** Ocena intensywności i dynamiki tworzenia biofilmu przez kliniczne szczepy *Staphylococcus epidermidis*, zbadanie częstości występowania i ekspresji genów kluczowych dla powstawania biofilmu.

**Metodyka:** Przebadano 70 szczepów *S. epidermidis* pod kątem występowania genów *icaA*, *icaDB*, *atlE*, *agrA*, *sarA* oraz elementu insercyjnego IS256, a także zdolności do tworzenia biofilmu (metoda z fioletem krystalicznym oraz z czerwieni Kongo). Spośród przebadanych szczepów wybrano dziesięć charakteryzujących się różną zdolnością do tworzenia biofilmu w celu prześledzenia dynamiki tego procesu, a następnie poddano badaniu ekspresje genów *icaA*, *atlE* i *sarA*.

**Wyniki:** Fiolet krystaliczny: 2% szczepów wykazało słabą, 65% umiarkowaną, zaś 33% silną produkcję biofilmu. Czerwień Kongo: 7% szczepów wykazało słabą, 54% umiarkowaną, zaś 39% silną produkcję biofilmu. Geny *icaA*, *icaDB*, oraz element insercyjny IS256 występowały kolejno u 18%, 24%, 59%, zaś geny *atlE*, *agrA* oraz *sarA* u wszystkich badanych szczepów. Dynamika tworzenia biofilmu różniła się nieznacznie u badanych szczepów, u większości obserwowano spadek zarówno ilości biofilmu, jak i ekspresji badanych genów po upływie 12 godzin.

**Wnioski:** Przebadane szczepy charakteryzowały się głównie umiarkowaną i silną zdolnością do tworzenia biofilmu. U szczepów tworzących silny biofilm zaobserwowano wyższą częstość występowania genów operonu *ica*. Uzyskane badania wskazują na istotne znaczenie wczesnego biofilmu w wirulencji gronkowców *S. epidermidis*.



GRZEGORZ HILLE

## **ZASTOSOWANIE TECHNIKI KORONEKTOMII W CHIRURGII DOLNEGO ZĘBA MĄDROŚCI**

AFILIACJA: Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Instytut Stomatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Założenia:** Dolne trzecie zęby trzonowe ze względu na powikłania, które mogą wywoływać, są często kwalifikowane do usunięcia. Pomimo powszechności wykonywania zabiegu chirurgicznej ekstrakcji dolnego zęba mądrości nadal wiąże się on z możliwością licznych komplikacji zarówno śród-, jak i pozabiegowych. Do najcięższych dla pacjenta należy uszkodzenie nerwu zębodołowego dolnego.

W przypadkach, gdy istnieją wskazania do ekstrakcji dolnego zęba mądrości, a analiza zdjęć radiologicznych i tomografii komputerowej sugeruje możliwość uszkodzenia nerwu zębodołowego dolnego, należy poszukiwać alternatywnych metod leczenia. Takim alternatywnym rozwiązaniem jest koronektomia. Jest to zabieg polegający na odsłonięciu korony zęba mądrości, oddzieleniu jej od korzeni i usunięciu korony zdrowego zatrzymanego zęba. Korzenie natomiast są pozostawiane w kości.

**Cel:** Celem badania było sprawdzenie bezpieczeństwa i skuteczności zabiegu koronektomii jako alternatywnego rozwiązania dla ekstrakcji zatrzymanego zęba mądrości.

**Metodyka:** Badaniem objęto 40 pacjentów Poradni Chirurgii Stomatologicznej Uniwersyteckiej Kliniki Stomatologicznej zakwalifikowanych do chirurgicznej ekstrakcji całkowicie zatrzymanego dolnego zęba mądrości. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy (A, B). Grupa A została poddana zabiegowi koronektomii, natomiast grupa B (grupa kontrolna) standardowej ekstrakcji zatrzymanego dolnego zęba mądrości. Do oceny wyników leczenia posłużyło badanie kliniczne pacjentów oraz diagnostyka radiologiczna.

**Wyniki:** W grupie kontrolnej u 15% pacjentów (3 pacjentów) stwierdzono pozabiegowe częściowe zaburzenie czucia w zakresie unerwienia nerwu zębodołowego dolnego. U 2 pacjentów w ciągu 1 miesiąca nastąpił całkowity powrót czucia. U 1 pacjenta nie nastąpił całkowity powrót czucia w ciągu 6 miesięcy. W grupie badawczej (koronektomia) nie stwierdzono pozabiegowych zaburzeń czucia.

**Wnioski:** Koronektomia jest bezpieczną alternatywą dla ekstrakcji zatrzymanego zęba w przypadku jego kontaktu z kanałem żuchwy.

JERZY HOHENDORFF, MAGDALENA SZOPA, JAN SKUPIEŃ,  
TOMASZ KLUPA, MACIEJ T. MAŁECKI

## ZABURZONA ODPOWIEDŹ NA INHIBITORY SGLT2 W CUKRZYCY HNF1A-MODY

AFILIACJA: Katedra Chorób Metabolicznych, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wprowadzenie:** Cukrzyca MODY odpowiada za ok. 1–5% wszystkich przypadków cukrzycy. Postępowanie dietetyczne jest wystarczające do utrzymania zadowalającego wyrównania metabolicznego u większości pacjentów z GCK-MODY. Mutacje w obrębie HNF1A silnie zaburzają sekrecję insuliny. U osób z HNF1A-MODY jako leczenie pierwszego wyboru powinny być zastosowane pochodne sulfonilomocznika. W dotychczasowych badaniach wykazano, że HNF1A kontroluje ekspresję genu SGLT2, co skutkuje zwiększoną glukozurią u pacjentów z HNF1A-MODY. W związku z tym wydaje się, że odpowiedź na inhibitory SGLT2 może być upośledzona u osób z HNF1A-MODY.

**Cel:** Celem przedstawianego badania pilotażowego była ocena różnic w odpowiedzi na pojedynczą poranną dawkę 10 mg dapagliflozyny u pacjentów z GCK-MODY i HNF1A-MODY.

**Materiał i metody:** W badaniu udział wzięło 11 pacjentów z GCK-MODY i 10 z HNF1A-MODY. Dapagliflozyna była dodana do aktualnego leczenia. Oceniona została glukoza na czczo (FPG) oraz stężenie glukozy i wskaźnik GCR w moczu (*glucose to creatinine ratio*) w dniu podania leku oraz w dniu następnym. Dodatkowo pacjenci wykonywali pełny profil glikemii dwukrotnie – w dniu podania leku oraz dzień wcześniej.

**Wyniki:** Badane grupy nie różniły się średnim odsetkiem HbA1c (6,25; 6,06%) ani BMI (23,1; 24,6 kg/m<sup>2</sup>). Pacjenci z GCK-MODY mieli wyższą średnią FPG (6,81 vs. 5,66 mmol/l; p=0,0137). Średnia redukcja FPG po podaniu dapagliflozyny wyniosła 0,63 u osób z GCK-MODY i 0,24 mmol/l u pacjentów z HNF1A-MODY (p=0,2367). Również wzrost mediany GCR po podaniu dapagliflozyny był większy w GCK-MODY: 24,5 vs. 14,0 (p=0,0447).

**Wnioski:** Podsumowując, inhibitory SGLT2 wydają się mniej efektywne w cukrzycy HNF1A-MODY niż GCK-MODY z powodu upośledzonej funkcji SGLT2.

ANNA HORBACZEWSKA, ROBERT JACH, WOJCIECH PABIAN

## **WDRAŻANIE PROGRAMU ZACHOWYWANIA PŁODNOŚCI U KOBIET PODDAWANYCH TERAPII MOGĄCEJ UPOŚLEDZAĆ ZDOLNOŚCI ROZRODCZE ORAZ EWALUACJA JEGO PIERWSZYCH REZULTATÓW W KLINICE ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ SZPITALA UNIWERSYTECKIEGO W KRAKOWIE**

AFILIACJA: Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Założenia: Postępy poczynione w wykrywaniu i leczeniu chorób nowotworowych sprawiły, że znacząco poprawiła się przeżywalność pacjentów. Coraz poważniejszym problemem stają się efekty uboczne terapii przeciwnowotworowych, z utratą płodności wśród młodych pacjentów na czele. Tym pacjentom naprzeciw wychodzi *oncofertility*, nowa gałąź medycyny łącząca onkologię z medycyną rozrodu, oferująca możliwość zachowania płodności pacjentom poddawanych terapii przeciwnowotworowej.

Cel: Celem pracy jest analiza i ewaluacja programu zachowania płodności u pacjentek poddawanych terapii mogącej upośledzać potencjał rozrodczy w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej w Krakowie.

Metodyka: Od kwietnia 2015 roku prowadzono konsultacje pacjentek zainteresowanych możliwością zamrożenia komórek jajowych, tkanki jajnika bądź zarodków przez rozpoczęciem chemio- lub radioterapii. Zbierano szczegółowe informacje dotyczące postawionej diagnozy, planowanego leczenia, planów prokreacyjnych oraz wyników badań hormonalnych. Następnie zainteresowane pacjentki kierowano do współpracujących centrów leczenia niepłodności celem wykonania dalszych procedur medycznych.

Wyniki: W ciągu 7 miesięcy skonsultowano 11 pacjentek. Spektrum rozpoznań obejmowało jednostki onkologiczne: nowotwór jajnika (4 przypadki), raka piersi (2), raka endometrium (1), chłoniaka Hodgkina (1) oraz reumatologiczne: toczkę układową (1), mieszaną chorobę tkanki łącznej (1) oraz chorobę Takayasu (1). Do marca 2016 r. do programu włączono 5 pacjentek. 3 zdecydowały się na zamrożenie oocytów (z uwagi na brak partnera), 1 na zamrożenie jajnika (brak partnera, przeciwwskazania do stymulacji hormonalnej), konsultowano także parę wyrażającą chęć zamrożenia zarodków.

Wnioski: Kwestia zachowania płodności w związku z planowanym leczeniem mogącym upośledzać potencjał rozrodczy dotyczy nie tylko pacjentek onkologicznych, ale też reumatologicznych. Włączanie coraz większej liczby pacjentek do programu skutkuje doskonaleniem opracowanych standardów postępowania. Kluczowe dla powodzenia programu jest propagowanie wiedzy na temat *oncofertility* wśród lekarzy różnych specjalności.

PAWEŁ IWASZCZUK\*, JACEK GÓRKA\*\*,  
WOJCIECH SZCZEKLIK\*\*, PIOTR MUSIAŁEK\*

## WPLYW LEKÓW UŻYWANYCH DO ZNIECZULENIA NA POOPERACYJNE USZKODZENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO W CHIRURGII POZASERCOWEJ (MINS)

AFILIACJA: \* Klinika Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Andrzeja Szczeklika, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Uszkodzenie miokardium po operacjach pozasercowych (MINS) oceniane z użyciem sercowej troponiny T 4. generacji występuje u 8% pacjentów i zwiększa ryzyko zgonu w ciągu 30 dni od zabiegu chirurgicznego. Jedynie 42% spośród tych pacjentów spełnia kryteria uniwersalnej definicji zawału serca, w pozostałych przypadkach uznaje się je za wynik mniej istotnego niedokrwienia mięśnia sercowego, jednak wciąż niekorzystnego prognostycznie (HR=3,3 dla zgonu). 87% MINS występuje w ciągu pierwszych dwóch dni po operacji. Patofizjologia uszkodzenia mięśnia serca nie jest jednak w pełni wyjaśniona.

Cel: Ocena wpływu leków znieczulenia ogólnego na występowanie MINS.

Metodyka: Badanie obserwacyjne – analiza kart znieczulenia pierwszych 126 pacjentów spośród biorących udział w międzynarodowym kohortowym badaniu oceniającym częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych wśród pacjentów operowanych z przyczyn pozasercowych. Założyliśmy pooperacyjny wzrost troponiny T 5. generacji o 14 ng/L (jeden zakres normy) względem wyjściowej jako arbitralny próg dla stwierdzenia MINS.

Wyniki: MINS stwierdzono u 17,5% pacjentów. Nie było różnic w wieku lub średnim czasie trwania zabiegu. MINS istotnie częściej występował u osób otrzymujących wziewne leki znieczulenia ogólnego (29% vs. 7%;  $p=0,003$ ). Ponadto wykryto zależność pomiędzy występowaniem MINS a większymi dawkami opioidów (5,6 vs. 13,6 mg/h;  $p<0,001$ ), rokuronium (9,8 vs. 33,6 mg/h;  $p<0,001$ ) i propofolu (29,5 vs. 92,7 mg/h;  $p=0,002$ ) w analizie jednoczynnikowej. Nie wykazano istotnych zależności dla występowania zawału serca i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wnioski: Leki stosowane do znieczulenia mogą być związane z uszkodzeniem (lub brakiem protekcji) mięśnia sercowego podczas operacji pozasercowych. Dalszych badań wymaga ustalenie czynników predysponujących do MINS oraz znaczenia prognostycznego dla pooperacyjnego wzrostu troponin 5. generacji. / Finansowanie: DI2011 024141.

PAWEŁ JAGIELSKI, IZABELA BOLESŁAWSKA, JULIUSZ PRZYŚLĄWSKI,  
MAŁGORZATA SCHLEGEL-ZAWADZKA, IWONA WYBRAŃSKA

## **WPLYW DIETY ZAWIERAJĄCEJ NATURALNE PRE- I PROBIOTYKI, METYLACJI DNA I MODYFIKACJI FLORY BAKTERYJNEJ NA REDUKCJĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ**

AFILIACJA: \* Zakład Diagnostyki Genetycznej i Nutrigenomiki, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Katedra i Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; \*\*\* Zakład Żywienia Człowieka, Instytut Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Nadwaga i otyłość to problem globalny, obecny także w Polsce. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego w 2009 roku nadwaga występowała u 29,4% kobiet i 44,8% mężczyzn, natomiast otyłość odpowiednio u 15,2% i 16,6%. Epigenetyczna zmienność DNA jest dodatkowym, ostatnio zauważonym mechanizmem, warunkującym powstawanie otyłości i wrażliwość na diety redukcyjne. Na rozwój otyłości może wpływać także mikroflora jelitowa, wyniki badań są jednak niejednoznaczne i wymagają dalszych obserwacji.

Cel: Ocena zmian w składzie ciała otyłych kobiet, jak również w mikroflorze jelitowej oraz w metylacji genu FTO w zależności od rodzaju zastosowanej diety ubożenergetycznej.

Metodyka: Uczestniczkami badania są otyłe kobiety w wieku 25–40 lat. Grupa kontrolna stosuje standardową dietę redukcyjną, grupa badana zmodyfikowaną dietę redukcyjną, ze zwiększoną częstością spożywania produktów będących źródłem pre- i probiotyków. Przed rozpoczęciem interwencji żywieniowej oraz po trzech miesiącach diety zostają pobrane: krew do badań biochemicznych, polimorfizmu i metylacji genu FTO oraz próbki kału do analizy mikroflory jelitowej. Wizyty kontrolne obejmują badania antropometryczne (m.in. metodą bioimpedancji) oraz wywiady żywieniowe.

Wyniki: Analiza wstępnych wyników grupy badanej wykazała redukcję masy ciała, tkanki tłuszczowej, obwodów pasa i bioder uczestniczek oraz wzrost ilości bakterii *Akkermansia muciniphila* w mikroflorze jelitowej po 3 miesiącach stosowania diety.

Wnioski: W leczeniu zachowawczym otyłości podstawę stanowią diety redukcyjne. Opierając się na wieloczynnikowym patomechanizmie nadmiernego przyrostu masy ciała, należy uwzględniać w nich składniki wpływające na mikroflorę jelitową, jak również epigenetyczną zmienność DNA. Badania nad tego typu dietami redukcyjnymi mogą dostarczyć istotnych wskazówek dotyczących produktów sprzyjających szybszej normalizacji masy ciała.

PAULINA JANISZEWSKA\*, BEATA MYCEK\*, ANETA ZIMA\*\*,  
ANNA ŚLÓSARCZYK\*\*, ELŻBIETA WYSKA\*

## **PORÓWNANIE KINETYKI UWALNIANIA CEFUROKSYMU Z BIOMATERIAŁÓW BIOCERAMICZNYCH OPARTYCH O FOSFORANY WAPNIA**

AFILIACJA: \* Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, Katedra Ceramiki i Materiałów Ogniotrwałych, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

Inkorporacja cefuroksymu do biomateriału umożliwia podanie tego leku bezpośrednio do tkanki kostnej, w wyniku czego stężenia terapeutyczne w miejscu działania będą utrzymywać się przez dłuższy czas.

Celem badań było porównanie kinetyki uwalniania się cefuroksymu z trzech rodzajów materiałów implantacyjnych różniących się składem. Eksperyment przeprowadzono metodą koszyczkową i przepływową w temperaturze 37°C. Oznaczenia wykonano przy użyciu spektrofotometru oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem DAD.

Pomiar stężenia cefuroksymu uwolnionego do medium oznaczano spektrofotometrycznie przy długości fali 274 nm. W metodzie HPLC 60 µl roztworu nanoszono na kolumnę chromatograficzną (LiChrospher® 100 RP-18). Oznaczenia prowadzono w temperaturze 25°C z wykorzystaniem chromatografu Merck Hitachi (Japonia). Analityczna długość fali wynosiła 275 nm, a fazę ruchomą, tłoczoną z szybkością 0,9 ml/min, stanowił roztwór buforowy diwodorofosforanu potasu o pH 4,5.

Wykonane oznaczenia pozwoliły na ocenę profilu i kinetyki uwalniania cefuroksymu z badanych materiałów oraz oszacowanie maksymalnej ilości uwolnionego leku. Mechanizm uwalniania antybiotyku z biomateriałów został określony za pomocą modelu matematycznego zaproponowanego przez Korsenmeyera i Peppasa dla układów homogenicznych oraz modelu Higuchiego. Przeprowadzone badania wykazały różnice w uwalnianiu cefuroksymu z badanych implantów w zależności od ich składu. Stwierdzono, że lek najszybciej uwalniał się z materiału C, a najwolniej z materiału A. Maksymalna ilość uwolnionego cefuroksymu wynosiła 32 mg (64%), 29 mg (58%) i 19 mg (37%) odpowiednio z materiału A, B i C. Ponadto wykazano, że metoda przepływowa nie nadaje się do badania nietrwałych leków, jakim jest cefuroksym, a w badaniach należy stosować metody selektywne (np. HPLC), które pozwalają oznaczyć lek obok produktów jego rozkładu.

DOROTA Ł. JARCZEWSKA

## **ROLA RODZINY W PROCESIE LECZENIA NIETERMINALNYCH CHOROÓB PRZEWLEKŁYCH W WIEKU PODESZŁYM – PERSPEKTYWA MEDYCZYNY RODZINNEJ. BADANIE JAKOŚCIOWE**

AFILIACJA: Zakład Medycyny Rodzinnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Podejście systemowe do rodziny prowadzi poprzez zrozumienie interakcji między lekarzem rodzinnym a pacjentem i jego domownikami do lepszej współpracy między nimi.

Cel pracy: Określenie oraz opis ról przyjmowanych przez pacjentów w wieku podeszłym cierpiących na choroby kardiometaboliczne oraz przez członków ich rodzin. Stworzenie katalogu możliwych i akceptowanych przez opiekunów działań ze strony lekarza rodzinnego na rzecz ich aktywizacji w opiece nad chorym.

Metodyka: Praca wykorzystuje jakościowe metody badawcze. Gromadzenie materiału empirycznego odbyło się metodą nieustrukturyzowanych wywiadów terenowych ze starszymi pacjentami chorymi na choroby kardiometaboliczne oraz z członkami ich rodzin (N=17). Metoda analityczna została oparta na paradygmacie teorii ugruntowanej. Z materiału empirycznego, którym były transkrypcje wywiadów oraz noty teoretyczne i obserwacyjne, wyłoniono podstawowe kategorie pojęciowe w procesie ciągłej analizy porównawczej przypadków i zachowań w celu ustalenia zasad nimi rządzących (budowanie hipotez badawczych). Formułowanie własności kategorii prowadzono aż do osiągnięcia teoretycznego nasycenia.

Wyniki: Opracowano typologię ról chorych na NKCP oraz wykazano paralelne postawy, jakie przyjmowali członkowie rodziny. Zanalizowano proces utożsamiania się z rolą chorego i opiekuna, dokonujący się w odpowiednich okolicznościach towarzyszących. Z katalogu czynności wykonywanych przez opiekunów wyodrębniono trzy grupy: odpowiadanie na potrzeby, kreowanie potrzeb, usuwanie potrzeb. Dokonano analizy oczekiwań względem lekarza rodzinnego oraz opisano sfery, w jakich lekarz rodzinny może podjąć rzeczywiste działania aktywizujące członków rodziny.

Wnioski: Dokładniejszy wgląd w interakcje starszego chorego przewlekle, jego opiekuna i lekarza rodzinnego pozwala wyodrębnić obszary niezaspokojonych oczekiwań względem lekarzy rodzinnych. Wsparcie udzielane przez członków rodziny jest różnorodne i dopasowane do postaw chorego względem jego choroby.

KINGA JĘCZMIŃSKA

## **LOBOTOMIA W POLSCE NA TLE PSYCHOCHIRURGII W EUROPIE I STANACH ZJEDNOCZONYCH W XX WIEKU**

AFILIACJA: Katedra Historii Medycyny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Założenia:** Lobotomia jest okaleczającym zabiegiem polegającym na uszkodzeniu połączeń między korą mózgową (zazwyczaj płatów czołowych) a innymi częściami mózgowia. Spopularyzowana przez Egasa Moniza i Waltera Freemana technika ta była propagowana w wielu krajach jako środek terapeutyczny w chorobach psychicznych opornych na inne metody leczenia. Ze względu na niewystarczające zrozumienie jej mechanizmu oraz lekceważenie negatywnego wpływu na osobowość pacjenta była przyczyną kalectwa znacznej liczby osób. Dotychczas ukazało się niewiele prac analizujących problem lobotomii w Polsce.

**Cel pracy:** Zbadanie wykonywania lobotomii w Polsce i porównanie jej historycznych uwarunkowań do sytuacji w innych krajach europejskich, w których wykonywano te zabiegi (między innymi Portugalia, Włochy, Grecja, Wielka Brytania, Szwecja, Norwegia), oraz w Stanach Zjednoczonych.

**Metodyka:** Analiza materiałów źródłowych, sprawozdań osób wykonujących lobotomię w Polsce i oceniających stan pacjentów tuż po zabiegu, analiza prac analizujących długofalowe skutki lobotomii u zoperowanych polskich pacjentów, analiza sprawozdań z lobotomii i prac oceniających warunki historyczne ich przeprowadzania w innych krajach Europy i w Stanach Zjednoczonych.

**Wyniki:** W latach 1947–1951 wykonano około 180 zabiegów lobotomii w Polsce. Zazwyczaj stosowano metodę Moniza, ale opracowano też oryginalną polską technikę – topischemię. Lobotomia spotkała się z krytyką polskiego środowiska psychiatrycznego. Zbiegło się to z rozporządzeniem z 1950 roku zakazującym wykonywania zabiegów lobotomii w ZSRR.

**Wnioski:** Niezależna ocena skutków lobotomii dokonana przez polskich psychiatrów pozwoliła na zaprzestanie jej wykonywania już kilka lat po wprowadzeniu. Powodem krytycznego stosunku do lobotomii był jej okaleczający charakter, a także przyjmowanie teorii psychiatrycznych przeciwstawiających się teoriiom materialistyczno-mechanistycznym oraz ścisłej lokalizacji funkcji mózgowych.



KAMIL JONAS, MARCIN WALIGÓRA, PIOTR PODOLEC, GRZEGORZ KOPEĆ

## **CHOLESTEROL HDL JAKO PREDYKTOR WAZO- REAKTYWNOŚCI U PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNYM TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM**

AFILIACJA: Klinika Chorób Serca i Naczyń, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Cholesterol HDL (HDL-C) wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz 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 reaktywnością tętnic płucnych u pacjentów z IPAH.

**Metody:** W latach 2009–2015 w ośrodku referencyjnym rekrutowani byli kolejni pacjenci diagnozowani z IPAH. Obwodowa krew żylna została pobrana na czczo w dniu cewnikowania prawostronnego serca. Frakcje cholesterolu LDL, HDL-C oraz trójglicerydów zostały oznaczone bezpośrednio metodą kolorymetryczną. Reaktywność tętnic płucnych została oceniona podczas ostrego testu wazodylatacji.

**Wyniki:** Do badania włączono 64 pacjentów z IPAH w wieku  $50,0 \pm 17$  lat (41 kobiet): 11 pacjentów z zachowaną reaktywnością tętnic płucnych i 53 niereaktywnych. Chorzy bez zachowanej wazoreaktywności charakteryzowali się niższym stężeniem HDL-C ( $1,11 \pm 0,34$  vs.  $1,67 \pm 0,34$  mmol/l;  $p=0,001$ ) niż pacjenci z zachowaną wazoreaktywnością. Wykazywali oni cięższy przebieg choroby określony wyższą klasą czynnościową WHO ( $3,0 \pm 0,5$  vs.  $2,5 \pm 0,5$ ;  $p=0,007$ ), wyższym poziomem NT-proBNP ( $2357 \pm 3848$  vs.  $740 \pm 1245$  pg/mL;  $p=0,005$ ), średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej ( $53,2 \pm 18,5$  vs.  $41,4 \pm 10,2$  mmHg;  $p=0,02$ ) oraz naczyniowym oporem płucnym ( $16,6 \pm 9,81$  vs.  $9,4 \pm 4,89$  WU;  $p=0,01$ ), krótszym dystansem 6-minutowego marszu ( $301 \pm 108$  vs.  $422 \pm 97$  m;  $p=0,005$ ) oraz niższym indeksem serca ( $1,76 \pm 0,58$  vs.  $2,24 \pm 0,44$  l/min/m<sup>2</sup>;  $p=0,003$ ) niż pacjenci z zachowaną wazoreaktywnością. W wieloczynnikowej regresji logistycznej wyższy poziom HDL-C (OR=40,2; 95% CI=2,4-672,8;  $p=0,01$ ) był niezależnym od innych frakcji lipidowych i wskaźników ciężkości IPAH predyktorem wazoreaktywności. W analizie ROC optymalny punkt odcięcia dla stężenia HDL-C w predykcji wazoreaktywności został określony jako  $>1,32$  mmol/l z czułością 90,9% i swoistością 73,6% (AUC=0,83;  $p<0,0001$ ).

**Wnioski:** Poziom HDL-C jest predyktorem wazoreaktywności tętnic płucnych u pacjentów z IPAH.

JAKUB JOŃCZYK, DAWID PANEK, TOMASZ WICHUR, JUSTYNA GODYŃ,  
MAREK BAJDA, BARBARA MALAWSKA

## **ZASTOSOWANIE METOD KOMPUTEROWYCH W PROJEKTOWANIU NOWYCH, WIELOFUNKCYJNYCH ZWIĄZKÓW O AKTYWNOŚCI WZGLĘDEM ACETYLO-, BUTYRYLOCHOLINESTERAZY I $\beta$ -SEKRETAZY**

AFILIACJA: Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Założenia:** Metody komputerowe są często wykorzystywane w poszukiwaniach substancji aktywnych. Stanowią one wsparcie na każdym z etapów badań nad lekiem: od wyłonienia potencjalnych „hitów”, poprzez optymalizację struktur wiodących, aż do wyjaśnienia sposobu wiązania badanych związków z celem biologicznym. Tak szerokie możliwości badań *in silico* można zastosować do poszukiwania związków terapeutycznych w chorobach o bardzo złożonej etiologii, jak choroba Alzheimera. Ta nieuleczalna, postępująca choroba neurodegeneracyjna przyczynia się do znacznego skrócenia i pogorszenia jakości życia. Obecnie jedyną dostępną terapią jest leczenie objawowe, głównie przy pomocy inhibitorów cholinesteraz. Od lat prowadzone są badania mające na celu wprowadzenie do terapii nowych substancji, które byłyby w stanie zahamować postęp choroby. Wśród najszerzej eksplorowanych związków znajdują się inhibitory  $\beta$ -sekretazy, enzymu, który ma niebagatelną rolę w tworzeniu  $\beta$ -amyloidu, którego agregacja w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do rozwoju stanu zapalnego i przyspieszonej nekrozy neuronów.

**Cel:** Wykorzystanie metod modelowania komputerowego do wyłonienia związków o aktywności względem  $\beta$ -sekretazy i cholinesteraz, optymalizacja wybranych hitów oraz badanie oddziaływań pomiędzy ligandami a celem biologicznym.

**Metodyka:** Przygotowana została biblioteka trójwymiarowych modeli związków, z której w procesie dokowania wyłoniono najwyższe ocenione przez funkcję oceniającą struktury. Na podstawie analizy oddziaływań pomiędzy wybranymi ligandami a białkiem zaprojektowano 2 serie związków, które zostały zsyntetyzowane, a ich aktywność względem acetylo-, butyrylocholinesterazy i  $\beta$ -sekretazy określono w testach biologicznych.

**Wyniki i wnioski:** W oparciu o wyniki eksperymentów *in silico* zaprojektowano struktury potencjalnych ligandów wielofunkcyjnych. Związki te zostały zsyntetyzowane, a ich aktywność względem obranych celów potwierdzona w badaniach biologicznych. / Badania finansowane z grantu NCN No2012/07/B/NZ7/04253.

AGNIESZKA KACZYŃSKA\*, DOROTA LACHOWICZ\*\*, MONIKA ZDUŃSKA\*\*\*,  
ANNA KAREWICZ\*, MARIA NOWAKOWSKA\*

## **SUPERPARAMAGNETYCZNE NANOCZĄSTKI TLENKU ŻELAZA (SPION) OPLĄSZCZONE POCHODNYMI POLISA- CHARYDÓW Z PRZYŁĄCZONĄ KURKUMINĄ JAKO BIOKOMPATYBILNE NANOCZĄSTKI HYBRYDOWE DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH**

AFILIACJA: \* Zespół Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów, Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Akademickie Centrum Materiałów i Nanotechnologii, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie; \*\*\* Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński

W ostatnich latach wzrosło natężenie badań nad nowymi nanoukładami hybrydowymi o potencjalnym zastosowaniu biomedycznym. Między innymi nanoukłady hybrydowe znajdują zastosowanie w diagnostyce i leczeniu wczesnych zmian zapalnych śródbłonna, które mogą prowadzić do wielu chorób cywilizacyjnych, w tym miażdżycy. W celu zapewnienia biokompatybilności materiałów hybrydowych (cechy typowe dla biomateriałów to: biogodność, biodegradowalność, brak odpowiedzi immunologicznej po iniekcji) można na przykład zastosować polimery pochodzenia naturalnego, które są już wykorzystywane komercyjnie w przemyśle spożywczym czy farmaceutycznym, co uczyniliśmy w toku naszych badań.

Przeprowadzone przez nas badania mają na celu otrzymanie i szczegółową charakterystykę fizykochemiczną nowoczesnego leku i kontrastu do MRI, zawierającego superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza (*superparamagnetic iron oxide nanoparticles* – SPION) z przyłączonym przeciwutleniaczem polifenolowym – kurkumina. Otrzymano biokompatybilne nanocząstki hybrydowe i przeprowadzono ich dokładną charakterystykę fizykochemiczną. W toku badań uzyskano nanocząstki o średnich rozmiarach hydrodynamicznych około 130 nm, stabilizowane poprzez pokrycie ich powierzchni kationową pochodną chitozanu. W celu przyłączenia kurkuminy do powierzchni SPION wykorzystano metodę „warstwa po warstwie”. W trakcie stosowania tej metody na zasadzie oddziaływań elektrostatycznych przyłączono do układu anionowe pochodne polisacharydów z cząsteczkami kurkuminy. Zsyntetyzowane układy hybrydowe scharakteryzowano pod względem rozmiaru, potencjału zeta, termoczulości, właściwości absorpcyjnych i fluoroscencyjnych, a także przeprowadzono analizę ich składu.

ANNA KAŃTOCH\*, BARBARA GRYGLEWSKA\*, JADWIGA WÓJKOWSKA-MACH\*\*,  
TOMASZ GRODZICKI\*, PIOTR HECZKO\*\*

## **WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO A RYZYKO ZGONU WŚRÓD NIEPEŁNOSPRAWNYCH STARSZYCH OSÓB, BĘDĄCYCH PENSJONARIUSZAMI ZAKŁADÓW OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ**

AFILIACJA: \* Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, \*\* Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Korzyści z intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego u starszych chorych z ograniczeniami sprawności fizycznej są niejednoznaczne. Pensjonariusze zakładów opieki długoterminowej stanowią populację osób z wieloma chorobami przewlekłymi i o zróżnicowanym stanie funkcjonalnym.

Cel: Ocena związku między śmiertelnością, wartościami ciśnienia tętniczego oraz stanem funkcjonalnym starszych mieszkańców zakładów opieki długoterminowej.

Metodyka: Badaniami i roczną obserwacją prospektywną (roczna śmiertelność) objęto starszych mieszkańców 3 zakładów opieki długoterminowej: dwóch domów opieki oraz jednego zakładu opiekuńczo-leczniczego. Wyjściowa ocena obejmowała: analizę dokumentacji medycznej, określenie stanu funkcjonalnego (Skrócony Test Sprawności Umysłowej [Abbreviated Mental Test Score – AMTS] oraz skala Barthel) i ryzyka niedożywienia (Mini Nutritional Assessment – MNA) oraz pomiary wartości ciśnienia tętniczego. Porównywano wyniki uzyskane wśród rezydentów z początkowymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 140 mmHg (grupa I) oraz równych bądź wyższych niż 140 mmHg (grupa II), wykorzystując testy U Manna-Whitneya lub Chi-kwadrat.

Wyniki: Analizowaną populację stanowiło 168 mieszkańców w wieku 78,7 ±8,5 lat, z czego 52,56% stanowili mężczyźni. Grupa I (n=122) oraz grupa II (n=46) składały się z osób w podobnym wieku (78,7 ±8,7 vs. 78,7 ±7,9 lat), z podobną liczbą zdiagnozowanych chorób (4,2 ±1,8 vs. 4,3 ±1,6), zażywających podobną ilość leków (6,6 ±3,6 vs. 6,3 ±3,6) oraz uzyskujących zbliżony wynik w teście AMTS (6,3 ±3,2 vs. 7,3 ±2,4). Jednak w grupie I zaobserwowano znacząco niższe wartości ciśnienia tętniczego (119,2 ±11,7 / 69,0 ±9,9 vs. 151,6 ±12,1 / 79,2 ±10,3 mmHg) oraz niższe wyniki w skali oceny stanu odżywienia MNA (9,8 ±3,1 vs. 12,3 ±1,9) i skali Barthel (36,2 ±34,4 vs. 77,3 ±30,4). Ponadto, częstość zgonów była istotnie wyższa w pierwszej niż w drugiej grupie (15,6% vs. 4,4%).

Wnioski: Starsi pensjonariusze zakładów opieki długoterminowej z niższymi wartościami ciśnienia tętniczego, pogorszeniem stanu funkcjonalnego oraz wyższym ryzykiem niedożywienia wykazywali większe prawdopodobieństwo zgonu w ciągu jednego roku obserwacji.

BEATA KAWKA, AMELIA BABIARZ, INGA KWIECIEŃ, HALINA EKIERT

## WSTĘPNE BADANIA NAD AKUMULACJĄ FLAWONOIDÓW, WERBASKOZYDU I KWASÓW FENOLOWYCH W KULTURACH PĘDOWYCH *SCUTELLARIA ALTISSIMA* L. (TARCZYCA WYNIOSŁA)

AFILIACJA: Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

*Scutellaria altissima* (tarczycza wyniosła) gatunek z rodziny *Lamiaceae* (Jasnotowate) stanowi między innymi źródło specyficznych flawonoidów, werbaskozydu i kwasów fenolowych.

Celem badań było określenie wpływu stężenia regulatorów wzrostu i rozwoju roślin (NAA i BAP) na akumulację wymienionych związków: flawonoidów, werbaskozydu i kwasów fenolowych w kulturach pędowych *Scutellaria altissima*. Kultury te prowadzone były na 5 wariantach podłoża Murashige-Skooga przez 4 tygodnie: wariant A (0,5 mg/l BAP i 1 mg/l NAA), wariant B (0,5 mg/l BAP i 2 mg/l NAA), wariant C (0,5 mg/l BAP i 5mg /l NAA), wariant D (2,5 mg/l BAP i 2,5 mg/l NAA) oraz wariant E (5 mg/l BAP i 0,5 mg/l NAA). Metabolity wtórne zawarte w ekstraktach metanolowych i hydrolizatach analizowano metodą HPLC.

W metanolowych ekstraktach z biomasy stwierdzono obecność werbaskozydu oraz następujących flawonoidów: skutellaryny, bajkaliny, bajkaleiny i wogoniny. W hydrolizatach stwierdzono obecność skutellaryny, bajkaliny, bajkaleiny, wogoniny oraz kwasu kawowego.

Najefektywniejszymi podłożami wzrostowymi były: wariant B (0,5 mg/l BAP i 2 mg/l NAA) oraz wariant C (0,5 mg/l BAP i 5 mg/l NAA). Najlepszym podłożem „produkcyjnym” okazał się natomiast wariant A (0,5 mg/l BAP i 1 mg/l NAA), na którym uzyskano najwyższe zawartości następujących metabolitów wtórnych: skutellaryny (72,53 mg/100 g s.m), bajkaliny (208,91 mg/100 g s.m) oraz bajkaleiny (17,00 mg/100 g s.m). Najwyższą zawartość wogoniny stwierdzono w biomacie rosnącej na podłożu B (43,27 mg/100 g s.m), natomiast największą ilość werbaskozydu (873,55 mg/100 g s.m) uzyskano na podłożu D.

Uzyskane wyniki wskazują na znaczny biosyntetyczny potencjał komórek z kultur *in vitro* *S. altissima*. Wyniki badań dowodzą, że stężenie regulatorów wzrostu i rozwoju roślin w podłożach hodowlanych wpływa wyraźnie na akumulację badanych metabolitów wtórnych.

MAGDALENA B. KAZIUK\*, WALDEMAR KOSIBA\*\*, MAREK KUŹNIEWSKI\*

## **ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY FILTRACJĄ KŁĘBUSZKOWĄ, STĘŻENIEM NT-PRO BNP A STANEM KLINICZNYM CHORYCH PO PRZESZCZEPIE NERKI**

AFILIACJA: \* Katedra i Klinika Nefrologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński;  
\*\* Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Szpital Specjalistyczny im. S. Żeromskiego,  
Kraków

**Wprowadzenie:** Powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentów po przeszczepie nerki są 3–4 razy częstsze niż w populacji ogólnej. Spadek szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

**Cel:** Ocena zależności między eGFR, stężeniem NT-proBNP i średnim ciśnieniem tętniczym a wydolnością układu sercowo-naczyniowego ocenianego za pomocą skali NYHA u pacjentów po przeszczepie nerki.

**Pacjenci i metody:** W grupie 101 chorych po przeszczepie nerki (średni wiek 47,8 lat, czas obserwacji 30 miesięcy) oznaczono oszacowaną filtrację kłębuszkową (eGFR), N-końcowy mózgowy peptyd natriuretyczny (NT-proBNP), wysokiej czułości białko C-reaktywne (hsCRP) oraz albuminy i badano ich związek ze skalą New York Heart Association (NYHA).

**Wyniki:** Nadciśnienie tętnicze i potransplantacyjna cukrzyca były najczęściej obserwowanymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w badanej grupie. 73 pacjentów zakwalifikowano do klasy I, a 28 do klasy II NYHA. Cukrzyca potransplantacyjna, nadciśnienie tętnicze, stadium 4. przewlekłej choroby nerek, podwyższone stężenia hsCRP, nieprawidłowe stężenia albuminy i obniżone eGFR występowały w II klasie NYHA. U pacjentów z NYHA II stwierdzono znacznie wyższe stężenia NT-proBNP. W wielokrotnej regresji logistycznej NT-proBNP, albumina i cukrzyca potransplantacyjna były niezależnymi predyktorami NYHA II. Wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca potransplantacyjna i hemoglobina były niezależnymi predyktorami log (NT-proBNP).

**Wnioski:** Konieczność monitorowania u chorych po przeszczepie nerki NT-proBNP w odniesieniu do skali NYHA, która powinna być systematycznie wykorzystywana do oceny.

AGNIESZKA KIJ\*/\*\*, MARIA WALCZAK\*/\*\*, STEFAN CHŁOPICKI\*/\*\*\*

## **METODA JEDNOCZESNEJ ANALIZY ILOŚCIOWEJ WYBRANYCH EIKOZANOIDÓW W PRÓBKACH BIOLO- GICZNYCH Z ZASTOSOWANIEM TECHNIKI UPLC/MS/MS**

AFILIACJA: \* Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET), Uniwersytet Jagielloński; \*\* Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Eikozanoidy są aktywnymi biologicznie metabolitami kwasu arachidonowego. Ich biosynteza odbywa się głównie na drodze enzymatycznej za pośrednictwem cyklooksyzgenaz (COX-1, COX-2), lipooksyzgenaz (LOXs), izoenzymów z rodziny cytochromu P450 (HETEs, EETs), a także w wyniku reakcji nienenzymatycznych (izoprostany). Wśród tych lipidowych przekazników znajdują się między innymi prostanoidy, które biorą udział w utrzymaniu prawidłowej homeostazy organizmów żywych, uczestniczą w wielu procesach fizjologicznych oraz patofizjologicznych. Prostacyklina (PGI<sub>2</sub>) jest jedynym prostanoidem o działaniu naczynioprotekcyjnym i przeciwplatekciowym, natomiast jej fizjologiczny antagonistą jest tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) sprzyjający agregacji płytek krwi, z kolei prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) oraz prostaglandyna D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) należą do mediatorów stanów zapalnych.

Zmiany w stężeniu poszczególnych eikozanoidów obserwowane są w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, chorobach nowotworowych, miażdżycy czy w nadciśnieniu. Opracowanie metody analitycznej umożliwiającej profilowanie metaboliczne szlaku kwasu arachidonowego pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój tych schorzeń. Być może wczesna diagnostyka zmian zachodzących w biosyntezie eikozanoidów stanie się użytecznym narzędziem w przewidywaniu ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, zmniejszając śmiertelność wśród pacjentów.

Jednym z celów pracy było opracowanie czulej i selektywnej metody bioanalitycznej jednoczesnego oznaczania wybranych eikozanoidów, między innymi: metabolitów PGI<sub>2</sub> oraz TXA<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> w osoczu oraz moczu mysim z zastosowaniem ultrasprawnego chromatografii cieczowej z detekcją masową (UPLC/MS/MS). Opracowana metoda została zastosowana do oceny zmian w biosyntezie PGI<sub>2</sub> oraz TXA<sub>2</sub> w mysim modelu dysfunkcji śródbłonka naczyniowego wywołanej farmakologicznie niedoborem NO. Celem przeprowadzonych badań *in vivo* było sprawdzenie, czy szlak COX-2/PGI<sub>2</sub> odpowiada za kompensację dysfunkcji śródbłonka w tym modelu doświadczalnym.

Badania współfinansowane przez Unię Europejską w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (POIG.01.01.02-00-069/09) oraz Narodowe Centrum Nauki (2015/17/N/NZ7/01044).

MICHAŁ KISIELEWSKI, MICHAŁ PĘDZIWIATR, MAGDALENA PISARSKA,  
PIOTR MAJOR, MACIEJ MATŁOK, MATEUSZ RUBINKIEWICZ, ANDRZEJ BUDZYŃSKI

## **PLANOWA LAPAROSKOPOWA CHOLECYSTEKTOMIA – CZY JEST BEZPIECZNA W RĘKACH UCZĄCEGO SIĘ REZYDENTA?**

AFILIACJA: II Katedra Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Laparoskopowa cholecystektomia (LC) jest złotym standardem w leczeniu objawowej kamicy pęcherzyka żółciowego. Wciąż jednak nie wiadomo, czy lekarz będący w trakcie specjalizacji jest w stanie przeprowadzić LC tak samo bezpiecznie, jak specjalista chirurgii ogólnej.

Cel: Ocena bezpieczeństwa planowej LC wykonywanej przez rezydenta w trakcie kształcenia specjalizacyjnego w zakresie chirurgii ogólnej.

Materiał i metodyka: Retrospektywnej analizie poddano 330 pacjentów operowanych planowo z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego. Wykluczono chorych z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego, kamica przewodową, rakiem pęcherzyka żółciowego. Grupę 1 stanowili pacjenci operowani przez rezydenta, grupę 2 – pacjenci operowani przez specjalistę chirurgii ogólnej. Analizowano: czas trwania operacji, średnią utratę krwi, liczbę poważnych powikłań, ilość konwersji, częstość śródoperacyjnej zamiany operatorów, reoperacje oraz czas trwania hospitalizacji.

Wyniki: Średni czas trwania operacji był dłuższy w grupie 1 (81 min vs. 71 min;  $p=0,00009$ ). Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w średniej utracie krwi i ilości poważnych powikłań ( $p>0,05$ ). Średni czas trwania hospitalizacji był nieco krótszy w grupie 1 niż w grupie 2 (1,9 vs. 2,3 dnia;  $p=0,03979$ ). W 18 przypadkach (15,5%) w grupie 1 konieczne było przejście operatywy przez bardziej doświadczonego chirurga. Podobna sytuacja w grupie 2 miała miejsce w 6 przypadkach (2,6%).

Wnioski: Planowa laparoskopowa cholecystektomia wykonywana przez rezydenta pod nadzorem specjalisty jest zabiegiem bezpiecznym. Dłuższy czas trwania laparoskopowej cholecystektomii wykonywanej przez rezydentów jest normalnym etapem w przechodzeniu krzywej uczenia. Metoda „zamiany operatora” pozwoliła uniknąć poważnych powikłań.



KATARZYNA KLIŚ, JUSTYNA MARCHEWKA

## **PRAWIDŁOWOŚĆ OCENY WŁASNEJ MASY CIAŁA STUDENTEK UNIWERSYTETU W ZALEŻNOŚCI OD CZYNNIKÓW SPOŁECZNO-EKONOMICZNYCH**

**AFILIACJA:** Zakład Antropologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński

**Tło:** Samoocena prawidłowości masy ciała jest jednym z czynników decydujących o zachowaniach żywieniowych i trybie życia.

**Cele:** Prezentowane badania miały na celu określenie, czy studentki potrafią prawidłowo ocenić swoją masę ciała oraz czy czynniki społeczno-ekonomiczne korelują z zawyżoną i zaniżoną oceną.

**Materiał i metody:** Dane zebrano od 1305 studentek. Przeprowadzono badanie ankietowe, zawierające pytania dotyczące statusu społeczno-ekonomicznego oraz samooceny prawidłowości własnej masy ciała (za wysoka, za niska, w normie). Dokonano pomiarów masy i wysokości ciała oraz obliczono wartości BMI.

**Wyniki:** Prawidłowo swoją masę ciała określiło 65,67% badanych, zawyżyło ją 30,34%, a zaniżyło 3,98%. Studentki z niedowagą znacznie częściej niż studentki o prawidłowej masie ciała zawyżały ją (47,53% vs. 33,33%). Niemal wszystkie studentki z nadwagą lub otyłością określiły swoją masę ciała prawidłowo (93,55%). Największy odsetek dziewcząt o zawyżonej ocenie masy ciała występuje wśród osób mieszkających w mieście oraz których rodzice mają wykształcenie wyższe. Jedyńaczki znacznie częściej niż dziewczęta posiadające rodzeństwo określały prawidłowo swoją masę jako zbyt niską. W grupie dziewcząt z niedoborem masy ciała czynniki społeczno-ekonomiczne nie miały wpływu na prawidłowość oceny. W przypadku dziewcząt, których wartość BMI mieściła się w normie, można zauważyć, że te mieszkające w mieście oraz których rodzice mają wykształcenie wyższe częściej niż rówieśniczki oceniają swoją masę jako zbyt wysoką. Dziewczęta posiadające młodsze rodzeństwo częściej zawyżały swoją masę ciała. Fakt posiadania rodzeństwa oraz jego płeć nie wpływały istotnie na prawidłowość oceny własnej masy ciała.

**Wnioski:** Prezentowane badania pokazują, że dziewczęta mają tendencje do zawyżania oceny swojej masy ciała.

MARYLA KOCOWSKA, DANUTA CZARNECKA

## **CECHY LEWEGO PRZEDSIONKA W ECHOKARDIOGRAFII PRZEZKŁATKOWEJ A POBUDZENIE UKŁADU KRZEPNIĘCIA U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW**

**AFILIACJA:** I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Założenia:** Stopień pobudzenia układu krzepnięcia jest większy u chorych z migotaniem przedsionków, a pewne znaczenie dla jego aktywności może mieć morfologia lewego przedsionka. Stężenie kompleksu trombina-antytrombina III może odzwierciedlać ogólny poziom aktywności układu hemostazy.

**Cel pracy:** Ocena pobudzenia układu krzepnięcia u osób z utrwalonym (PermAF) i napadowym migotaniem przedsionków (PxAF) oraz analiza jego związku z cechami echokardiograficznymi lewego przedsionka (LA) ocenianymi w badaniu przezklatkowym.

**Metodyka:** Uczestnikami badania były 43 osoby z PermAF i 50 osób z PxAF. U badanych wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne oraz oznaczenie z krwi żyłnej stężenia kompleksu trombina-antytrombina III (TAT).

**Wyniki:** Badani z PermAF byli starsi niż z PxAF, częściej występowała u nich niewydolność serca lub dysfunkcja lewej komory, a rzadziej hipercholesterolemia, większy był wśród nich odsetek osób stosujących doustne antykoagulanty. Nie stwierdzono różnic w odsetku osób z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym ani wysokim ryzykiem krwawienia pomiędzy grupami badanymi. Istotnie wyższe stężenie TAT oraz większe wymiary i objętość LA stwierdzono u osób z PermAF w porównaniu do badanych z PxAF. Wśród osób z PermAF obserwowano słabą dodatnią zależność między wymiarem LA a stężeniem TAT. W obrębie grupy badanych z PermAF osoby z LA>41 mm w wymiarze przednio-tylnym miały istotnie wyższe stężenie TAT niż pozostali w tej grupie.

**Wnioski:** Badani z PermAF charakteryzowali się większym LA i większym stopniem pobudzenia układu krzepnięcia niż osoby z PxAF. Stwierdzone zależności między wymiarem LA a stężeniem TAT mogą świadczyć o istotnej roli morfologii LA dla aktywności układu hemostazy u osób z PermAF.

PAWEŁ KONIECZNY, MARCIN MAJKA

## **ROLA KINAZY AKTYWOWANEJ AMP (AMPK) W PRZEJŚCIU EPITELIALNO-MEZENCHYMALNYM (EMT)**

AFILIACJA: Zakład Transplantologii, Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Kinaza aktywowana AMP (AMPK) jest metabolicznym sensorem homeostazy energetycznej komórki. Oprócz podstawowej funkcji regulowania procesów metabolicznych w komórce bierze także udział w mechanizmach nowotworzenia i progresji przerzutowej, jednak jej rola nie jest do końca poznana. Obecny stan wiedzy nie pozwala na zrozumienie zależności pomiędzy przejściem epitelialno-mezenchymalnym (EMT), mechanizmem odpowiadającym za progresję raka, a AMPK. Niepoznany jest wpływ cytokin będących induktorami EMT na ekspresję oraz aktywację kinazy AMPK.

Celem pracy było zbadanie zmian w ekspresji i aktywacji AMPK w komórkach raka szyjki macicy pod wpływem stymulacji czynnikiem wzrostu hepatocytów (HGF).

Zostały użyte 3 linie komórkowe raka szyjki macicy, odpowiadające różnym stopniom zaawansowania nowotworu. Linia C-4I reprezentuje wczesne stadia wzrostu guza. Komórki HTB-35, podobnie jak C-4I, wyizolowane z guza *in situ*, ale posiadające markery komórek mezenchymalnych, świadczą o zachodzącym procesie EMT. Trzecią linią komórkową była linia HTB-34, pochodząca z przerzutu do węzła chłonnego, której komórki odzyskały epitelialny charakter. Z tego powodu stanowią one dobry model *in vitro* progresji przerzutowej raka szyjki macicy. W celu określenia poziomu ekspresji podjednostki katalitycznej  $\alpha$  kinazy AMPK wykorzystano metodę PCR w czasie rzeczywistym. Jednocześnie metodą Western Blot zbadano poziom białka AMPK $\alpha$  oraz jego fosforylację.

Zebrane dane pokazują istotne różnice w badanych liniach pomiędzy ilością podjednostki katalitycznej AMPK zarówno na poziomie transkryptu, jak i białka. Linia C-4I wykazuje najwyższą ekspresję AMPK $\alpha$ , natomiast najbardziej inwazyjna linia HTB-35 – najniższą. Stymulacja komórek cytokiną HGF prowadziła do obniżenia ekspresji AMPK w linii C-4I.

Zebrane dane sugerują, że wraz ze wzrostem zaawansowania nowotworu postępuje deregulacja metaboliczna komórek, wyrażająca się „wyłączeniem” działania kinazy AMPK.

JOANNA KOSAŁKA, BOGDAN JAKIEŁA, JACEK MUSIAŁ

## LIMFOCYTY T REGULATOROWE W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM Z ZAJĘCIEM NEREK

AFILIACJA: II Katedra Chorób Wewnętrznych, Oddział Kliniczny Kliniki Alergii i Immunologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą chorobą zapalną powstającą w wyniku zaburzeń regulacji immunologicznej oraz reakcji autoimmunologicznych.

Cel: Celem badania była ocena funkcji limfocytów T regulatorowych (Treg) u pacjentów z nefropatią toczniową.

Metodyka: U 34 pacjentów z SLE z zajęciem nerek (17 z zaostrzeniem nerkowym, 17 w remisji) oraz u 19 zdrowych osób oznaczono fenotyp limfocytów Treg (cytometria przepływową), ich funkcje supresyjne *in vitro* (test hamowania proliferacji limfocytów efektorowych CD4+ przez izolowane limfocyty Treg) oraz ekspresję TGF- $\beta$ 1 po stymulacji poliklonalnej (aCD3) Treg *in vitro*.

Wyniki: Nie stwierdzono obniżonego odsetka Treg (CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>, FoxP3+) ani zwiększonej ekspresji niefunkcjonalnej izoformy czynnika FoxP3 ( $\Delta E2$ ) u chorych na SLE. U pacjentów z zaostrzeniem nefropatii obserwowano zmiany w fenotypie pamięci limfocytów Treg, między innymi znamienne (1,6-krotne) zwiększenie odsetka komórek Treg typu *effector memory* (CD45RA-CCR7-) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej ( $p < 0,05$ ). Po stymulacji *in vitro* limfocyty Treg miały podobną ekspresję receptora GARP (receptor dla latentnego TGF- $\beta$ ) w każdej z grup. Wykazano natomiast zwiększoną ekspresję latentnego TGF- $\beta$  (podjednostki LAP) w kompleksie z GARP u wszystkich chorych na SLE ( $p < 0,05$ ). W teście supresji stwierdzono słabsze zahamowanie proliferacji limfocytów CD4+ przez limfocyty Treg u chorych na SLE w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,05$ ).

Wnioski: Wyniki sugerują, iż w SLE nie dochodzi do obniżenia odsetka komórek Treg, natomiast obserwuje się zaburzenia ich funkcji. W SLE występują zmiany w fenotypie komórek Treg o charakterze zwiększenia frakcji *effector memory* i zwiększenia ekspresji TGF- $\beta$  po aktywacji, które mogą być cechą adaptacyjną i konsekwencją przewlekłego zapalenia towarzyszącego tej chorobie.

RENATA B. KOSTOGRYS\*, ANGELIKA MANTERYS\*\*,  
MAGDALENA FRANCZYK-ŻARÓW\*\*, IWONA WYBRAŃSKA\*

## RESTRYKCJE KALORYCZNE A PROFIL LIPIDOWY U MYSZY GENETYCZNIE ZMODYFIKOWANYCH *ApoE/LDLr<sup>-/-</sup>*

AFILIACJA: \* Zakład Diagnostyki Genetycznej i Nutrigenomiki, Katedra Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Katedra Żywienia Człowieka, Wydział Technologii Żywności, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie

Ograniczenie kalorii działa jako czynnik łagodnego stresu, zwiększając wytrzymałość i zdolność organizmu do przetrwania w warunkach silnego stresu. Restrykcje kalorii prowadzą do spadku intensywności metabolizmu, co wiąże się ze zmniejszeniem zużycia tlenu i ilości powstających wolnych rodników. Mogą więc mieć wpływ na profil lipidowy, a w konsekwencji rozwój miażdżycy.

Celem pracy było określenie wpływu restrykcji kalorycznej na profil lipidowy myszy *ApoE/LDLR<sup>-/-</sup>*.

Doświadczenie żywieniowe przeprowadzono z udziałem 5-miesięcznych samców myszy *ApoE/LDLr<sup>-/-</sup>*. Zwierzęta podzielono na 3 grupy doświadczalne (n=6) i żywiono przez okres 5 tygodni. Zwierzęta z grupy kontrolnej (AL) żywione były dietą AIN<sup>93G</sup> *ad libitum* i przetrzymywane zbiorowo w klatce. Zwierzętom tym sprawdzano spożycie diety. Grupa druga otrzymywała dietę AIN<sup>93G</sup> *ad libitum*, przy czym zwierzęta przetrzymywano w klatkach indywidualnie (sAL). Zwierzęta z grupy restrykcji kalorycznych (CR) były trzymane indywidualnie i otrzymywały 30% mniej diety AIN<sup>93G</sup> w porównaniu do grupy kontrolnej AL. Masę ciała zwierząt monitorowano raz w tygodniu. Po zakończeniu doświadczenia zwierzęta poddano eutanazji. Od zwierząt doświadczalnych pobrano krew. Oznaczenie profilu lipidowego wykonano przy użyciu Horiba. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu testu ANOVA (STATISTICA v.10.0).

Myszy *ApoE/LDLr<sup>-/-</sup>* poddane restrykcji kalorycznej wykazały istotnie niższą końcową masę ciała w porównaniu do masy zwierząt z grup kontrolnych, zarówno AL, jak i sAL. Również w grupie CR poziom glukozy był istotnie obniżony w porównaniu do grup kontrolnych. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w poziomie cholesterolu ogółem. Wykazano jednakże obniżenie cholesterolu frakcji HDL oraz poziomu triacylogliceroli w grupie CR w porównaniu do grup kontrolnych.

Restrykcje kaloryczne miały korzystny wpływ na poziom triacylogliceroli w osoczu krwi.

AGATA KRAWCZYK-OŻOG\*\*\*, MATEUSZ KRYSZTIAN HOLDA\*, WIESŁAWA KLIMEK-PIOTROWSKA\*, MATEUSZ KOZIEJ\*, DANUTA SORYSZ\*\*\*, WIESŁAW PAWLIK\*\*, KAROLINA WSZOŁEK\*, PIOTR ŁOBODA\*\*, DARIUSZ DUDEK \*\*\*

## **PORÓWNANIE CZUŁOŚCI WIELOWARSTWOWEJ SPIRALNEJ TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ I ECHOKARDIOGRAFII PRZEZPRZĘŁYKOWEJ W OBRAZOWANIU KIESZONKI PRZEGRODOWEJ**

AFLIACJA: \* Katedra Anatomii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Radiologii, Oddział Kliniczny Alergii i Immunologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie; \*\*\* II Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum UJ

Wstęp: Kieszonka przegrodowa (*septal pouch* – SP) jest zdefiniowana jako kangurowaty, ślepo zakończony uchyłek występujący w obszarze przegrody międzyprzedsionkowej przy jednoczesnym braku przetrwałego otworu owalnego. Wyróżniamy lewostronny, prawostronny oraz podwójny SP. Ostatnie badania sugerują, że lewostronny SP może być źródłem materiału zakrzepowo-zatorowego i odpowiadać za część kryptogennych udarów mózgu, w związku z tym precyzyjne obrazowanie SP może być istotne w praktyce klinicznej.

Cele: Przedstawienie morfologii SP oraz porównanie czułości wielowarstwowej spiralnej tomografii komputerowej (MSCT) i echokardiografii przezprzęzykowej (TEE) w obrazowaniu SP.

Materiały i metody: Badaniem objęto 50 pacjentów (62% kobiet, średni wiek  $81,7 \pm 5,6$  lat; BMI  $26,7 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>; frakcja wyrzutowa  $52,4 \pm 14,0\%$ ) zakwalifikowanych do zabiegu przezskórnej implantacji zastawki aortalnej. U wszystkich pacjentów wykonano badanie MSCT oraz TEE w maksymalnym odstępście czasowym 6 miesięcy. Morfologia przegrody międzyprzedsionkowej została oceniona przez dwóch niezależnych badaczy.

Wyniki: Częstość występowania SP w badaniu MSCT wyniosła: lewostronny SP – 34%, prawostronny SP – 4%, podwójny SP – 0%. Średnia długość i szerokość kieszonki wyniosły odpowiednio: dla lewostronnego SP:  $8,3 \pm 4,1$  mm i  $2,6$  mm  $\pm 1,1$ mm; dla prawostronnego SP:  $4,8 \pm 1,1$  mm i  $3,0 \pm 1,9$  mm. W TEE lewostronny SP został wykryty w 40% przypadków, prawostronny SP w 16%, podwójny SP w 8%. Średnia długość i szerokość wyniosły odpowiednio: dla lewostronnego SP  $8,7 \pm 3,4$  mm i  $1,6 \pm 0,8$  mm; dla prawostronnego SP:  $5,9 \pm 1,7$  mm i  $2,9 \pm 0,7$  mm. Zgodność między MSCT i TEE wynosiła 48%. Nie stwierdzono istotnych różnic w długości SP między dwoma metodami obrazowania ( $p=0,75$ ), szerokość kieszonki była istotnie większa w badaniu MSCT ( $p=0,03$ ).

Wnioski: Badanie TEE w porównaniu do MSCT cechuje się większą czułością w wykrywaniu SP. Badanie MSCT jest słabym narzędziem do oceny prawostronnych struktur przegrody międzyprzedsionkowej.

PAWEŁ KUBICA, AGNIESZKA SZOPA, HALINA EKIERT

**KULTURY KALUSOWE  
*ARONIA PRUNIFOLIA* MARSH. (ARONIA ŚLIWOLISTNA)  
JAKO ŹRÓDŁO KWASÓW FENOLOWYCH**

AFILIACJA: Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Owoce *Aronia melanocarpa* (aronii czarnoowocowej) są znanym surowcem o istotnych właściwościach biologicznych, m.in. antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych, wazoprotekcyjnych, antymutagennych. Owoce innego gatunku z rodzaju *Aronia* – *Aronia prunifolia* (aronia śliwolistna) – wydają się cennym potencjalnym surowcem, jednak nie do końca poznanym. Jedną z ważniejszych grup metabolitów wtórnych odpowiadających za właściwości farmakologiczne owoców różnych gatunków aronii, obok antocyjanów i flawonoidów, są kwasy fenolowe.

We wcześniej przeprowadzonych przez nas badaniach wykazaliśmy wysokie zawartości wolnych kwasów fenolowych w kulturach pędowych *A. prunifolia*. W ramach prezentowanego eksperymentu badaliśmy akumulację wolnych kwasów fenolowych w kulturach kalusowych prowadzonych na dziewięciu wariantach podłoża Murashige i Skooga (MS), różniących się zawartością regulatorów wzrostu i rozwoju roślin: 6-benzylaminopuryny (BA) i kwasu naftylo-1-octowego (NAA) (w zakresie stężeń od 0,1 do 3,0 mg/l), oraz na jednym wariantcie bez dodatku regulatorów wzrostu, traktowanym jako kontrola.

Biomasa z kultur *in vitro* była zbierana po 4 tygodniowych cyklach wzrostu (3 serie). W metanolowych ekstraktach z biomasy przeprowadzono oznaczenia metodą HPLC-DAD.

Spośród badanych dwudziestu związków potwierdzono obecność czterech wolnych kwasów fenolowych: chlorogenowego, neochlorogenowego, protokatechowego oraz rozmarynowego. Wykazano zależność pomiędzy zawartością poszczególnych związków a stężeniem regulatorów wzrostu w testowanych wariantach podłoża. W ekstraktach dominował kwas chlorogenowy (maks. 89,37 mg/100 g s.m.) oraz kwas rozmarynowy (maks. 22,78 mg/100 g s.m.). Całkowita zawartość wolnych kwasów fenolowych zależnie od wariantu podłoża wahała się od 55,27 do 119,05 mg/100 g s.m. Najlepszym podłożem „produkcyjnym” było podłoże MS zawierające 0,1 mg/l NAA oraz 0,1 mg/l BA.

KATARZYNA KUCWAJ-BRYSZ\*, KATARZYNA KOWAL\*,  
GRZEGORZ SATAŁA\*\*, ANDRZEJ J. BOJARSKI\*\*, JADWIGA HANDZLIK\*,  
KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ\*

## **POCHODNE 5-NAFTYLOHYDANTOINY JAKO POTENCJALNE SELEKTYWNE LIGANDY RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT<sub>7</sub>**

AFILIACJA: \* Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków

Mimo że na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele ligandów receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>, stosowanych w leczeniu m.in. depresji i schizofrenii, żaden z nich nie wykazuje znaczącej selektywności, co może być przyczyną występowania wielu niepożądanych skutków. Znalezienie związku o wysokiej aktywności i selektywności daje perspektywę otrzymania leku stosowanego w schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego o wyraźnie zredukowanych skutkach ubocznych.

Poprzednie badania doprowadziły do otrzymania 14 pochodnych struktury wiążącej (pierwszego selektywnego ligandu receptora 5-HT<sub>7</sub> w tej klasie chemicznej) [1, 2]. Na bazie wyników otrzymanych dla tej serii wybrano 3 najkorzystniejsze podstawniki przy piperazynie, które wykorzystano do przeprowadzenia dalszych modyfikacji, dotyczących podstawienia w pozycji 5 hydantoiny. Niniejsza praca jest kontynuacją opisanych badań, a jej celem jest synteza analogów otrzymanej poprzednio serii związków, zawierających zamiast pierścienia 4-fluorofenyłowego skondensowane układy aromatyczne ( $\alpha$ -naftył,  $\beta$ -naftył) w pozycji 5 hydantoiny, oraz zbadanie wpływu przeprowadzonej modyfikacji na powinowactwo do receptora 5-HT<sub>7</sub> oraz selektywność względem receptorów konkurencyjnych.

W wyniku trój etapowej syntezy chemicznej otrzymano 2 serie pochodnych, które następnie poddano testom *in vitro* w kierunku oceny powinowactwa do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> oraz dopaminowego D<sub>2</sub>. Cztery z otrzymanych połączeń wykazały wysoką aktywność względem receptora 5-HT<sub>7</sub> (K<sub>i</sub> < 5 nM) oraz wysoką selektywność względem receptorów 5-HT<sub>2A</sub> (300–500-krotną), 5-HT<sub>6</sub> (ok. 1000-krotną), D<sub>2</sub> (50–70-krotną).

Otrzymane wyniki umożliwiły przeprowadzenie szczegółowej analizy zależności struktura – aktywność oraz struktura – selektywność, a następnie wybór związków do badań *in vivo*. / Badania finansowane z projektu K/DSC/002868 oraz częściowo z K/ZDS/005593.

Literatura:

[1] Handzlik et al., „Eur. J. Med. Chem.” 2014, No. 78, s. 324–339.

[2] Kucwaj-Brysz et al., „Eur. J. Med. Chem.” 2016, No. 112, 258–269.



SABINA LICHOLAI, MAREK SANAK

## **ROLA REGULACJI EPIGENETYCZNEJ ENDOTELIALNEJ SYNTAZY TLENKU AZOTU W PATOMECHANIZMIE TĘTNIAKÓW AORTY**

AFILIACJA: Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Podłoże genetyczne tętniaków jest złożone i nie w pełni wyjaśnione, co wskazuje na rolę regulacji epigenetycznej w patomechanizmie tej choroby. Jednym z najważniejszych elementów regulacji epigenetycznej są mikroRNA – krótkołańcuchowe kwasy nukleinowe, które regulują ekspresję genów na poziomie potranskrypcyjnym. Przeprowadzona przez nas przesiewowa analiza poziomu mikroRNA wykazała istotną nadekspresję hsa-miR-21-5p w tkance tętniaka, jednak nieznaną jest precyzyjna rola tej cząsteczki w patomechanizmie choroby.

Cel pracy: Wyjaśnienie roli hsa-miR-21-5p w rozwoju tętniaków aorty.

Metodyka: Przeprowadzona przez nas przesiewowa analiza poziomu ekspresji mikroRNA w tkance aorty wykazała, że hsa-miR-21-5p cechuje się istotną nadekspresją w tętniakowato zmienionej tkance. Analiza bioinformatyczna wskazała PTEN (ang. *phosphatase and tensin homolog*) oraz NOS3 (ang. *endothelial nitric oxide synthase* – endotelialna syntaza tlenku azotu) jako potencjalne miejsca docelowe dla hsa-miR-21-5p. W celu potwierdzenia tej zależności zaproponowaliśmy model *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich endotelialnych komórek transfekowanych przez odpowiednio hsa-miR-21-5p-mimic lub hsa-miR-21-5p-inhibitor, a następnie mierzyliśmy poziom ekspresji docelowych genów z wykorzystaniem reakcji PCR z detekcją produktu w czasie rzeczywistym.

Wyniki i wnioski: Ekspresja NOS3 w komórkach śródbłonna transfekowanych przez hsa-miR-21-5p była podniesiona, podczas gdy w komórkach endotelialnych inkubowanych z hsa-miR-21-5p-inhibitor była obniżona. Przeciwnie rezultaty zostały uzyskane w przypadku pomiaru ekspresji PTEN. Ponadto, zaobserwowaliśmy statystycznie istotną korelację między poziomem hsa-miR-21-5p a ekspresją NOS3 w komórkach śródbłonkowych. Uzyskane wyniki potwierdzają tezę, że hsa-miR-21-5p wpływa na poziom ekspresji endotelialnej syntazy tlenku azotu, która jest głównym śródbłonkowym enzymem odpowiedzialnym za produkcję tlenku azotu. hsa-miR-21-5p pośrednio zwiększa produkcję tlenku azotu i przez to przyczynia się do progresji choroby.

JOANNA LIPOWSKA, JOANNA LOCH, KRZYSZTOF LEWIŃSKI

## BADANIA STRUKTURALNE WIĄZANIA WYBRANYCH LEKÓW PRZEZ RBP

AFILIACJA: Zakład Krystalochemii i Krystalofizyki, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Białko wiążące ryboflawinę (Riboflavin-binding protein, RBP) pełni funkcję transportową. W jajku kurczym występuje w białku i w żółtku. Podobne białka znaleziono również w jajach innych ptaków. RBP z białka jaja kurczego to glikoproteina składająca się z 219 aminokwasów, tworzących dwie domeny: większą, N-kończącą domenę wiążącą ryboflawinę oraz ufosforylowaną domenę C-kończącą, odpowiedzialną za transport białka do oocyta. Obie domeny połączone są mostkiem disiarczkowym [1, 2].

Naturalnym ligandem dla RBP jest ryboflawina (wit. B2), wiążąca się w hydrofobowej kieszeni [3]. Kształt kieszeni oraz strukturalna homologia RBP do białek wiążących kwas foliowy sprawiły, że RBP zyskało zainteresowanie badaczy jako potencjalny transporter leków. Aby lepiej poznać mechanizm wiązania się i uwalniania cząsteczek z kieszeni wiążącej RBP, przeprowadzono szereg prób wykrystalizowania tego białka z różnymi ligandami.

RBP wyizolowano z białka jaja kurczego przy użyciu metod chromatograficznych (DEAE Sepharose oraz CM Sepharose). Białko krystalizowano techniką wiszącej kropli. Pomiary dyfraktometryczne wykonywano na dyfraktometrze *SuperNova* (120K, CuK $\alpha$ ). Struktury rozwiązano metodą podstawienia molekularnego.

Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że RBP wiąże ligandy z płaskimi układami aromatycznymi w miejscu aktywnym białka. Otrzymano struktury RBP ze związaną ryboflawiną, alloksazyną oraz chloropromazyną – lekiem psychotropowym.

Wyniki eksperymentu wskazują, że RBP może zostać wykorzystane jako transporter nie tylko pochodnych kwasu foliowego, ale i innych cząsteczek, które w swojej strukturze zawierają płaskie układy pierścieni, w szczególności leki przeciwnowotworowe, oddziałujące z DNA.

Literatura:

- [1] Hamazume Y., Mega T., Ikenaka T., "J. Biochem." 2004, No. 95, s. 1633–1644.
- [2] Wasylewski M., "Biochim. Biophys. Acta." 2004, No. 1702, s. 137–143.
- [3] Monaco H. T., "EMBO J." 1999, No. 16, s. 1475–1483.

RADOSŁAW LITWINOWICZ

## **OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA UDARÓW MÓZGU, POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH ORAZ KRWAWIEŃ PO PROCEDURZE ZAMKNIĘCIA USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I WYSOKIM CHADS<sub>2</sub>-score, CHA<sub>2</sub>DS**

AFILIACJA: Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Najgroźniejszym powikłaniem migotania przedsionków (AF) są zmiany zakrzepowo-zatorowe, w tym udar, które najczęściej pochodzą z uszka lewego przedsionka (LAA). Ryzyko to można zmniejszyć, stosując doustne leki przeciwzakrzepowe (DLP). Jednak istnieje duży odsetek chorych, u których leczenie DLP jest przeciwwskazane lub nieskuteczne. Dla tych osób jedyną alternatywą profilaktyki zakrzepowo-zatorowej pozostają zabiegi zamykające LAA.

**Cel:** Zabieg przezskórny, epikardialny zamknięcia LAA systemem LARIAT został po raz pierwszy przeprowadzony w 2009 r. i obecnie jest jednym z najczęściej stosowanych systemów na świecie. W literaturze nie ma wyników zastosowania systemu LARIAT w obserwacjach długoterminowych.

**Materiał i metody:** W rozprawie przedstawiono wyniki prospektywnego badania oceniającego częstość udarów mózgu, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień po procedurze zamknięcia LAA u chorych z AF i wysokim CHADS<sub>2</sub>-score, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-score i HAS-BLED w obserwacji 5,5-letniej.

**Wyniki:** W badaniu wzięło udział 57 chorych w grupie badawczej (grupa LAA) oraz 31 chorych w grupie kontrolnej. W grupie LAA nie wystąpiły żadne powikłania zakrzepowo-zatorowe, natomiast w grupie kontrolnej wystąpiły u 10% chorych, z czego 6,6% stanowiły incydenty mózgowo-naczyniowe. W grupie LAA częstość krwawień była 6-krotnie mniejsza u osób nieprzyjmujących DLP.

**Podsumowanie:** Zastosowanie systemu LARIAT zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zaprzestanie przyjmowania DLP po zabiegu nie zwiększa ryzyka udaru. Systemem LARIAT może być alternatywną metodą leczenia dla chorych z AF.

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

## **OCENA PRZEPUSZCZALNOŚCI SELEKTYWNYCH LIGANDÓW RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT<sub>7</sub> METODĄ *IN VITRO***

AFILIACJA: Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Źródła literaturowe wskazują na duże nadzieje związane z wykorzystaniem selektywnych antagonistów receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub> w leczeniu chorób centralnego układu nerwowego. W wyniku wcześniejszych badań prowadzonych w jednostce otrzymano grupę fenylo piperazynowych pochodnych hydantoiny o wysokim powinowactwie i selektywności do 5-HT<sub>7</sub> [1], które (jako potencjalni kandydaci na lek) wymagają oceny właściwości ADMETox. Celem badań był skryning zdolności wybranych aktywnych połączeń do przenikania przez błony biologiczne.

W celu oceny transportu przez układ pokarmowy zastosowano metodę PAMPA [2], która naśladuje transport bierny przez błony biologiczne. Zastosowanie tego testu umożliwiło wstępne określenie biodostępności ligandów 5-HT<sub>7</sub>R i wybranych leków służących jako wzorce o wysokiej oraz niskiej przepuszczalności. W pierwszym etapie badań dla wszystkich związków i substancji wzorcowych zostały wyznaczone krzywe kalibracyjne. Następnie badano stężenia w kompartymencie donorowym i akceptorowym substancji po 5-godzinnej inkubacji płytek. Jako metodę analityczną zastosowano elektroforezę kapilarną.

Obliczona w teście wartość P dla kofeiny, związku referencyjnego o wysokiej przepuszczalności ( $P=10,76 \cdot 10^{-6}$  cm), zbliżona do wartości literaturowej ( $P=9,58 \cdot 10^{-6}$  cm/s), potwierdziła poprawność warunków prowadzenia testu. Spośród przebadanych związków najlepszą przepuszczalność, porównywalną do kofeiny, wykazywał związek KKB-16 ( $P=10,78 \cdot 10^{-6}$  cm/s).

Badania częściowo finansowane z projektu K/ZDS/005593.

Literatura:

- [1] Kucwaj-Brysz et al., „Eur. J. Med. Chem.” 2016, No. 112, s. 258–269.
- [2] Chen et al., „Pharm. Res.” 2008, No. 25, s. 1511–1520.

KLAUDIA LUSTYK, ELŻBIETA ŻMUDZKA, PAULA ZARĘBA,  
KATARZYNA KULIG, AGATA SIWEK

## **BADANIE POWINOWACTWA DO RECEPTORÓW $\alpha_1$ -ADRENERGICZNYCH ORAZ AKTYWNOŚCI HIPOTEN- SYJNEJ NOWYCH POCHODNYCH PIROLIDYN-2-ONU**

AFILIACJA: Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych, Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Pracownia Badań Receptorowych, Katedra Farmakobiologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne odgrywają istotną rolę w czynności skurczowej naczyń krwionośnych, a ich blokada warunkuje działanie hipotensyjne. Na rynku farmaceutycznym jest dostępnych wiele leków obniżających ciśnienie, jednak skuteczność terapii nadciśnienia nadal pozostaje niezadowalająca. Z tego powodu wciąż poszukuje się nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków hipotensyjnych. Przedmiotem badań były cztery nowe pochodne pirolidyn-2-onu.

Cel: Celem badania była ocena powinowactwa pochodnych pirolidyn-2-onu do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, ich aktywności hipotensyjnej oraz potencjalnego mechanizmu działania.

Metodyka: Powinowactwo do receptora adrenergicznego typu  $\alpha_1$  badano przy użyciu [3H]-prazosyny jako specyficznego liganda, a wiązanie niespecyficzne oznaczano w obecności fentolaminy. Wiązanie specyficzne określano jako różnicę pomiędzy wiązaniem całkowitym a wiązaniem niespecyficznym. Badanie wpływu na ciśnienie tętnicze krwi u normotensyjnych szczurów przeprowadzono metodą ostrą, dokonując pomiaru ciśnienia w tętnicy szyjnej wspólnej zwierząt. W celu określenia potencjalnego mechanizmu działania zbadano wpływ badanych związków na presyjne działanie metoksaminy.

Wyniki: Na podstawie wyliczonych wartości stałej hamowania  $K_i$  można wskazać, że największe powinowactwo wobec receptora  $\alpha_1$  wykazał związek BM-303 ( $K_i=7,01$  nM). S-61, S-73, S-75 oraz BM-303 istotnie zmniejszały odpowiedź presyjną wywołaną metoksaminą, w zakresie od 76 do 100%, co potwierdza ich właściwości  $\alpha_1$ -adrenolityczne. Pochodne pirolidyn-2-onu podawane dożylnie w zakresie dawek 0,5–5 mg/kg obniżały istotnie ciśnienie tętnicze krwi u normotensyjnych szczurów, przy czym najsilniejsze działanie hipotensyjne wykazał S-75.

Wnioski: Badane związki wykazują powinowactwo do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych i posiadają potencjalną aktywność hipotensyjną, dlatego w pełni uzasadnione jest kontynuowanie badań w celu poznania pełnego profilu farmakologicznego nowych pochodnych pirolidyn-2-onu.

JOANNA ŁOBODA, MARIA CHOMYSZYN-GAJEWSKA

## **PORÓWNANIE STANU ZDROWIA JAMY USTNEJ I PROCESÓW ZAPALNYCH U KOBIET CIĘŻARNYCH Z CUKRZYCĄ I NIECHORUJĄCYCH NA CUKRZYCĘ**

AFILIACJA: Katedra Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Cukrzyca jest przewlekłą ogólnoustrojową chorobą metaboliczną 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 między innymi choroby przyzębia. Metaloproteinaza 9 (MMP-9) to enzym proteolityczny, który uczestniczy w procesach zapalnych, powodując degradację kolagenu w tkankach przyzębia.

Cel pracy: Ocena i porównanie stanu zdrowia jamy ustnej oraz stężenia MMP-9 w ślinie niestymulowanej u kobiet ciężarnych z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową i grupą kontrolną kobiet ciężarnych niechorujących na cukrzycę.

Materiał i metody: Do badania włączono kolejne 34 pacjentki ciężarne z cukrzycą ciążową, 20 z cukrzycą typu 1 i 40 niechorujących na cukrzycę. Przeprowadzono badanie stomatologiczne celem oceny stanu zdrowia jamy ustnej za pomocą wskaźników: intensywności próchnicy (PUW), zapalenia dziąseł wg Løe i Silnessa (GI), krwawienia z kieszonki dziąsłowej (SBI), głębokości kieszonek przyzębnych (PPD), aproksymalnego wskaźnika płytki (API). Od każdej pacjentki pobrano próbkę 1 ml śliny niestymulowanej w celu oznaczenia stężenia MMP-9.

Wyniki: Pacjentki z cukrzycą ciążową w stosunku do pacjentek bez cukrzycy charakteryzowały się wyższymi wartościami wskaźników: GI (1,13 vs. 0,7;  $p<0,001$ ), SBI (0,56 vs. 0,4;  $p=0,001$ ), PPD (2,07 vs. 1,61;  $p<0,001$ ), API (0,64 vs. 0,52;  $p<0,001$ ). Pacjentki z cukrzycą typu 1 w stosunku do pacjentek bez cukrzycy charakteryzowały się wyższymi wartościami wskaźników: GI (1,2 vs. 0,7;  $p<0,001$ ), SBI (0,66 vs. 0,4;  $p=0,01$ ), PPD (1,95 vs. 1,61;  $p=0,02$ ), API (0,75 vs. 0,52;  $p<0,001$ ) oraz wyższym stężeniem (ng/ml) MMP-9 w ślinie niestymulowanej (1932,9 vs. 1029,8;  $p=0,002$ ). Pozostałe parametry były na podobnym poziomie w porównaniu z grupą kontrolną.

Wnioski: U pacjentek z cukrzycą ciążową oraz cukrzycą typu 1 towarzysząca ciąży zaobserwowano gorszy stan zdrowia przyzębia niż u pacjentek w ciąży bez cukrzycy.

JOANNA ŁUDZIK, ALEXANDER WITKOWSKI, SARA BASSOLI,  
IRENA ROTERMAN-KONIECZNA, GIOVANNI PELLACANI

## **ZINTEGROWANE UŻYCIĘ DERMATOSKOPII CYFROWEJ I REFLEKSYJNEJ MIKROSKOPII KONFOKALNEJ ORAZ TELEMEDYCZYNY W CELU POPRAWY DIAGNOSTYKI NIEJEDNOZNACZNYCH RÓŻOWYCH ZMIAN SKÓRNYCH U PACJENTÓW Z RYZYKIEM NOWOTWORÓW SKÓRY**

AFILIACJA: Zakład Bioinformatyki i Telemedycyny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Niebarwnikowe różowe zmiany skórne stanowią wyzwanie w codziennej praktyce lekarskiej oraz wymuszają potrzebę różnicowania z czerniakiem amelanotycznym. Refleksyjna mikroskopia konfokalna poprawia czułość diagnostyczną niejednoznacznych dermoskopowo zmian barwnikowych.

Cel: Polepszenie czułości diagnostycznej niebarwnikowych (różowych) zmian skórnych poprzez podwójną ocenę zestawu odpowiadających sobie obrazów dermoskopowych i z refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (RCM) w celu poprawy wykrywania niewyróżniających się wczesnych postaci nowotworów.

Metody: Retrospektywna analiza usuniętych 316 niejednoznacznych różowych zmian skórnych pacjentów z Oddziału Dermatologii Uniwersytetu w Modenie, zaślepiona w stosunku do wyniku histopatologicznego. Obserwator 1 – ocena obrazów dermoskopowych; obserwatorzy 2 i 3 – ocena odpowiadających obrazów dermoskopowych i refleksyjnej mikroskopii konfokalnej przy zastosowaniu teledermatologii. Ocena zgodności między obserwatorami.

Wyniki: Czułość dermoskopowej oceny zmian skórnych wyniosła 95,9%, a swoistość 33,6% przy przeoczeniu 1 czerniaka. Średnia czułość oceny Dermoskopia-RCM obserwatorów 2 i 3 wyniosła 93,9%, swoistość 54,2% przy przeoczeniu 1 czerniaka. Zestawienie ewaluacji obu obserwatorów skutkuje czułością 98,3% i swoistością 42,7% i niepominięciem nowotworu.

Wnioski: Ocena dermoskopowa obrazów lub dokonana przez pojedynczego obserwatora dermoskopia-RCM różowych zmian skórnych może skutkować przeoczeniem nowotworu. Dodanie drugiej opinii przy ocenie obrazów dermoskopia-RCM i usunięcie zmiany w przypadku braku zgodności co do postępowania przez obu obserwatorów skutkuje obniżeniem swoistości, ale poprawą czułości diagnostycznej i niepominięciem nowotworu. Ma to zastosowanie m.in. w telemedycynie, gdzie podwójna ewaluacja jest niezbędna w odniesieniu do niebarwnikowych zmian skórnych.

MARZENA MACH, KAROLINA WĘDER, PAWEŁ WYDRO

## WPLYW PREKURSORÓW CHOLESTEROLU NA MONOWARSTWY LIPIDOWE IMITUJĄCE BŁONY BIOLOGICZNE

AFILIACJA: Zespół Fizykochemii Powierzchni, Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Głównym steroidem występującym w zwierzęcych błonach komórkowych jest cholesterol. Jego biosynteza, przechodząca przez wiele etapów pośrednich, wiąże się z reakcjami enzymatycznymi. Zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu enzymów prowadzą do akumulacji prekursorów cholesterolu w tkankach i błonach komórkowych. Przyczynia się to do wystąpienia wielu nieprawidłowości w organizmie, takich jak desmosteroloza (nadmierna akumulacja desmosterolu), syndrom CHILD oraz zaburzenia CDPX2 (zawyżony poziom zymosterolu).

Celem wykonanych badań było określenie wpływu desmosterolu, zymosterolu oraz lanosterolu na modelowe błony biologiczne. Badania obejmowały analizę filmów Langmuira pod względem oddziaływań i mieszalności trzech steroli z przedstawicielami dwóch głównych klas fosfolipidów, dipalmitoilofosfatydylocholiną (DPPC) i dipalmitoilofosfatydyloetanolaminą (DPPE). Analiza oparta była na zarejestrowanych izotermach ciśnienia powierzchniowego w funkcji powierzchni przypadającej na jedną cząsteczkę oraz zdjęciach otrzymanych techniką mikroskopii kąta Brewstera.

Uzyskane wyniki pokazują, że desmosterol wpływa kondensująco i porządkująco na monowarstwę DPPC oraz że między lipidami występują przyciągające oddziaływania. W przypadku układów DPPE/Desmosterol pojawiają się niekorzystne interakcje, a także następuje ekspansja powierzchni monowarstwy fosfolipidu. Mieszaniny zawierające zymosterol prezentują bardzo podobne wyniki. Natomiast układy lanosterolu z DPPC i DPPE wykazują odpychające oddziaływania oraz niższy stopień uporządkowania w stosunku do filmów czystych fosfolipidów.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że zmiana położenia wiązania podwójnego w części steroidowej cząsteczki zmienia nieznacznie właściwości sterolu, podczas gdy obecność dodatkowych grup metylenowych przyczynia się do znacznych zmian właściwości w układach dwuskładnikowych. Co więcej, wyniki pokazują, że rodzaj głowy polarnej fosfolipidu także wpływa na oddziaływania między składnikami mieszanych filmów. Stwierdzono, że wprowadzenie sterolu do monowarstw PC jest termodynamicznie korzystne, w przeciwieństwie do jego wpływu na film PE.



KATARZYNA MACIKOWSKA

## **STAN MIKROFLORY JAMY USTNEJ ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM SZCZELIN DZIAŚŁOWYCH U KOBIET O RÓŻNYM STATUSIE HORMONALNYM**

AFILIACJA: Zakład Stomatologii Zintegrowanej, Instytut Stomatologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Zmiana profilu hormonów płciowych wynikająca z różnych przyczyn ma wpływ na status mikrobiologiczny jamy ustnej, w tym na kolonizację szczelin dziąsłowych przez patogenne drobnoustroje, będące przyczyną chorób przyzębia.

Cel pracy: Ocena jakościowego i ilościowego składu mikroflory szczelin dziąsłowych u kobiet o różnym statusie hormonalnym oraz wykazanie ewentualnej korelacji pomiędzy zmianami endokrynologicznymi zachodzącymi w ustroju a stwierdzaną u tychże pacjentek wzmoczoną kolonizacją tkanek przyzębia przez bakterie beztlenowe prowadzącą do stanów patologicznych w jamie ustnej.

Metodyka: W badaniu przewidziany jest udział 120 kobiet w wieku 18–60 lat. Na podstawie wywiadu pacjentki przydzielone są do odpowiednich grup o różnym profilu hormonów. W dalszej kolejności przeprowadza się szczegółowe badanie przedmiotowe zewnątrz- i wewnątrzustne. Następnie za pomocą sączków papierowych ze szczelin dziąsłowych zostaje pobrany materiał do badania mikrobiologicznego.

Wyniki: Wstępne wyniki wykazały u 42% kobiet w grupie pacjentek ciężarnych wzrost kolonizacji szczelin dziąsłowych przez bakterie beztlenowe z gatunku *Prevotella intermedia*. Ponadto, w grupie pacjentek w wieku pomenopauzalnym u 35% stwierdzono zapalenie dziąseł lub przyzębia wraz z towarzyszącym mu wzmocnionym wzrostem bakterii z gatunku *Prevotella intermedia* i *Porphyromonas gingivalis*.

Wnioski: Poziom hormonów płciowych wpływa na skład mikroflory jamy ustnej, o czym świadczy między innymi częściej stwierdzana obecność patogennych bakterii beztlenowych w szczelinach dziąsłowych u pacjentek ciężarnych.

AGNIESZKA MAGIERA, AGATA SOWA, AGNIESZKA PAC

## JAKOŚĆ ŻYCIA MŁODZIEŻY GIMNAZJALNEJ W KRAKOWIE

AFILIACJA: Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wprowadzenie:** Ocena jakości życia jest ważnym elementem subiektywnej oceny stanu zdrowia. Szczególnie istotne jest uwzględnienie indywidualnej oceny w grupach o zwiększonej podatności na wpływy otoczenia, jaką jest grupa dorastającej młodzieży.

**Cel pracy:** Ocena subiektywnej jakości życia młodzieży gimnazjalnej.

**Materiał i metody:** Badanie zrealizowano w latach 2013–2015 w 16 gimnazjach w Krakowie w oparciu o anonimowe ankiety audytoryjne. Do analizy włączono 1358 uczniów – 669 dziewcząt i 686 chłopców. Do oceny jakości życia wykorzystano polską wersję międzynarodowego kwestionariusza do badania jakości życia dzieci i młodzieży KIDSCREEN-27. Analizowano 5 wymiarów jakości życia. Dla poszczególnych wymiarów jakości życia uwzględniono w analizie wyniki surowe (Rash index) oraz standaryzowane na populację europejską (T-score).

**Wyniki:** W porównaniu do populacji europejskiej badana młodzież gimnazjalna charakteryzowała się niższymi wskaźnikami jakości życia dla wszystkich analizowanych wymiarów: 39,7 – 48,3 (średnia dla populacji europejskiej 50). Wśród chłopców surowe wyniki oceny jakości życia były istotnie wyższe dla wymiarów: „Aktywność fizyczna i zdrowie” (Ch: 1,0; Dz: 0,3), „Ogólny nastrój i odczucia” (Ch: 1,0; Dz: 0,4) oraz „Rodzina i wolny czas” (Ch: 0,8; Dz: 0,4). Analizując zależność jakości życia od klasy badanych, zaobserwowano stopniowy spadek tej oceny dla wszystkich wymiarów. Uwzględniając płeć badanych, stwierdzono, że znacząco modyfikowała ona obserwowane zależności jakości życia od klasy. Najniższą jakość życia (we wszystkich wymiarach) miały dziewczęta w 2. klasie.

**Wnioski:** Badana młodzież gimnazjalna niżej oceniała swoją jakość życia w porównaniu do europejskich rówieśników. Zarówno płeć, jak i wiek badanych miały istotny wpływ na ocenę jakości życia, a zależności pomiędzy wiekiem a jakością życia kształtowały się odmiennie w grupie dziewcząt i chłopców.

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

## WCZESNE ZMIANY SATURACJI KRWI TĘTNICZEJ JAKO MARKER SKUTECZNOŚCI ZABIEGU BALONOWEJ ANGIOPLASTYKI TĘTNIC PŁUCNYCH

AFILIACJA: Klinika Chorób Serca i Naczyń, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA) jest metodą leczenia nieoperowalnego przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH). Desaturacja tętnicza występuje często po zabiegu i może odzwierciedlać przejściową hiperperfuzję, ale również uszkodzenie poreperfuzyjne. Do tej pory znaczenie tego powikłania nie zostało ustalone.

**Cel:** Ocena, czy wczesna desaturacja tętnicza po BPA przewiduje skuteczność zabiegu.

**Metody:** Do badania zostali włączeni kolejni pacjenci z CTEPH, leczeni BPA od 01.2015 do 01.2016. Aby ocenić efekt pojedynczego BPA, zmierzone zostały zmiany (delta, d) pomiędzy wyjściowym (przed BPA) oraz kontrolnym badaniem (2–4 tygodnie po BPA): klasy czynnościowej wg New York Heart Association (dNYHA), dystansu w 6-minutowym teście marszu (d6MWD), średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (dMPAP), indeksu serca (dCI) i naczyniowego oporu płucnego (dPVR). Krew do analizy gazometrycznej pobierano przed BPA oraz 12–18 godz. po BPA i obliczano zmianę ciśnienia parcjalnego tlenu (dPaO<sub>2</sub>).

**Wyniki:** Zrekrutowano 11 pacjentów (4 mężczyzn), w wieku 65 [47–73] lat, u których wykonano łącznie 35 sesji BPA (3 [2; 5] na pacjenta). PaO<sub>2</sub> obniżyło się po 24 sesjach (z 73,2 [66,5; 84,1] do 61,3 [57,3; 70] mmHg; p<0,001) i w pozostałych 11 sesjach (z 65,5 [62,9; 78,3] do 70,7 [66,8; 78,4] mmHg; p<0,001). dPaO<sub>2</sub> korelowało z dCI (r=0,40; p=0,02), d6MWD (r=0,38; p=0,03) i dPVR (r=-0,36; p=0,03). Po BPA ze wzrostem PaO<sub>2</sub>, w porównaniu do BPA bez wzrostu PaO<sub>2</sub>, obserwowano istotną poprawę kliniczną i hemodynamiczną w kontroli: dCI: 0,27 [0,02; 0,40] vs. 0 [-0,18; 0,19] L/min/m<sup>2</sup>; (p=0,02); dPVR: -0,9 [-2,2; -0,2] vs. -0,3 [-0,9; 0,4] WU; (p=0,03); d6MWD: 25 [13; 45] vs. 0 [-15; 14]m; (p=0,02); prawdopodobieństwo poprawy klasy NYHA: 55 [25; 84] vs. 17 [2; 31]%; (p=0,02), odpowiednio dla obu grup.

**Wnioski:** Desaturacja tętnicza po BPA związana jest z gorszym wynikiem klinicznym i hemodynamicznym zabiegu.

KATARZYNA MALAWSKA, BEATA GRYZŁO

## **BADANIE WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH ORAZ PRZEWIDYWANIE PRAWDOPODOBNEGO KIERUNKU DZIAŁANIA BIOLOGICZNEGO POCHODNYCH CHININY I KWASU ELAGOWEGO**

AFILIACJA: Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Właściwości fizykochemiczne związku mają bezpośredni wpływ na kierunek jego działania biologicznego. Obecnie istnieje szereg narzędzi bioinformatycznych służących do szacowania tych właściwości oraz przewidywania aktywności biologicznej. Szacowanie właściwości nowych związków *in silico* stanowi niezbędny etap w projektowaniu struktur wiodących podczas poszukiwania nowych leków.

Celem niniejszej pracy było przebadanie właściwości fizykochemicznych metodami *in silico* uprzednio zsyntetyzowanych pochodnych chininy oraz kwasu elagowego. Pochodne te zostały otrzymane podczas poszukiwań nowych związków o działaniu przeciwmalarycznym.

Stosując dostępne online kalkulatory właściwości fizykochemicznych Molinspiration i Chemicalize, oszacowano dla badanych struktur parametry mające wpływ na dostępność biologiczną i aktywność, takie jak lipofilowość, pole powierzchni polarnej czy pKa. Sprawdzono również, czy związki spełniają reguły stosowane w projektowaniu nowych struktur wiodących, takie jak reguła Lipińskiego czy reguła Vebera. Do przewidywania toksyczności zastosowano symulator Lazar Toxicity Predictions. Przy użyciu symulatora Swiss Target Prediction oszacowano możliwy kierunek działania zsyntetyzowanych pochodnych.

MICHALINA MALEC-LITWINOWICZ\*, ANDRZEJ PLEWKA\*\*,  
DANUTA PLEWKA\*\*\*, AGNIESZKA GORZKOWSKA\*\*\*\*, ANDRZEJ SZCZUDLIK\*,  
MICHAŁ SZUBIGA\*\*\*\*\*, MONIKA RUDZIŃSKA\*\*\*\*\*

## **STĘŻENIE ALFA-SYNUKLEINY W OSOCZU PACJENTÓW Z CHOROBA PAKINSONA ORAZ JEGO ZWIĄZEK Z OBRAZEM KLINICZNYM I MUTACJĄ W GENIE GLUKOCEREBROZYDAZY**

AFILIACJA: \* Katedra i Klinika Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Proteomiki, Śląski Uniwersytet Medyczny; \*\*\* Katedra Histologii i Embriologii, Śląski Uniwersytet Medyczny; \*\*\*\* Katedra i Klinika Neurologii, Śląski Uniwersytet Medyczny; \*\*\*\*\* Zakład Genetyki Medycznej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Cel pracy: Ocena występowania zależności między stężeniem alfa-synukleiny (ASN) w osoczu a obrazem klinicznym choroby Parkinsona (PD) oraz obecnością mutacji GBA.

Metody: W I etapie badania sekwencjonowano 8 i 9 egzon GBA u 138 chorych na PD, hospitalizowanych w Klinice Neurologii CM UJ. W II etapie badania oznaczono stężenie ASN w osoczu u 58 pacjentów z PD, którym wcześniej wykonano badanie genetyczne, i u 38 osób zdrowych. Chorych oceniano skalami: UPDRS, Hoehna-Yahra, MMSE i MoCA, testami neuropsychologicznymi, skalą Hamiltona, kwestionariuszem PD NMS Quest oraz SF-36. Podtypy (PIGD, TD) określono na podstawie skali UPDRS.

Wyniki: Wśród 138 chorych 5 osób było nosicielami mutacji N370S genu GBA (3,6%). Stężenie ASN w osoczu nie różniło się u chorych i zdrowych (odpowiednio: 4,53 vs. 3,73 ng/ml) w różnych podtypach choroby i nie miało związku z objawami niemotorycznymi. Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem ASN w osoczu a stopniem zaawansowania choroby w podtypie PIGD u mężczyzn oraz u chorujących  $\leq 10$  lat. Chorzy mężczyźni mieli wyższe stężenie niż chore kobiety. Stężenie ASN nie miało związku z obecnością mutacji N370S genu GBA.

Wnioski: Stężenie ASN w osoczu nie jest wartościowym markerem PD, nie różni się w poszczególnych podtypach choroby i nie ma związku z obecnością mutacji N370S genu GBA. Natomiast wykazuje związek z płcią oraz stopniem zaawansowania choroby w poszczególnych podgrupach chorych.

KATARZYNA MAMICA, JOANNA BERSKA,  
JOLANTA BUGAJSKA, KRYSZYNA SZTEFKO

## **PORÓWNANIE STĘŻENIA CHOLESTEROLU FRAKCJI LDL (LDL-C) OZNACZONEGO METODĄ ENZYMATYCZNĄ I OSZACOWANEGO U DZIECI Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOBLASTYCZNĄ I U DZIECI Z NOWOTWORAMI OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO**

AFILIACJA: Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Wiarygodny pomiar stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C<sub>bezp.</sub>) metodą enzymatyczną zależy od komutabilności pomiędzy próbką pacjenta a próbką kontrolną i kalibratorami metody. U pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz pacjentów z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się istotnie zmieniony skład matrycy próbki, co może wpływać na wiarygodność oznaczenia LDL-C.

Do analizy wykorzystano 26 próbek surowic dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (grupa-1), 14 próbek surowic dzieci z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (grupa-2) oraz 36 próbek surowic dzieci zdrowych (grupa kontrolna). W próbkach oznaczono profil lipidowy i stężenie apoproteiny B. Stężenie LDL-C oszacowano przy użyciu wzorów: Friedewalda (LDL-C<sub>F</sub>), Cordova (LDL-C<sub>MC</sub>) i Planelli (LDL-C<sub>apoB</sub>). Dla każdego wyniku wyliczono błąd systematyczny pomiędzy oszacowanym stężeniem LDL-C a oznaczonym metodą enzymatyczną (odpowiednio: bias<sub>F</sub>, bias<sub>MC</sub> i bias<sub>apoB</sub>). Wartość  $p < 0,05$  przyjęto za statystycznie znamienne.

W grupie-1 średnia wartość stężenia LDL-C<sub>bezp.</sub> ( $2,50 \pm 0,17$  mmol/l) była istotnie statystycznie wyższa od średniej wartości stężenia LDL-C<sub>F</sub> ( $1,82 \pm 0,16$  mmol/l) oraz od LDL-C<sub>MC</sub> ( $1,78 \pm 0,11$  mmol/l) (w obu przypadkach  $p < 0,01$ ). W grupie kontrolnej średnia wartość stężenia LDL-C<sub>bezp.</sub> ( $2,73 \pm 0,13$  mmol/l) była istotnie statystycznie wyższa od średniej wartości stężenia LDL-C<sub>MC</sub> ( $2,19 \pm 0,10$  mmol/l) ( $p < 0,01$ ). W grupie-1 i grupie-2 stwierdzono większe rozproszenie wartości bias<sub>F</sub>, bias<sub>MC</sub> i bias<sub>apoB</sub> niż w grupie kontrolnej. W grupie-1 średnia wartość bias<sub>F</sub> ( $-29,23 \pm 3,64\%$ ) była istotnie statystycznie niższa od średniej wartości bias<sub>F</sub> ( $-9,14 \pm 1,39\%$ ) w grupie kontrolnej ( $p < 0,0001$ ). Dodatkowo w grupie-1 średnie wartości bias<sub>F</sub> i bias<sub>MC</sub> ( $-26,12 \pm 2,94\%$ ) były znamienne niższe w porównaniu do średniej wartości bias<sub>apoB</sub> ( $-11,11 \pm 3,94\%$ ) (odpowiednio  $p < 0,002$  i  $p < 0,01$ ).

U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną zaleca się oznaczanie stężenia LDL-C metodą enzymatyczną lub szacowanie stężenia LDL-C za pomocą wzoru Planelli.

MAŁGORZATA ANNA MARC<sup>Ć\*</sup>, KAROLINA SŁOCZYŃSKA\*,  
GRAŻYNA CHŁOŃ-RZEPA\*\*, ELŻBIETA PEKALA\*

## **BIOTRANSFORMACJA *IN VITRO* NOWYCH POCHODNYCH 8-METOKSY-PURYNO-2,6-DIONÓW**

AFILIACJA: \* Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Określenie przebiegu procesu biotransformacji odgrywa niezwykle istotną rolę w badaniach nad potencjalnymi nowymi lekami. Dlatego też niezbędne jest zdefiniowanie ścieżek metabolicznych testowanych związków (jako jednego z parametrów ADME) już na wczesnym etapie badań przedklinicznych.

Cel pracy: Zbadanie stabilności metabolicznej czterech nowych pochodnych 8-metoksy-puryno-2,6-dionów o zdefiniowanej aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej.

Metodyka: Proces biotransformacji został przebadany przy użyciu dwóch modeli: 1) mikrobiologicznego *Cunninghamella* (z wykorzystaniem trzech szczepów grzybów strzępkowych: *Cunninghamella echinulata*, *C. blakesleeana* i *C. elegans*); 2) mikrosomalnego (mikrosomy wątroby szczura). Do monitorowania postępu reakcji biotransformacji oraz analizy potencjalnych metabolitów wykorzystano metodykę LC/MS/MS.

Wyniki i wnioski: Spośród badanych substancji związek 2 był najbardziej stabilny w modelu *Cunninghamella*, nie ulegał procesom biotransformacji. Dwa pozostałe związki, 3 i 4, są mniej stabilne metabolicznie, odpowiednio w zależności od rodzaju szczepu 1–9% i 53–88% związku macierzystego ulegało reakcjom biotransformacji. Metabolity powstające podczas biotransformacji związku 3 i 4 to produkty aromatycznej hydroksylacji (3-M1, 3-M2, 3-M3 oraz 4-M1) oraz *N*-dealkilacji (3-M4). W modelu mikrosomalnym związek 1 był stabilny metabolicznie, natomiast dla związku 3 zaobserwowano powstanie wyłącznie produktu *N*-dealkilacji (3-M4), który jest metabolitem wspólnym dla obydwu metod.

Badania finansowane ze środków K/DSC/002885 i K/ZDS/005488.

PAWEŁ MATUSIK\*/\*\*, IGOR TOMALA\*, JUSTYNA PIEKARZ\*,  
GRZEGORZ KARKOWSKI\*, JACEK LELAKOWSKI\*/\*\*\*

## **WOLE TARCZYCY – IMPLIKACJE DLA ZABIEGÓW IMPLANTACJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH URZĄDZEŃ ELEKTRONICZNYCH**

AFILIACJA: \* Oddział Kliniczny Elektrokardiologii, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II; \*\* Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* Klinika Elektrokardiologii, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Standardowymi drogami dostępu do serca celem implantacji wszczepialnych sercowo-naczyniowych urządzeń elektronicznych są układy splotu żylnego lewej i/lub prawej kończyny górnej. Zwężenia naczyń żylnych po implantacji sercowo-naczyniowych urządzeń elektronicznych jako powikłanie stałej stymulacji serca zaobserwowano w latach siedemdziesiątych XX wieku. W praktyce znacznie rzadziej spotyka się pacjentów ze zwężeniami naczyń żylnych w przypadku braku obecności elektrod endokawitarnych.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku 80-letniej kobiety z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz wolem zamostkowym w stanie eutyreozy, która została zakwalifikowana do wdrożenia przewlekłej stymulacji serca z powodu wielokrotnych epizodów zasłabnięć na granicy utraty świadomości, bradykardii w przebiegu zespołu chorego węzła zatokowego oraz objawowego napadowego migotania przedsionków z szybką czynnością komór, wymagającego intensyfikacji leczenia antyarytmicznego.

Pacjentka była w trakcie kwalifikacji do leczenia operacyjnego wola zamostkowego oraz alloplastyki stawu biodrowego. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 65%. Przed rozpoczęciem procedury implantacji, w związku z obecnością znacznych rozmiarów wola, w tym zamostkowego, wykonano wenografię splotu żylnego lewej kończyny górnej. Potwierdziła ona przypuszczenia o istotnym zwężeniu układu żylnego spowodowanym uciskiem wola tarczycy. Wykonanie nakłuć lewej żyły podobojczykowej uznano za zbyt ryzykowne. Następnie wykonano wenografię splotu żylnego prawej kończyny górnej, która również wykazała obecność zwężenia, jednak mniejszego stopnia. Po przeskórnym nakłuciu prawej żyły podobojczykowej i jej kaniulacji wykonano zabieg implantacji dwujamowego układu stymulującego serce na stałe. Dalszy przebieg poza-biegowy oraz 3-miesięczna obserwacja ambulatoryjna były pomyślne. Obecność wola tarczycy powinna skłonić do rozważenia oceny drożności układu żylnego przed zabiegami implantacji sercowo-naczyniowych urządzeń elektronicznych.



KAROLINA MATYJASZCZYK\*/\*\*, STEFAN CHŁOPICKI\*\*/\*\*\*,  
MARIA WALCZAK\*/\*\*

## WYZNACZANIE WSPÓŁCZYNNIKA PODZIAŁU $\log P$ ZWIĄZKÓW ZA POMOCĄ MIKROEMULSYJNEJ CHRO- MATOGRAFII ELEKTROKINETYCZNEJ (MEEKC) W $\text{pH } 2,7$

AFILIACJA: \* Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET), Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Parametry fizykochemiczne, takie jak współczynnik podziału ( $\log P$ ) i współczynnik dystrybucji ( $\log D$ ), wywierają istotny wpływ na aktywność biologiczną związków, ich rozpuszczalność, transport transbłonowy, metabolizm oraz powinowactwo do enzymów.

Wyznaczenie współczynnika  $\log P$  niskich wartości  $\text{pH}$  środowiska ( $\text{pH} < 3$ ) z użyciem elektroforezy kapilarnej jest mało efektywne ze względu na zahamowanie dysocjacji grup silanolowych i supresję prądu elektroendoosmotycznego (EOF). Z tego względu, aby dokonać analizy, należy przeprowadzić dynamiczne pokrycie kapilary, które zmienia kierunek EOF.

Celem pracy było opracowanie i optymalizacja metody wyznaczania współczynnika  $\log P$  dla związków o charakterze obojętnym i kwasowym z zastosowaniem techniki MEEKC i dynamicznego pokrycia kapilary w niskim  $\text{pH}$  środowiska ( $\text{pH} = 2,7$ ). Pokrycia kapilary dokonano z użyciem komercyjnie dostępnego zestawu (CEofix Anions2). Skład mikroemulsji opracowano doświadczalnie (8% butanol, 2,44% SDS, 1,2% heptan, 87,92% bufor fosforanowy,  $\text{pH} = 2,7$ ). Współczynnik  $\log P$  wyznaczono na podstawie powinowactwa związku do fazy pseudostacjonarnej (kropelki mikroemulsji) i fazy ruchomej (bufor). Powinowactwo to określane jest na podstawie czasów migracji substancji badanej i znaczników dla mikroemulsji i EOF, z wartości których oblicza się współczynnik  $\log k$ . Stosowana metoda wymaga wyznaczenia krzywej kalibracyjnej zależności  $\log k$  od  $\log P$  dla związków referencyjnych. Uzyskane równanie regresji pozwala na wyznaczenie  $\log P$  dowolnego związku o znanym  $\log k$ .

Opracowana metoda zaliczana jest do wysokoprzepustowych, szybkich, powtarzalnych i wymagających niewielkich ilości odczynników, co pozwala na wyznaczenie  $\log P$  we wczesnej fazie badań nad nowymi związkami.

EWA MICHALAK

## **STAN PRZYŻĘBIA I BŁONY ŚLUZOWEJ U PALACZY PAPIEROSÓW**

**AFILIACJA:** Katedra i Zakład Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Usstnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Założenia:** Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia chorób błony śluzowej oraz chorób przyzębia. Wśród palaczy periodontitis jest wykrywane w bardziej zaawansowanym stadium. U palaczy występuje gorsza odpowiedź na zastosowane leczenie zarówno chorób przyzębia, jak i zmian na błonie śluzowej.

**Cel pracy:** Porównanie częstości występowania chorób przyzębia oraz zmian na błonie śluzowej wśród palaczy i osób niepalących. Celem pracy była również ocena efektywności zastosowanego leczenia w obu grupach.

**Metodyka:** W badaniu uczestniczyło 30 pacjentów Poradni Chorób Przyzębia Uniwersyteckiej Kliniki Stomatologicznej w Krakowie, których podzielono na 2 grupy ze względu na obecność lub brak nałogu palenia. Dane zostały uzyskane na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. U pacjentów z periodontitis mierzono wskaźniki periodontologiczne: API (wskaźnik płytki bakteryjnej powierzchni stycznych), BOP (składnik krwawienia podczas zgłębnikowania kieszonki przyzębnej) oraz mierzono głębokość kieszonki dziąsłowej i/lub przyzębnej. Odpowiedź na leczenie była oceniana na wizycie kontrolnej po 1 miesiącu.

**Wyniki:** Chorobę przyzębia zdiagnozowano u 20 pacjentów, natomiast zmiany na błonie śluzowej występowały u 37%. Wskaźnik API w obu grupach był podobny, osiągając średnio 82%. Stan higieny w obu grupach uległ poprawie – spadek wskaźnika API do 65%. BOP na pierwszej wizycie u palaczy wyniósł 46%, natomiast u osób niepalących prawie 80%. Głębokość mierzonych kieszonek wahała się od 0,5 mm do 11,5 mm.

**Wnioski:** Choroba przyzębia jest częstym schorzeniem u pacjentów stomatologicznych. Nieco częściej dotknięte są nią osoby palące tytoń. Palenie papierosów ma nieznaczny wpływ na higienę jamy ustnej. Wpływa natomiast na efektywność zastosowanego leczenia.

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

## **ROLA CHITOZANU W ZWALCZANIU PRZEWLEKŁYCH RAN STOPY CUKRZYCOWEJ WYWOŁYWANYCH PRZEZ POPULACJE BAKTERII *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ORAZ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

AFILIACJA: Pracownia Ekologii Drobnoustrojów, Katedra Mikrobiologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Wstęp: Mimo ciągłego postępu wiedzy w dziedzinie nowych metod leczenia ran przewlekłych lekarze nadal napotykają duże trudności z szybkim zahamowaniem toczącego się stanu zapalnego. Powstanie biofilmu bakteryjnego zwykle pogarsza rokowania i decyduje o znacznym wydłużeniu czasu potrzebnego do eradykacji zakażenia. Wybór związków chitozanowych można uzasadnić właściwościami bioadhezyjnymi do błon śluzowych, co pozwala na swobodne pokonywanie bariery tkanki nabłonkowej i co za tym idzie ominięcie metabolizmu oraz enzymatycznego trawienia. Dane literaturowe wykazują, iż chitozan znacząco redukuje żywotność mikroorganizmów oraz ich metaboliczną aktywność do tworzenia biofilmu.

Cel pracy: Określenie wpływu chitozanu na wzrost bakterii *P. aeruginosa* oraz *S. aureus*.

Materiał i metody: W badaniach wykorzystano szczepy *P. aeruginosa* i *S. aureus* (n=6) wyizolowane od pacjentów leczonych z powodu ran przewlekłych stopy cukrzycowej. Do analiz wykorzystano chitozan (Sigma Aldrich) o średniej masie molekularnej, rozpuszczając naważki 6,25; 12,5; 25; 50 mg w 10 ml 0,1 M wodnego roztworu kwasu octowego (24 godz., 56°C). Wpływ roztworów chitozanu na liczebność bakterii PAR i SA badano poprzez zawieszenie 24-godzinnej hodowli o wyjściowej liczbie bakterii  $1 \times 10^8$  c.f.u./ml w roztworach chitozanu w stosunku 1:9. Liczebność bakterii określano w następujących punktach czasowych: 0, 1, 2, 4, 24 godz. po zadaniu chitozanu. W doświadczeniu wykorzystano dwa modele badawcze: formę planktoniczną bakterii oraz 24-godzinny biofilm. Badania przeprowadzono w ramach grantów: K/DSC/002095, N N 401 547040.

Wyniki: Otrzymane wyniki potwierdziły założenia o właściwościach bakterio-bójczych pochodnych chityny. Wartość MIC dla szczepów PAR okazała się niższa od wartości uzyskanej dla szczepów SA.

Wnioski: Pochodne chityny wykazują właściwości bakterio-bójcze w kontakcie z bakteriami. Badania te otwierają nowe możliwości zastosowania naturalnych substancji w zwalczaniu trudno gojących się ran stopy cukrzycowej.

KAMIL MROŻEK\*, JUSTYNA MARCHEWKA\*, BARTOSZ LESZCZYŃSKI\*\*

## ZRÓŻNICOWANIE MORFOLOGICZNE OTWORU PODOCZODOŁOWEGO CZASZEK MAŁP Z RODZINY *CERCOPITHECIDAE*

AFILIACJA: \* Zakład Antropologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Fizyki Medycznej, Instytut Fizyki, Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński

Cel: Ocena zróżnicowania morfologii otworu podoczodołowego obserwowanego na czaszkach małp z rodziny *Cercopithecidae*.

Materiał i metody: Materiał badawczy stanowiło łącznie 81 czaszek małp z rodziny *Cercopithecidae* (62 *Papionini* i 19 *Cercopithecinae*). Czaszki analizowano w sposób makroskopowy i przy pomocy lupy binokularnej. Oceniano lokalizację oraz liczbę otworów. Częstość występowania poszczególnych typów morfologicznych oszacowano jako odsetek stwierdzeń na możliwą liczbę obserwacji. Następnie jedną z analizowanych czaszek poddano skanowaniu micro-CT.

Wyniki: Wielozielność otworu podoczodołowego wahała się w granicach 1–6. W obu badanych grupach najczęściej obserwowanym wariantem była obecność 3 otworów. U *Papionini* 53,23% po stronie lewej i 54,84% po stronie prawej, natomiast u *Cercopithecinae* 42,10% po stronie lewej i 52,63% po prawej. Przeprowadzona analiza micro-CT wykazała obecność oddzielnych kanałów dla każdego z zewnętrznych otworów podoczodołowych.

Wnioski: Ocena zróżnicowania morfologii i liczebności analizowanych cech opisywanych w przypadku *Homo sapiens* niezwykle rzadko poruszana jest w badaniach prymatologicznych. Z uzyskanych danych wynika, że wybrana do analizy cecha wykazuje odmienną niż u człowieka morfologię.

Słowa kluczowe: *Cercopithecinae*, *Papionini*, cechy niometryczne, micro-CT

KATARZYNA MYSTEK\*, JOANNA LEWANDOWSKA-ŁAŃCUCKA\*,  
ADRIANA GILARSKA\*, KAMIL KAMIŃSKI\*,  
MAREK ROMEK\*\*, MARIA NOWAKOWSKA\*

## **NOWE NANONOŚNIKI SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE AKTYWNYCH OPARTE NA PĘCZERZYKACH LIPIDO- WYCH STABILIZOWANYCH WARSTWĄ SILIKONOWĄ**

AFILIACJA: \* Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński

Celem przeprowadzonych badań była synteza i charakterystyka serii pęcherzyków lipidowych stabilizowanych warstwą silikonową w celu określenia możliwości zastosowania ich jako nanonośników substancji biologicznie aktywnych. Podjęcie tej tematyki wynika z nieustannej potrzeby uzyskania stabilnych nośników, które pozwoliłyby na kontrolowany transport różnego rodzaju substancji, w tym leków, do miejsc docelowych. Liposomy są bardzo obiecującym materiałem do tego typu zastosowań ze względu na ich niską toksyczność, biodegradowalność, prostą preparatykę oraz możliwość kontrolowania ich składu i rozmiarów. Aby możliwe było zastosowanie liposomów jako nośników, nieunikniona jest ich stabilizacja ze względu na ich tendencję do ulegania procesom degradacji, agregacji i fuzji.

W niniejszej pracy zaproponowano nową metodę stabilizacji liposomów kationowych (PC/DODAB), polegającą na przeprowadzeniu procesu polimeryzacji prekursora silikonowego 1,3,5,7-tetrametylocyklo-tetrasiloksanu ( $D4^H$ ) wprowadzonego uprzednio do dwuwarstwy lipidowej. Otrzymane w ten sposób nanostruktury scharakteryzowano za pomocą szeregu metod, w tym: dynamicznego rozpraszania światła (DLS), pomiarów potencjału zeta, transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM), miareczkowania spektrofotometrycznego i spektrofluorymetrycznego. Optymalizacja warunków syntezy oraz dobór ilości wprowadzanego prekursora silikonowego pozwoliły na otrzymanie struktur z modulowaną charakterystyką przepuszczalności. Dzięki wprowadzeniu do wnętrza nanonośników związku modelowego – kalceiny – możliwe było zaobserwowanie odmiennych profili uwalniania tego związku. W oparciu o zdjęcia wykonane techniką TEM, jak również pomiary metodą DLS, stwierdzono, iż otrzymane nanoobiekty zachowują morfologię typową dla pęcherzyków lipidowych. Przeprowadzone badania *in vitro* dowiodły, iż opracowane nanonośniki nie wykazują toksyczności względem dwóch linii komórkowych (HSF oraz MEF), co jest niezwykle istotne w kontekście ich potencjalnych zastosowań biomedycznych.

MICHAŁ NATKANIEC, JADWIGA DWORAK, MICHAŁ PĘDZIWIATR

## **LAPAROSKOPOWA ADRENALEKTOMIA Z DOSTĘPU PRZEZOTRZEWNOWEGO BOCZNEGO U CHORYCH Z DUŻYMI GUZAMI NADNERCZY**

AFILIACJA: II Katedra Chirurgii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** zabieg z dostępu laparoskopowego jest złotym standardem w leczeniu łagodnych guzów nadnerczy. Wielkość guza jest czynnikiem, który może wpłynąć na decyzję dotyczącą wykorzystania dostępu laparoskopowego.

**Cel:** Analiza wyników laparoskopowej adrenalectomii z dostępu przezotrzewnowego bocznego guzów nadnerczy o średnicy  $\geq 6$  cm.

**Metody:** badaniem objęto dwie grupy chorych: pierwsza składała się z 441 pacjentów z guzami  $< 6$  cm średnicy, druga – z 89 pacjentów z guzami o średnicy  $\geq 6$  cm. Obie grupy porównano pod względem czasu trwania operacji, śródoperacyjnej utraty krwi, odsetka konwersji i powikłań.

**Wyniki:** mediana czasu zabiegu w grupie pierwszej i drugiej wyniosła odpowiednio 86,6 i 111,9 min ( $p < 0,0001$ ). Mediana śródoperacyjnej utraty krwi w grupie pierwszej i drugiej wyniosła odpowiednio 56,5 i 172,8 ml ( $p < 0,0001$ ). Zaobserwowano liniową zależność pomiędzy wielkością guza a czasem trwania zabiegu i śródoperacyjną utratą krwi ( $p < 0,0001$ ). W grupie pierwszej miały miejsce 2 (0,5%), a w grupie drugiej – 6 (6,7%) konwersji ( $p < 0,0001$ ). W grupie pierwszej zaobserwowano 41 (9,3%), a w grupie drugiej – 14 (15,7%) powikłań ( $p = 0,0692$ ).

**Wnioski:** laparoskopowa adrenalectomia z dostępu przezotrzewnowego bocznego guzów o średnicy  $\geq 6$  cm jest trudniejsza, ale bezpieczna i korzystna dla pacjentów.

EWA NIEDZIELSKA-ANDRES\*, LUCYNA POMIERNY-CHAMIOŁO\*,  
MAŁGORZATA FILIP\*\*

## **POZIOM RECEPTORA mGluR2/3 W STRUKTURACH MÓZGU KLUCZOWYCH W UZALEŻNIENIU OD SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH U ZWIERZĄT WYKAZUJĄCYCH FENOTYP PODATNY LUB OPORNY NA ROZWÓJ UZALEŻNIENIA OD KOKAINY**

AFILIACJA: \* Katedra Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii, Państwowa Akademia Nauk

Kokaina jest jedną z najsilniej uzależniających substancji, jednakże zaobserwowano, iż u ludzi uzależnienie od kokainy rozwija się jedynie u około 20% jej użytkowników. Podobne zróżnicowanie fenotypowe występuje u zwierząt laboratoryjnych. Dane literaturowe wskazują, iż w nawrocie do nałogu dochodzi do nadmiernego uwalniania glutaminianu w synapsie, czego konsekwencją jest pobudzenie receptorów postsynaptycznych i pojawienie się zachowań charakterystycznych dla nawrotu do nałogu. Uwalnianie glutaminianu jest hamowane przez receptor metabotropowy mGluR2/3.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, można przypuszczać, iż osobniki o fenotypie podatnym na rozwój uzależnienia wykazują obniżoną ekspresję mGluR2/3, a u osobników o fenotypie opornym na rozwój uzależnienia mimo podawania kokainy poziom tego receptora nie ulegnie zmianie lub jego zmiany nie będą znaczące. Celem tej pracy było oznaczenie ekspresji mGluR2/3 w wybranych strukturach mózgu (jądro półleżące przegrody, kora przedczołowa, prążkowie grzbietowe oraz hipokamp) u zwierząt wykazujących fenotyp podatny lub oporny na rozwój uzależnienia.

Do wygenerowania zwierząt podatnych lub opornych na rozwój uzależnienia użyto szczurów samców rasy Wistar (n=60, m=220–250 g), które zostały poddane procedurze warunkowanej preferencji miejsca z kokainą (15 mg/kg; i.p.) celem zróżnicowania ich fenotypu. Poziom receptorów mGluR2/3 został oznaczony za pomocą metody Western Blot.

Badania wykazały spadek poziomu mGluR2/3 w jądrze półleżącym przegrody, korze przedczołowej oraz prążkowie grzbietowym u zwierząt o fenotypie podatnym na rozwój uzależnienia. Z drugiej strony zwierzęta odporne na rozwój uzależnienia nie wykazały takich zmian, a nawet poziom mGluR2/3 był podniesiony w korze przedczołowej.

Uzyskane wyniki wydają się łączyć fenotyp podatny na rozwój uzależnienia (ale nie fenotyp oporny) z obniżoną ekspresją mGluR2/3 w kluczowych dla uzależnienia rejonach mózgu. / Badania zostały sfinansowane ze środków NCN:UMO-2013/11/N/NZ7/01617.

KATARZYNA NOWIŃSKA, ALEKSANDRA RAK, MAREK BEDNARSKI, JACEK SAPA

## **NOWE ZWIĄZKI O WŁAŚCIWOŚCIACH $\alpha_1$ -ADRENOLITYCZNYCH W EKSPERYMENTALNYCH MODELACH ZWIERZĘCYCH NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO**

AFILIACJA: Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych, Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Od współczesnego leku hipotensyjnego wymaga się nie tylko typowej obojętności metabolicznej, ale również dodatkowo właściwości plejotropowych, szczególnie korygowania profilu lipidowo-węglowodanowego oraz przywracania funkcji uszkodzonego chorobą śródbłónka. Stąd tematem podjętych przeze mnie badań jest ocena nowych  $\alpha_1$ -adrenolityków o właściwościach hipotensyjnych w aspekcie ich działania po podawaniu przewlekłym i dodatkowych właściwości metabolicznych oraz śródbłonkowych. Badania te wymagają eksperymentalnych modeli zwierzęcych nadciśnienia tętniczego. Sukcesywne wyznaczanie modeli nadciśnienia pozwala na testowanie skuteczności leków hipotensyjnych oraz ocenę stanu narządów narażonych na przewlekłe działanie nadciśnienia.

Przedmiotem badań są związki o udowodnionej aktywności hipotensyjnej i  $\alpha_1$ -adrenolitycznej: pochodne piroolidyn-2-onu (EP-46, EP-47, EP-49, EP-58) oraz pochodne ksantonu (MH-2, MH-3, MH-99).

W ramach badań przeprowadzono walidację eksperymentalnych modeli nadciśnienia tętniczego (model: 20%NaCl, DEX, DOCA, fruktozowy, L-NAME) oraz ocenę wpływu  $\alpha_1$ -adrenolityków na ciśnienie tętnicze po podawaniu przewlekłym, funkcję śródbłónka, profil węglowodanowo-lipidowy.

Badania przeprowadzono na szczurach szczepu Wistar, samcach o masie ciała 180–380 g. U zwierząt prowadzono pomiary ciśnienia za pomocą aparatu do nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia krwi u gryzoni LE 5007 Panlab Harvard Apparatus. Oznaczenie wpływu nadciśnienia i związków na śródbłonek wyizolowanej aorty wykonano na aparaturze do badań narządów izolowanych IOBS 99.

Wyniki opracowano na podstawie jednoczynnikowej analizy wariancji – ANOVA, poszerzonej o procedurę porównań wielokrotnych według testu Dunnetta. W każdym z modeli wyindukowano znamiennej statystycznie wzrost ciśnienia tętniczego. Poszczególne modele różniły się osiąganym maksymalnym średnim ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym krwi (mmHg) oraz czasem potrzebnym do wyindukowania nadciśnienia. W modelu L-NAME uzyskano znaczące zaburzenia funkcji śródbłónka. Przebadane dotychczas związki obniżały istotnie statystycznie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (EP-58\*\*\*, MH-3\*\*\*, MH-99\*\*\*, EP-46\*\*, EP-49\*\*, MH-2\*\*, EP-47\*) oraz miały korzystny wpływ na parametry profilu węglowodanowolipidowego.



MAGDALENA OLBERT\*, MIROSLAW KROŚNIAK\*\*, TADEUSZ LIBROWSKI\*

## **WPLYW PODANIA TLENKU CYNKU W POSTACI NANOCZĄSTECZEK NA STĘŻENIE CYNKU I MIEDZI W SUROWICY**

AFILIACJA: \* Zakład Radioligandów, Katedra Farmakobiologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Bromatologii, Katedra Farmakobiologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Cynk i miedź to pierwiastki śladowe, niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Cynk w postaci nanocząsteczkowej jest obecnie tematem wielu badań dotyczących potencjalnego zastosowania w farmacji. Nie do pominięcia jest również aspekt działania toksycznego nanocząsteczek.

Celem było określenie wpływu 2-tygodniowego podania tlenku cynku w postaci nanocząsteczkowej na stężenie miedzi i cynku w surowicy.

Szczury rasy Wistar (180–250 g) podzielono na dwie grupy: kontrolną i eksperymentalną (N=6). Grupom eksperymentalnym podawano przez 14 dni tlenek cynku w postaci nanocząsteczek w dawce 7 mg/kg lub 14 mg/kg. Związek podawany był dożołądkowo (p.o.) lub dootrzewnowo (i.p.). W 14. dniu eksperymentu w grupie kontrolnej i badanej wywołano obrzęk karageninowy według metody Wintera i Lence. 24 godziny później zwierzęta uśmiercono i pobrano krew i narządy. Krew odwirowano, w surowicy oznaczono stężenie cynku i miedzi metodą Płomieniowej Atomowej Spektrometrii Absorpcyjnej.

Wyniki badań wskazują na to, że dwutygodniowe podanie tlenku cynku w postaci nanocząsteczek p.o. w dawce 7 mg/kg i 14 mg/kg nie spowodowało istotnego wzrostu stężenia cynku w surowicy, natomiast zaobserwowano spadek stężenia miedzi w surowicy. Otrzymane wyniki mogą potwierdzać hipotezę, że podanie cynku powoduje konkurencyjne hamowanie wchłaniania miedzi z przewodu pokarmowego.

W przypadku podania i.p. w obydwu dawkach zaobserwowano istotny wzrost stężenia cynku w surowicy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Największy wzrost zaobserwowano w przypadku grupy otrzymującej dawkę 14 mg/kg i.p. Może to być efektem łatwego przechodzenia nanocząsteczek przez błony biologiczne. Również w przypadku stężenia miedzi zaobserwowano różnice w grupie eksperymentalnej i.p. w porównaniu do grupy kontrolnej.

AGNIESZKA OLEJARZ\*, TADEUSZ KARCZ\*, DOROTA ŁĄŻEWSKA\*,  
STEPHAN SCHWED\*\*, HOLGER STARK\*\*, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ\*

## **BADANIA NAD POTENCJALNYMI LIGANDAMI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H<sub>3</sub> W GRUPIE POCHODNYCH PIPERYDINYLO-PENTOKSYFENOLU**

AFILIACJA: \* Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Receptory histaminowe H<sub>3</sub>, biorą udział w regulacji poziomu histaminy zarówno w ośrodkowym systemie nerwowym, jak i obwodowo. Ponadto, poprzez modulację postsynaptyczną regulują poziom innych neurotransmiterów, takich jak acetylocholina, serotonina, noradrenalina i neuropeptyd Y. Dlatego też receptor H<sub>3</sub> jest interesującym celem terapeutycznym w badaniach nad nowymi lekami stosowanymi w schorzeniach centralnego układu nerwowego [1].

Użyteczność antagonistów/odwrotnych agonistów receptora H<sub>3</sub> w chorobach takich jak choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, schizofrenia, narkolepsja, otyłość, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) potwierdzana jest prowadzonymi na całym świecie badaniami naukowymi [2, 3].

W Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych CM UJ zsyntetyzowana została nowa grupa związków, będących analogami struktury wiodącej DL-76. Powinowactwo związków do receptora H<sub>3</sub> zostało potwierdzone w badaniach radioreceptorowych. Najciekawsze związki zostały wybrane do badań funkcjonalnych w teście akumulacji cAMP oraz zostały przebadane pod kątem aktywności mutagennej w teście AMESa.

Związki wykazały aktywność antagonistyczną względem receptora H<sub>3</sub> już w niskich stężeniach, nie wykazując przy tym aktywności mutagennej.

Badania finansowane były ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji nr DEC-2011/02/A/NZ4/00031.

### Literatura:

- [1] Tiligada E., Zampeli E., Sander K., Stark H., "Expert Opin. Investig. Drugs." 18 (2009), 1519–1531.
- [2] Łazewska D., Kieć-Kononowicz K., "Expert Opin. Ther. Pat." 1 (2014), 89–111.
- [3] Łazewska D., Kieć-Kononowicz K., "Expert Opin. Ther. Pat." 20 (2010) 1147–1169.

ADAM PAŁAWSKI\*, STEFANO GIOVAGNOLI\*\*,  
ALEKSANDER MENDYK\*, RENATA JACHOWICZ\*

## MODELOWANIE HEURYSTYCZNE PROCESU SUSZENIA ROZPYŁOWEGO

AFILIACJA: \* Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Perugia

Mikrocząstki wytwarzane są z wykorzystaniem różnych procesów technologicznych, między innymi stosuje się w tym celu proces suszenia rozpyłowego. Jakość mikrocząstek zależy od właściwości użytych substancji oraz parametrów procesu, tj. szybkości przepływu, temperatury wlotu i wylotu, średnicy dyszy, szybkości rozpylania roztworu przez dyszę.

Celem pracy było przygotowanie oraz analiza modeli opisujących wpływ parametrów procesu suszenia rozpyłowego na jakość mikrocząstek z modelową substancją leczniczą.

Nowoczesne metody obliczeniowe, takie jak sztuczne sieci neuronowe, programowanie genetyczne, systemy rozmyte oraz drzewa decyzyjne, umożliwiają efektywną analizę złożonych problemów, w tym również technologicznych.

Baza danych przygotowana została na podstawie wyników prac eksperymentalnych prowadzonych we współpracy z Uniwersytetem w Perugii (Włochy) w ramach programu Erasmus+. Baza danych zawierała 6 zmiennych wejściowych opisujących proces suszenia rozpyłowego oraz jedną zmienną wyjściową (frakcja cząstek drobnych, FPF – *fine particle fraction*), charakteryzującą jakość produktu. Baza danych została podzielona na pary zbiorów uczący-testowy zgodnie z metodyką k-krotnego wzajemnego sprawdzania. Modele zostały przygotowane z wykorzystaniem środowiska R i pakietów: monmlp, h2o, rgp, Cubist, fugeR, randomForest. Miarą jakości otrzymanych modeli były spierwiastkowany błąd średniokwadratowy (RMSE) oraz współczynnik determinacji  $R^2$ .

Przygotowano oraz przetestowano około 20 000 modeli w oparciu o uzyskane dane eksperymentalne. Najlepszy model, dla którego RMSE oraz  $R^2$  wynosiły odpowiednio 4,49 oraz 0,83, uzyskano z wykorzystaniem systemów rozmytych. Metody programowania genetycznego umożliwiły przygotowanie modelu w postaci klasycznego równania matematycznego, dla którego RMSE oraz  $R^2$  wyniosły odpowiednio 4,58 oraz 0,87.

Zastosowanie nowoczesnych technik obliczeniowych umożliwiło uzyskanie modeli, które w zadowalający sposób opisują proces technologiczny suszenia rozpyłowego. Ich analiza pozwoliła na lepsze zrozumienie zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi.

ELŻBIETA PASZEK, ŁUKASZ NIEWIARA, KRZYSZTOF ŻMUDKA

## **ZASTOSOWANIE AKTYWIZUJĄCYCH METOD DYDAKTYCZNYCH (STUDENT-CENTERED LEARNING) W NAUCZANIU PRZEDMIOTÓW INTERNISTYCZNYCH W COLLEGIUM MEDICUM UJ**

AFILIACJA: Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

**Założenia:** Badania z zakresu dydaktyki medycznej podkreślają wyższą skuteczność metod umieszczających studenta w centrum procesu nauczania (Student-Centered Learning, SCL) w porównaniu do metod nauczania biernego. Oprócz wiedzy metody SCL rozwijają komunikatywność, umiejętność pracy w grupie, umiejętność poszukiwania i wykorzystywania informacji oraz zdolność krytycznego myślenia.

**Celem pracy** była ocena: 1. częstości stosowania metod SCL w nauczaniu przedmiotów internistycznych (PI); 2. skuteczności używanych metod dydaktycznych oraz 3. ogólnej jakości nauczania PI.

**Metody:** Wśród studentów trzeciego, czwartego i piątego roku kierunku lekarskiego CM UJ przeprowadzono ankietę dotyczącą stosowania metod SCL w procesie nauczania PI, skuteczności używanych metod dydaktycznych oraz ogólnej oceny nauczania PI.

**Wyniki:** W ankiecie wzięło udział 204 studentów. Większość respondentów oceniła jakość nauczania PI jako przeciętną. Przygotowanie asystentów do zajęć oraz przydatność poruszanych zagadnień oceniano najczęściej dobrze. Najskuteczniejszymi metodami nauczania są ćwiczenia z pacjentem oraz PBL (odpowiednio 48,3% i 41,4% ankietowanych), co jest zgodne z wynikami badań z zakresu dydaktyki medycznej. 73,3% studentów uważa, że powyższe metody są w nauczaniu PI stosowane zbyt rzadko, przy zbyt wysokim udziale wykładów. 67% studentów nie zetknęło się z metodami pracy w małych grupach, a 92,1% z platformami internetowymi służącymi do rozwiązywania przypadków medycznych.

**Wnioski:** Skuteczność poszczególnych metod nauczania w ocenie studentów nie różni się od opinii ekspertów w dziedzinie dydaktyki akademickiej. Badanie pokazało, że udział metod biernego nauczania powinien się zmniejszyć na rzecz metod aktywizujących. Zmiany w metodyce zapewne przełożyłyby się na ogólną jakość nauczania przedmiotów internistycznych, którą mimo pozytywnej oceny przygotowania nauczycieli akademickich oraz przydatności przekazywanych treści określono jako przeciętną.

ANNA PAWLIK, MAGDALENA JAROSZ, GRZEGORZ D. SULKA

## NANOPOROWATY ANODOWY TLENEK TYTANU(IV) DO ZASTOSOWAŃ W IMPLANTOLOGII

AFILIACJA: Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Wraz z wydłużeniem długości życia coraz więcej osób boryka się z problemami z układem kostnym, co wiąże się z koniecznością wszczęcia implantu. Jednym z materiałów badanych jako potencjalne pokrycie implantów jest nanoporowaty tlenek tytanu(IV) ( $\text{TiO}_2$ ).

Nanoporowaty  $\text{TiO}_2$  został zsyntezowany w wyniku trójstopniowej anodyzacji w elektrolicie na bazie glikolu etylenowego. W wyniku wygrzewania otrzymanego amorficznego  $\text{TiO}_2$  w temperaturze 400 i 600°C uzyskano odpowiednio anataz i mieszaninę anatazu i rutyłu. W badaniach wykorzystano dwa leki: gentamycynę (antybiotyk) i ibuprofen (lek przeciwbólowy). Zastosowano trzy metody ładowania leków: (i) najpierw ibuprofen, potem gentamycynę, (ii) najpierw gentamycynę, potem ibuprofen, i (iii) oba leki jednocześnie. Procedura ładowania leków polegała na naniesieniu 1 ml 10% (w/v) roztworu leku na próbkę  $\text{TiO}_2$  i pozostawieniu jej na powietrzu w celu odparowania rozpuszczalnika. Czynność tę powtórzono pięciokrotnie dla każdego leku. Uwalnianie leków z nanoporów polegało na zanurzeniu warstwy  $\text{TiO}_2$  w roztworze buforu fosforanowego (PBS) w temperaturze 37°C. W ustalonych odstępach czasu pobierano całą objętość PBS i zastępowano ją świeżą porcją. Zawartość ibuprofenu i gentamycyny była wyznaczana spektrofotometrycznie. Ibuprofen oznaczano bezpośrednio, natomiast gentamycynę jako kompleks z nanocząstkami srebra. Na podstawie uzyskanych wyników sporządzono profile uwalniania leków, do których dopasowano model desorpcji-desorpcji-dyfuzji (the desorption-desorption-diffusion (DDD) model). Wpływ grubości warstwy nanoporowatego  $\text{TiO}_2$  oraz jego struktury krystalicznej na profil uwalniania leków został zbadany. Sprawdzone również możliwość tworzenia hydroksyapatytu na powierzchni amorficznego  $\text{TiO}_2$ , anatazu i mieszaniny anatazu i rutyłu w roztworze SBF (*stimulated body fluid*). W celu zobrazowania otrzymanych struktur wykonano zdjęcia za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM).

PATRYCJA PELKA, AGNIESZKA SKOWRON

## **JAKI CHARAKTER MAJĄ PACJENCI Z GERD? ANALIZA OSOBOWOŚCI I OCENA KONTROLI EMOCJI U PACJENTÓW CIERPIĄCYCH NA CHOROBE REFLUKSOWĄ**

AFILIACJA: Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) występuje u ponad 20% społeczeństwa w Polsce i na świecie, w związku z czym stanowi poważny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny. Leczenie farmakologiczne GERD opiera się na lekach z grupy inhibitorów pompy protonowej – IPP oraz antagonistów receptora H<sub>2</sub>- aH<sub>2</sub> i uzupełniająco na lekach zobojętniających. Ponadto, u pacjentów nieodpowiadających na terapię IPP stosuje się leki z grupy tzw. inhibitorów refluksu oraz leki prokinetyczne nowej generacji. Liczne niepowodzenia farmakoterapii oraz udowodniony bardzo negatywny wpływ stresu na przebieg wielu chorób przewlekłych mogą sugerować, że czynniki psychologiczne odgrywają ważną rolę w patogenezie choroby refluksowej.

Celem badania było ustalenie zależności pomiędzy pewnymi cechami osobowości charakterystycznymi dla osób z tzw. typem A osobowości a występowaniem choroby refluksowej oraz analiza kontroli emocji u tych pacjentów.

37% badanych pacjentów cechowało się osobowością typu A, a 36% posiadało cechy osobowości typu B. Typ A występował częściej u mężczyzn niż u kobiet, dodatkowo u mężczyzn zaobserwowano podwyższony poziom pośpiechu. Średnia wartość ogólnego poziomu kontroli emocji CECS w badanej grupie pacjentów wynosiła 56,36. W obrębie badanej grupy pacjenci najsilniej tłumili gniew, zaś trudniej im było zahamować depresyjne nastroje. Najwyższe wartości stopnia kontroli emocji zanotowano u kobiet w wieku 45–65 lat. U mężczyzn najsilniejszą skłonność do tłumienia emocji zaobserwowano po 65. roku życia.

Uzyskane wyniki mogą dać podstawę do przypuszczenia, że pomoc psychologa w celu nabycia umiejętności panowania nad emocjami czy właściwego ocenia-  
nia sytuacji może być przydatna w leczeniu choroby refluksowej, szczególnie w przypadku pacjentów nieodpowiadających na terapię IPP.

Złagodzenie zachowania typu A oraz tłumienia emocji może pozytywnie wpły-  
nąć na poprawę samopoczucia pacjentów i zwiększyć ich satysfakcję z leczenia.

ANETA PIETRASZEK, ANNA KAREWICZ, MARIA NOWAKOWSKA

## **NANOCZĄSTKI NA BAZIE PLGA I ALGINIANU SODU DO KONTROLOWANEGO UWALNIANIA KURKUMINY**

AFILIACJA: Zespół Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Celem badań było opracowanie układu do kontrolowanego podawania związku pochodzenia naturalnego o działaniu terapeutycznym, kurkuminy. Poza tradycyjnym kulinarnym zastosowaniem wykazuje ona szereg zalet z punktu widzenia biomedycznego, m.in. silne właściwości przeciwzapalne. W celu poprawy jej niskiej biodostępności zsyntezowano nowe nanoosiłki na bazie biogodnych i biodegradowalnych polimerów, PLGA i alginianu sodu. Dzięki temu kurkumina uwalniana jest w sposób kontrolowany, a jej stężenie utrzymywane jest na odpowiednim, leczniczym poziomie (tzw. okno terapeutyczne) znacznie dłużej niż w przypadku substancji niezamkniętej. Nanocząstki otrzymano techniką emulsyjną, dokonując następnie ich charakterystyki fizykochemicznej (kształt i rozmiar, efektywność zamykania kurkuminy, stabilność termiczna).

W przyszłości otrzymane nanocząstki zostaną wykorzystane jako formułacje do zamykania i kontrolowanego uwalniania kurkuminy z filmów lub rusztowań polimerowych do zastosowań biomedycznych.

ANNA PIOTROWSKA\*, TOMASZ GOSIEWSKI\*\*, WOJCIECH PABIAN\*\*\*,  
MALGORZATA BULANDA\*, MONIKA BRZYCHCZY-WŁOCH\*\*

**DYNAMIKA SKŁADU GATUNKOWEGO BAKTERII  
Z RODZAJU *LACTOBACILLUS* WCHODZĄCYCH W SKŁAD  
MIKROBIOMU POCHWY ZDROWYCH KOBIET  
ANALIZOWANA W TRZECH KOLEJNYCH TRYMESTRACH  
CIĄŻY PRZY ZASTOSOWANIU SEKWENCJONOWANIA  
METODĄ SANGERA**

**AFILIACJA:** \* Zakład Epidemiologii Zakażeń, Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Bakteriologii, Ekologii Drobnoustrojów i Parazytologii, Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* ProCreative, Kraków

**Wstęp:** Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* stanowią składnik mikrobiomu flory pochwy, pełniąc istotną funkcję w zachowaniu równowagi mikrobiologicznej. Poznanie składu gatunkowego oraz analiza dynamiki jego zmian może dostarczyć istotnych danych nieopisywanych wcześniej w grupie polskich pacjentek.

**Cel:** Charakterystyka dynamiki składu gatunkowego bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, kolonizujących pochwę w trzech kolejnych trymestrach ciąży.

**Metodyka:** Badaniem objęto kilkaset morfologicznie różnych kolonii *Lactobacillus*, wyizolowanych od 42 zdrowych kobiet, od których pobierano wymazy z pochwy w kolejnych trzech trymestrach ciąży. Gatunek określono dzięki zastosowaniu sekwencjonowania fragmentu 16S rDNA metodą Sangera.

**Wyniki:** Zastosowanie sekwencjonowania metodą Sangera umożliwiło identyfikację 15 gatunków *Lactobacillus*. W pierwszym trymestrze najczęściej występującym gatunkiem był *L. crispatus* 39,1%, następnie: *L. gasseri* 26%, *L. jensenii* 17,4%, *L. johnsonii* 17,4%, *L. rhamnosus* 17,4%, *L. amylovorus* 8,7%, *L. helveticus* 8,7%, *L. casei* 4,3%, *L. plantarum* 4,3%, *L. reuteri* 4,3%, *L. salivarius* 4,3% oraz *L. vaginalis* 4,3%. W drugim trymestrze najliczniej występował *L. crispatus* 45,9%, następnie: *L. gasseri* 25%, *L. rhamnosus* 20,8%, *L. amylovorus* 16,7%, *L. jensenii* 12,5%, *L. antri* 8,3%, *L. reuteri* 8,3%, *L. coleohominis* 4,2%, *L. helveticus* 4,2%, *L. johnsonii* 4,2% oraz *L. salivarius* 4,2%. W trzecim trymestrze najczęściej izolowanym gatunkiem był *L. crispatus* 32%, a następnie: *L. gasseri* 28%, *L. johnsonii* 24%, *L. rhamnosus* 20%, *L. jensenii* 12%, *L. reuteri* 12%, *L. amylovorus* 8%, *L. antri* 4% oraz *L. debrueckii subsp. bulgaricus* 4%.

**Wnioski:** Skład gatunkowy bakterii z rodzaju *Lactobacillus* charakteryzował się dużą różnorodnością. Sekwencjonowanie metodą Sangera umożliwiło uzyskanie precyzyjnych, jednoznacznych i powtarzalnych wyników na poziomie identyfikacji gatunkowej bakterii.



MAGDALENA PIRÓG\*; ROBERT JACH\*; ANETTA UNDA\*\*

## **ANALIZA WPŁYWU ULTRA-NISKICH I STANDARDOWYCH DAWEK HORMONALNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ NA GENERACJĘ TROMBINY I SPRAWNOŚĆ FIBRYNOLIZY U PACJENEK PO MENOPAUZIE**

AFILIACJA: \* Oddział Endokrynologii Ginekologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Instytut Kardiologii, Collegium Medium, Uniwersytet Jagielloński; Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Założenia/cel pracy: Ocena wpływu różnych stężeń doustnej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na generację trombiny i sprawność fibrynolizy u pacjentek po menopauzie.

Metodyka: Pacjentki po menopauzie (n=150), bez powikłań zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie, zostały zrandomizowane (1:1:1) do jednej z grup: 1) standardowe dawki HTZ, pacjentki otrzymywały: 17β-estradiol (1 mg/d) / dydrogesterone (5 mg/d); 2) ultra-niskie dawki HTZ, pacjentki otrzymywały 17β-estradiol (0,5 mg/d) / dydrogesterone (2,5 mg/d); 3) grupa kontrolna, bez leczenia. U wszystkich pacjentek przed i po 24 tyg. leczenia oceniano czas osoczowej lizy skrzepu, stężenie aktywatorów i inhibitorów fibrynolizy, a także generacji trombiny (fragmenty 1+2 protrombiny oraz endogenny potencjał trombiny).

Wyniki: Badanie ukończyły 122 pacjentki. Wyjściowo pomiędzy trzema grupami nie stwierdzono różnic demograficznych czy też w parametrach laboratoryjnych. Po 24 tyg. terapii u pacjentek stosujących ultra-niskie dawki HTZ stwierdzono skrócenie o 8% czasu lizy skrzepu osoczowego oraz zmniejszenie stężenia zarówno aktywności, jak i antygenu inhibitora aktywatora plazminogenu -1 (PAI-1) kolejno o 46% i 18%. W grupie pacjentek leczonych standardowymi dawkami HTZ stwierdzono wzrost stężenia plazminogenu (o 11%) oraz parametrów generacji trombiny (o +8% endogennego potencjału trombiny oraz o 5% fragmentów 1 i 2 protrombiny), a także spadek aktywności PAI-1 (o 40%; dla wszystkich p <0,05).

Wnioski: W porównaniu ze standardową HTZ doustne ultra-niskie dawki HTZ wpływają na hemostazę poprzez wzmocnienie fibrynolizy i redukcję poziomu PAI-1. Ultra-nisko-dawkowana HTZ może być bezpieczną formą terapii dla pacjentek z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

KRZYSZTOF POCIECHA\*, ELŻBIETA WYSKA\*, SEBASTIAN BAŚ\*\*,  
MARTA WOYCIECHOWSKA\*\*, JACEK MŁYNARSKI\*\*

## **WPLYW ŁĄCZNEGO PODANIA RACEMICZNEJ LIZOFILINY ORAZ INHIBITORA KASPAZ NA STOPIEŃ APOPTOZY GRASICY, STĘŻENIE TNF- $\alpha$ ORAZ PRZEŻYCIE W MODELU SEPSY U MYSZY**

AFILIACJA: \* Zakład Farmakokinytyki i Farmacji Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Od wielu lat trwają intensywne badania nad opracowaniem nowych strategii leczniczych redukujących wysoką śmiertelność pacjentów z sepsą, czego przykładem mogą być próby zastosowania leków o działaniu przeciwzapalnym (np. pentoksyfiliny) lub przeciwapoptotycznym.

Celem badań było określenie wpływu racemicznej lizofiliny (M1) oraz nieselektywnego inhibitora kaspaz (Z-VAD-FMK), podanych osobno oraz w kombinacji, na stopień apoptozy grasic, stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy oraz przeżycie myszy z eksperymentalną sepsą (model CLP).

W badaniach wykorzystano samce myszy CD-1, którym przed wywołaniem sepsy podano M1 oraz Z-VAD-FMK osobno lub łącznie. Grupa kontrolna otrzymała sól fizjologiczną. Po 24 godz. od zabiegu tymocyty poddano barwieniu aneksyną V, a następnie analizowano przy użyciu cytometru przepływowego. Określono również aktywność kaspazy 3 w grasicy metodą fluorymetryczną. Pomiar stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy wykonano metodą ELISA. Przeprowadzono także analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że w stosunku do grupy kontrolnej największe obniżenie odsetka komórek aneksynododatnich występowało w grupie, której podano wyłącznie M1. Z kolei łącznie podanie M1 oraz Z-VAD-FMK doprowadziło do największego obniżenia stężeń TNF- $\alpha$  w surowicy. W testach przeżycia poprawę względem grupy kontrolnej zaobserwowano wyłącznie w grupach otrzymujących M1 oraz Z-VAD-FMK osobno.

Podsumowując, łączne podanie M1 oraz Z-VAD-FMK nie doprowadziło do znaczącej redukcji markerów apoptozy w porównaniu do grup, którym związki podawano osobno. Nie skutkowało to również zwiększonym przeżyciem pomimo znacznie niższego poziomu TNF- $\alpha$  w tej grupie zwierząt w odniesieniu do pozostałych grup.

ADRIAN PODKOWA\*, KINGA SALAT\*, ANNA RAPACZ\*, NATALIA MALIKOWSKA\*,  
PAULA ZARĘBA\*\*, KATARZYNA KULIG\*\*, BARBARA FILIPEK\*

## **ROLA HAMOWANIA TRANSPORTERÓW KWASU GAMMA-AMINOMASŁOWEGO W AKTYWNOŚCI PRZECIWBÓLOWEJ I PRZECIWDRGAWKOWEJ U MYSZY**

AFILIACJA: \* Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Kwas gamma-aminomasłowy (GABA) należy do najważniejszych neurotransmiterów o aktywności hamującej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) ssaków, regulując próg pobudliwości drgawkowej, bólowej i reakcje lękowe. Wzmocnienie neurotransmisji GABAergiczej poprzez hamowanie czterech poznanych transporterów zaangażowanych w wychwyt zwrotny tego neuroprzekaźnika (GAT1-4) może być potencjalnym mechanizmem działania leków przeciwdrgawkowych, przeciwbólowych i przeciwlękowych.

Cel pracy: Porównanie aktywności przeciwbólowej i przeciwdrgawkowej dwóch związków: tiagabiny (selektywnego inhibitora GAT1) oraz nowego inhibitora wychwytu zwrotnego GABA, oznaczonego jako związek 53 (nieselektywny inhibitor GAT1, GAT3 i GAT4).

Metodyka: Badania przeprowadzono na samcach myszy CD-1. Aktywność przeciwbólową oszacowano w teście gorącej płytki i teście formalinowym. W celu sprawdzenia działania przeciwdrgawkowego wykonano testy drgawek indukowanych kardiazolem oraz pilokarpiną. Dodatkowo oznaczono wpływ tiagabiny i związku 53 na aktywność lokomotoryczną.

Wyniki: Badane związki wykazywały istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) działanie przeciwbólowe zarówno w modelu bólu ostrego, tj. w teście gorącej płytki, jak i w teście formalinowym, który jest modelem bólu tonicznego. W testach drgawek indukowanych kardiazolem i pilokarpiną silniejsze działanie przeciwdrgawkowe wykazała tiagabina. W teście aktywności lokomotorycznej stwierdzono działanie sedatywne tiagabiny ( $p < 0,01$ ), natomiast związek 53 nie wykazywał niekorzystnego wpływu na ruchliwość spontaniczną zwierząt.

Wnioski: Selektywne hamowanie transportera GAT1 prowadziło do silnego działania przeciwbólowego i przeciwdrgawkowego u myszy; odpowiadało także za aktywność sedatywną. W przypadku nieselektywnego hamowania trzech podtypów transporterów, GAT1, GAT3 i GAT4 stwierdzono silne działanie przeciwbólowe, natomiast wpływ przeciwdrgawkowy oraz sedatywny był słabszy. / Badania zostały sfinansowane w ramach grantu NCN (DEC-2012/05/B/NZ7/02 705).

SABINA PODLEWSKA\*/\*\*, ALBERT J. KOOISTRA\*\*\*, MARTON VASS\*\*\*,  
RAFAL KAFEL\*\*\*, ANDRZEJ J. BOJARSKI\*, CHRIS DE GRAAF\*\*\*

## ZDEFINIOWANIE WYMAGAŃ STRUKTURALNYCH DLA SELEKTYWNOŚCI POMIĘDZY WYBRANYMI PODTYPEM RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH A RECEPTOREM HISTAMINOWYM H<sub>1</sub>

AFILIACJA: \* Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków; \*\* Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* Division of Medicinal Chemistry, Vrije Universiteit Amsterdam

Receptory serotoniny (5-HT<sub>1</sub>) i histaminowe są przedstawicielami receptorów aminergicznymi należących do klasy A receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCRs). Receptory te odgrywają niezwykle istotną rolę w funkcjonowaniu organizmów żywych, biorąc udział niemal we wszystkich procesach fizjologicznych, jakie w nich zachodzą. Aktywność receptorów 5-HT oraz receptorów histaminowych jest modulowana przez wzajemnie regulowane uwalnianie odpowiednich amin biogennych, stanowiących ich naturalne ligandy – serotoniny i histaminy. Zaburzenia w funkcjonowaniu układu serotonergicznego są związane m.in. z etiologią zaburzeń poznawczych, depresji, zaburzeń psychiatrycznych, lęku czy choroby Alzheimera. Z kolei układ histaminergiczny reguluje wydzielanie gruczołowe i napięcie mięśni gładkich, a także bierze udział w mediacji procesów zapalnych i odczynów alergicznych, a w ostatnim czasie zintensyfikowano również badania nad jego rolą w powstawaniu i leczeniu zaburzeń psychiatrycznych.

W przedstawionych badaniach poszukiwano wymagań strukturalnych dla selektywności pomiędzy receptorami 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> oraz 5-HT<sub>7</sub> a receptorem histaminowym H<sub>1</sub>. Zestawy związków selektywnych i nieselektywnych zadokowano do odpowiednich modeli homologicznych receptorów 5-HT oraz do kryształu receptora H<sub>1</sub>. Uzyskane kompleksy ligand-receptor opisano za pomocą fingerprintu oddziaływań strukturalnych, a następnie przeprowadzono analizę statystyczną oddziaływań z poszczególnymi aminokwasami dla danej grupy związków. Ponadto, przeprowadzono symulacje dynamiki molekularnej dla kompleksów analizowanych białek z Lisuridem (nieselektywnym wobec H<sub>1</sub>R) oraz LSD (selektywnym wobec H<sub>1</sub>R) połączone z analogiczną analizą oddziaływań ligand-receptor.

Uzyskane wyniki pozwoliły na wytypowanie aminokwasów odpowiedzialnych za selektywność w każdej z analizowanych par 5-HT<sub>x</sub>/H<sub>1</sub>, stanowiących podstawę do poszukiwania związków o zadanym profilu aktywnościowym w obrębie badanych grup receptorów. / Badania finansowane ze środków NCN w ramach stypendium doktorskiego na podstawie decyzji numer DEC-2015/16/T/NZ2/00058.

LECH POPIOLEK\*, IWONA GAWLIK\*\*, OLGA SIGA\*\*\*, ANNA DZIEŻA\*\*\*,  
JOLANTA WALCZEWSKA\*\*\*, KRZYSZTOF RUTKOWSKI\*

## **ANALIZA ZWIĄZKÓW POMIĘDZY ZMIENNYMI ZWIĄZANYMI Z OSOBOWOŚCIĄ A OBECNOŚCIĄ POWI- KŁAŃ NARZĄDOWYCH NADCIŚNIENIA TĘNICZEGO**

AFILIACJA: \* Katedra Psychoterapii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Szpital Uniwersytecki w Krakowie; \*\*\* Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Wstęp: Nadciśnienie tętnicze (NT) jest schorzeniem bardzo powszechnym, obarczonym wieloma następstwami i powikłaniami. W związku z powagą problemu od wielu lat prowadzi się badania nad „profilem psychologicznym” osób z NT. Dotychczasowe badania nie wyodrębniają wśród osób badanych tych jednostek, u których występują powikłania narządowe NT (PNNT). Niniejsza praca stara się uzupełnić tę lukę w badaniach nad osobami z NT.

Cel: Ocena związków pomiędzy zmiennymi związanymi z osobowością a obecnością PNNT.

Materiał i metody: Dotychczas przebadano grupę 49 osób (w tym 23 kobiety) z rozpoznaniem NT 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 testów psychologicznych (NEO-FFI, MMPI-2, DS-14, EAS-D), oceniających różne zmienne osobowościowe.

Wyniki: Osoby z PNNT różnią się istotnie od osób bez PNNT pod względem niektórych zmiennych psychologicznych. U osób z patologicznie podwyższoną PWV stwierdzono istotnie niższy poziom neurotyczności i negatywnej emocjonalności. W przypadku jednego ze wskaźników przerostu lewej komory serca (RWT) osoby z PNNT uzyskały istotnie niższe wyniki w skalach: niezadowolenie oraz strach. Pozostałe wyniki zostaną przedstawione w trakcie konferencji.

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

JUSTYNA POPIÓŁ, DOROTA ŻELASZCZYK, AGNIESZKA GUNIA-KRZYŻAK,  
KATARZYNA SZKARADEK, HENRYK MARONA

## **BIODEGRADACJA WYBRANYCH FILTRÓW ORGANICZNYCH Z WYKORZYSTANIEM GRZYBÓW Z RODZAJU *CUNIGHAMELLA***

AFILIACJA: Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Wprowadzenie: Filtry UV stają się wszechobecne w środowisku. Szacuje się, że ich produkcja sięga 10 000 ton rocznie. Stanowi to duże obciążenie dla ekosystemu. Obecność filtrów organicznych stwierdzono m.in. w morzach, jeziorach, w wodzie z kranu, a także w faunie i florze wodnej. Związki te są względnie stabilne w środowisku wodnym, co przyczynia się do ich bioakumulacji.

Cel pracy: Zbadanie biodegradacji najbardziej popularnych filtrów organicznych: oktokrylenu (CRY) oraz oktinoksatu (XA) z wykorzystaniem grzybów z rodzaju *Cuninghamella*.

Metody: Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem grzybów z rodzaju *Cuninghamella* (*C. echinulate*, *C. elegans*, *C. blakesleeana*). Suche ekstrakty badanych związków analizowane były w pierwszej, drugiej oraz siódmej dobie inkubacji z wykorzystaniem HPLC z detektorem wyładowań koronowych (Corona CAD). Fazę ruchomą stanowił układ acetonitryl/woda/HCOOH 75/25/0.25. W celu weryfikacji metody próbki analizowano także za pomocą LCMS.

Wyniki: Wyniki po trwającej 7 dni inkubacji związków wskazują na ich całkowitą biotransformację – nie zaobserwowano pików od związków wyjściowych oraz ich metabolitów. Stwierdzono także rozbieżność w szybkości biotransformacji pomiędzy substancjami. Po biotransformacji XA z *Cunninghamella elegans* (w pierwszej i drugiej dobie) nie pojawiły się piki od związku. W drugiej dobie inkubacji CRY z trzema szczepami grzybów zaobserwowano piki o znacznie mniejszej intensywności niż w próbie ślepej. Co ciekawe, w analizie HPLC i LCMS nie zidentyfikowano pików od metabolitów substancji. Prawdopodobnie ulegają one bardzo szybkiej biodegradacji lub biosorpcji w wyżej wspomnianych mikroorganizmach lub adsorpcji na biomasie.

Wnioski: Wyniki wskazują na szybką biodegradację lub biosorpcję obu substancji promieniochronnych bez formowania typowych metabolitów. Wskazuje to na możliwą drogę wykorzystania tych mikroorganizmów do biodetoksykacji środowiska, jednak wymaga to dalszych badań.

MAŁGORZATA PORĘBA, ILONA PALKA, PAWEŁ ROSTOFF,  
EWA KONDURACKA, JADWIGA NESSLER

## **OCENA ZWIĄZKU MIĘDZY UNIESIENIEM ODCINKA ST W ODPROWADZENIU aVR SPOCZYNKOWEGO EKG A ISTOTNYM ZWĘŻENIEM PNIA LEWEJ TĘTNICY WIEŃCOWEJ U PACJENTÓW ZE STABILNĄ CHOROBA WIEŃCOWĄ**

AFILIACJA: Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

**Wstęp:** Wykazano, że u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu aVR ( $ST_{aVR}$ ) może wskazywać na obecność istotnego ( $\geq 50\%$ ) zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMCAS). Mniej wiadomo na temat znaczenia zmian  $ST_{aVR}$  w diagnostyce istotnego LMCAS u chorych ze stabilną chorobą wieńcową (sCAD).

**Cel:** Ocena związku między uniesieniem  $ST_{aVR}$  a obecnością istotnego LMCAS u chorych z sCAD.

**Metody:** Z grupy kolejnych 3123 chorych z sCAD wyodrębniono 3 grupy: gr. A (12 ch. z  $\geq 75\%$  LMCAS, 33,3% K), gr. B (22 ch. z 50–74% LMCAS, 45,5% K), gr. kontrolną stanowiło 37 ch. z 1- lub 2-naczyniową CAD, bez LMCAS, 47,8% K. Retrospektywnej analizie poddano spoczynkowe 12-odpr.EKG, wykonane przy przyjęciu, z szybkością przesuwu 25mm/s i cesze 10 mm/mV, po powiększeniu o 200%.

**Wyniki:** W gr. A, w porównaniu z gr. kontrolną, stwierdzono częstsze występowanie uniesienia  $ST_{aVR}$  (50,0% vs. 10,8%;  $p=0,004$ ) i większe średnie uniesienie  $ST_{aVR}$  ( $0,38 \pm 0,43$  vs.  $0,07 \pm 0,21$  mm;  $p=0,003$ ). W gr. B, w porównaniu do gr. kontrolnej, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości występowania uniesienia  $ST_{aVR}$  (27,3% vs. 10,8%;  $p=0,106$ ). W gr. B, w porównaniu do gr. kontrolnej, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem średniego uniesienia  $ST_{aVR}$  ( $0,2 \pm 0,37$  vs.  $0,07 \pm 0,21$  mm;  $p=0,093$ ).

**Wnioski:** U chorych ze stabilną chorobą wieńcową istnieje znamiennejny związek między uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniu aVR a  $\geq 75\%$  zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Nie wykazano związku między uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniu aVR a 50–74% zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej.

KATARZYNA POTASZ-KULIKOWSKA

## **OCENA FUNKCJI POZNAWCZYCH U PACJENTÓW CHORYCH NA CHOROBE PARKINSONA PODDANYCH ZABIEGOWI OBUSTRONNEJ GŁĘBOKIEJ STYMULACJI JĄDRA NISKOWZGÓRZOWEGO – DONIESIENIE WSTĘPNE**

AFILIACJA: Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Zabieg głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego (*deep brain stimulation of subthalamic nucleus*, STN DBS) jest uznaną metodą leczenia objawów ruchowych u chorych na chorobę Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD). Wpływ zabiegu na funkcje pozaruchowe pozostaje jednak kwestią sporną. W literaturze można znaleźć sprzeczne doniesienia dotyczące wpływu STN DBS na funkcje poznawcze, prawdopodobnie nie powoduje on globalnej deterioracji funkcji poznawczych, jednak może zaburzać pewne aspekty funkcji wykonawczych.

Celem badań jest ocena funkcji poznawczych u pacjentów chorych na PD przed zabiegiem STN DBS oraz 6 i 12 miesięcy po STN DBS.

Przebadano 6 chorych (średnia wieku 62 lata, średni czas trwania choroby 13 lat) przed oraz 6 miesięcy po STN DBS, dodatkowo u 4 chorych przeprowadzono ocenę po 12 miesiącach od STN DBS. Do oceny funkcji poznawczych wykorzystano: Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), test fluencji słownej (kategoria literowa i semantyczna), Test Łączenia Punktów (A i B); do oceny symptomów depresji użyto Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Wstępne wyniki wskazują na pogorszenie w zakresie fluencji słownej obserwowane u chorych po STN DBS w porównaniu do wyników uzyskiwanych przed zabiegiem. Nie obserwuje się pogorszenia w zakresie globalnej oceny funkcji poznawczych mierzonych testem MoCA. Wyniki testu MADRS wskazują na obniżenie symptomów depresji po STN DBS.

Wstępne rezultaty wskazują na obniżenie w zakresie fluencji słownej u chorych po STN DBS, co jest zbieżne z wcześniejszymi doniesieniami z literatury. Wymagane są dalsze badania z udziałem większej liczby chorych, aby potwierdzić wstępne obserwacje.



MAGDALENA PRZYBYLSKA-FELUŚ\*, AGATA FURGAŁA\*\*,  
MAŁGORZATA ZWOLIŃSKA-WCISŁO\*, PIOTR THOR\*\*, TOMASZ MACH\*

## ZMIANY AKTYWNOŚCI AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO I AKTYWNOŚCI MIOELEKTRYCZNEJ ŻOŁĄDKA U CHORYCH NA CELIAKIĘ NA PRZYKŁADZIE PRÓBY WODNEJ – WYNIKI WSTĘPNE

AFILIACJA: \* Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Katedra Patofizjologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Wstęp: Celiakia (CED) to immunologiczna choroba wywołana trwałą nietolerancją glutenu, występująca u osób predysponowanych genetycznie. Zróżnicowany obraz kliniczny obejmuje także objawy ze strony układu nerwowego.

Cel: Ocena zaburzeń aktywności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego AUN i czynności mioelektrycznej żołądka u chorych na CED w odpowiedzi na próbę wodną (WL).

Metodyka: Do badania włączono 30 chorych na CED (20 kobiet i 10 mężczyzn w wieku  $43,4 \pm 14,8$  lat). CED potwierdzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Ocenę AUN wykonano za pomocą zmienności rytmu serca (HRV) (Task Force Monitor 3040i, CNSystems, Austria). Czynność mioelektryczną żołądka (EGG) badano za pomocą 4-kanalowego systemu elektrogastrografii – Polygraf NET (Medtronic, USA) w odpowiedzi na rozciągnięcie żołądka w WL (spożycie 500 ml wody/5 min). Wyniki chorych na CED zostały porównane z grupą kontrolną (GK) 30 osób (21 kobiet i 9 mężczyzn w wieku  $42,1 \pm 9,2$  lat).

Wyniki: W grupie CED wykazano na czczo zaburzenia czynności mioelektrycznej żołądka: zmniejszenie czasu trwania normogastrii ( $51,8 \pm 18$  vs.  $86 \pm 12,3$ ;  $p=0,02$ ) oraz sprzężenia fal wolnych (SWC) ( $62,1 \pm 18$  vs.  $67 \pm 18$ ;  $p=0,01$ ) ze wzrostem mocy dominującej (log DP) ( $12,5 \pm 1,2$  vs.  $11,1 \pm 1,1$ ;  $p=0,0001$ ) w porównaniu z GK. WL spowodowała u pacjentów zmniejszenie czasu trwania tachygastrii ( $7,08 \pm 5,5$  vs.  $5,75 \pm 1,7$ ;  $p=0,04$ ) vs. wzrost log DP i SWC w GK. U chorych na CED w odpowiedzi na WL nie obserwowano znamiennych zmian wskaźników HRV. Natomiast w GK w odpowiedzi na WL stwierdzono pobudzenie przywspółczulne.

Wnioski: W przebiegu CED obserwowano zaburzenia AUN, co powoduje następne zaburzenia aktywności mioelektrycznej żołądka. Obserwowane zmiany mogą wynikać ze zmian neurohormonalnych wtórnych do przewlekłego procesu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego.

JOANNA PUDŁO\*, PIOTR LISZNIAŃSKI\*\*,  
TOMASZ SENDEREK\*, JACEK LELAKOWSKI\*

## **ANALIZA ZMIAN FARMAKOTERAPII PODCZAS OPIEKI AMBULATORYJNEJ U PACJENTÓW Z IMPLANTOWANYMI KARDIOWERTERAMIDEFIBRYLATORAMI (ICD) W PRZEBIEGU NIETYDOLNOŚCI SERCA WSKUTEK KARDIOMIOPATII ROZSTRZENIOWEJ**

AFILIACJA: \* Klinika Elektrokardiologii, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II; \*\* Oddział Kardiologiczny, Szpital Powiatowy w Chrzanowie

Opieka nad pacjentami z zaawansowaną nietydolnością serca i implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) jest problemem interdyscyplinarnym. Pacjenci wymagają regularnych wizyt kontrolnych w celu optymalizacji leczenia.

Celem pracy była ocena rodzaju zmian farmakoterapii (ZF) podczas wizyt ambulatoryjnych w Poradni Kontroli Kardiowerterów u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, którzy mieli implantowane ICD ze wskazań profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego (SCD).

Do badania włączono 143 pacjentów z implantowanym ICD w latach 2010–2011. Kryteria włączenia stanowiły: frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)  $\leq 35\%$ , klasa NYHA  $\geq$  II, wszczęcie ze wskazań profilaktyki pierwotnej SCD. Analizowano wszystkie wizyty ambulatoryjne. Oceniano zmienne: wiek, płeć, etiologia kardiomiopatii (niedokrwienne lub nie-niedokrwienne), migotanie przedsionków (AF), LVEF, klasa NYHA, obecność interwencji ICD, ilość i rodzaj ZF.

Podczas okresu obserwacji (3,7–259,9 tyg.; mediana: 154,7 tyg.) odnotowano 111 ZF, które miały miejsce podczas 91 wizyt kontrolnych (12,4%). U 92 pacjentów (64,3%) nie dokonano ani jednej ZF. Mediana czasu do pierwszej ZF wynosiła 62,7 tygodnia (5,9–227,7 tyg.). Pacjenci z interwencjami ICD oraz pacjenci z AF mieli więcej ZF (odpowiednio: 82 vs. 29,  $p < 0,001$  oraz 59 vs. 52,  $p < 0,01$ ). Stwierdzono korelację między ilością interwencji a całkowitą ilością ZF ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) oraz między ilością interwencji a modyfikacją terapii B-blokerem ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), modyfikacją terapii glikozydami nasercowymi ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ) oraz włączeniem amiodaronu ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Nie odnotowano wpływu etiologii kardiomiopatii, obecności AF, klasy NYHA ani wieku na czas do pierwszej ZF.

Pacjenci z AF oraz pacjenci z interwencjami ICD wymagają szczególnej opieki w celu optymalizacji leczenia farmakologicznego. Wraz ze wzrostem ilości interwencji ICD intensyfikowana jest farmakologiczna terapia antyarytmiczna.

ALEKSANDRA RAK\*, VITTORIO CANALE\*\*, KATARZYNA NOWIŃSKA\*

## **ARYLOSULFONAMIDOWE POCHODNE (ARYLOKSY) PIROLIDYNY I PIPERYDYNY JAKO NOWE, UROSELEKTYWNE $\alpha_1$ -ADRENOLITYKI**

AFILIACJA: \* Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych, Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Antagoniści receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych są obecnie najczęściej stosowanymi lekami u chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego w celu rozluźnienia mięśni gładkich prostaty. Są to związki o wysokiej skuteczności terapeutycznej, jednak w wielu przypadkach prowadzą do nadmiernego efektu hipotensyjnego. W związku z powyższym strategia prowadzonych badań ma na celu uzyskanie struktur wykazujących wyższą preferencję do układu moczowego.

W pierwszym etapie badań dla nowej grupy arylosulfonamidowych pochodnych aryloksyalkiloamin wykonano testy przesiewowe, które obejmowały ocenę powinowactwa do receptorów  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz preferencyjności do podtypów A i B  $\alpha_1$ -AR. Kolejno, dla najbardziej aktywnych związków, przeprowadzono ocenę aktywności hipotensyjnej po jednokrotnym oraz przewlekłym podaniu dożylnym, wykonano badania wpływu na działanie presyjne metoksaminy w celu potwierdzenia ich właściwości  $\alpha$ -adrenolitycznych oraz oceniono wpływ na EKG u normotensyjnych szczurów. Wszystkie dotychczas badane związki wykazały istotne powinowactwo do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych ( $K_i=19-90$  nM). Potwierdzeniem ich właściwości antagonistycznych w stosunku do receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego było zniesienie presyjnego działania metoksaminy. Z porównania wyliczonych wartości  $EC_{50\alpha_{1B}/\alpha_{1A}}$  wynika, że wybrane związki charakteryzowała preferencyjność wobec receptora  $\alpha_{1A}$ -adrenergicznego (1,5–6-krotna). Zarówno w jednorazowym podaniu w zakresie dawek 2–5 mg/kg, jak i przewlekłym nie zmniejszały oraz istotnie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz nie powodowały zmian w prawidłowym zapisie EKG u normotensyjnego szczura.

Otrzymane wyniki mogą wskazywać na to, iż badane struktury charakteryzują się uroselektywnością, co może być rezultatem ich preferencyjnego działania w obrębie podtypów A i D receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego. W celu potwierdzenia tej hipotezy wykonane będą poszerzone badania farmakologiczne na izolowanych narządach oraz ocena parametrów urodynamicznych u szczurów z indukowanym testosteronem rozrostem gruczołu krokowego. / Badania finansowane w ramach projektu NCN2011/03/B/NZ7/00724.

TOMASZ RODACKI\*, PAWEŁ ZAGRODZKI\*/\*\*

## **DOPING I SUPLEMENTACJA W SPORCIE. ANALIZA KOMPETENCJI LEKARZY I FARMACEUTÓW. WALIDACJA KWESTIONARIUSZA**

AFILIACJA: \* Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Fizykochemii Jądrowej, Instytut Fizyki Jądrowej, Polska Akademia Nauk, Kraków

Założenia: Kodeks Etyczny Medycyny Sportowej (1997) oraz Kodeks Etyki Aptekarza z 2006 r. nałożyły na lekarzy i farmaceutów obowiązek przeciwdziałania dopingowi w sporcie. Wiedza dotycząca tego zjawiska wydaje się istotna w wypełnianiu powyższej funkcji. Sprawdzenia wymaga motywacja do zdobywania tej wiedzy i możliwość jej wykorzystywania w codziennej pracy. W tym celu skonstruowano odpowiedni kwestionariusz, który następnie poddano badaniu rzetelności.

Cel pracy: Walidacja kwestionariusza własnej konstrukcji służącego do zbadania poziomu wiedzy oraz poglądów na temat dopingów wśród lekarzy i farmaceutów.

Materiał i metody: Proces walidacji kwestionariusza odbył się dwuetapowo. Pierwszym etapem było przedstawienie formularza dwóm specjalistom w badanej dziedzinie. Każdy ze specjalistów przekazał swoje uwagi, które zostały uwzględnione w kwestionariuszu. Następnie 18 osób wzięło udział w testowaniu kwestionariusza, dwukrotnie wypełniając formularz, w odstępie co najmniej 7 dni. Ocenie poddano procent powtarzalnych odpowiedzi w stosunku do wszystkich odpowiedzi. Za próg akceptacji powtarzalności przyjęto 70%. Oprócz odsetków zgodności obliczono dodatkowo korelację rangową Spearmanna ( $p=0,05$ ).

Analiza wyników: Powtarzalność (P) odpowiedzi w całym kwestionariuszu mieściła się w przedziale 72–100%, a wartości współczynnika korelacji rang Spearmana (Ks) w przedziale 0,406–1,000. Dla poszczególnych kategorii pytań wartości te wyniosły: (1) perspektywy poszerzania wiedzy na temat dopingów: P=100%, WK=1,000; (2) stosunek do zjawiska dopingów w sporcie: P=77–100%, WK=0,406–1,000; (3) własne doświadczenia zawodowe związane z dopingiem: P=83–94%, WK=0,789–0,920; (4) wiedza respondenta na temat środków dopingujących: P=77–100%, WK=0,438–1,000; (5) źródła wiedzy na temat dopingów: P=72–78%, WK=0,524–0,589.

Wnioski: W wyniku wykonanych testów rzetelności potwierdzono pełną przydatność kwestionariusza do przeprowadzenia badania.

MATEUSZ RUBINKIEWICZ\*, MARCIN MIGACZEWSKI\*,  
JERZY HANKUS\*\*, ANDRZEJ BUDZYŃSKI\*

## **OCENA ILOŚCI LIMFOCYTÓW T REGULATOROWYCH W BIOPTATACH TKANEK PRZELYKU Z METAPLAZJĄ BARRETTA ORAZ ZMIANAMI ZAPALNYMI**

AFILIACJA: \* II Katedra Chirurgii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Katedra Patomorfologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Wiadomo, że w tkance raka przełyku występuje większa ilość limfocytów T regulatorowych niż w zdrowych tkankach przełyku. Limfocyty T regulatorowe odpowiadają za wytworzenie lokalnej immunosupresji w mikrośrodoisku tworzącego się guza. Do tej pory nie zbadano, czy do akumulacji limfocytów T regulatorowych dochodzi już na etapie stanu przednowotworowego.

Cel pracy: Ocena ilości limfocytów T regulatorowych w biopsjach tkanek przełyku objętych metaplazją Barretta oraz zmianami zapalnymi.

Materiał i metody: Badaniem objęto 29 chorych, w tym 15 z rozpozną metaplazją Barretta oraz 14 ze zmianami zapalnymi. Chorych z metaplazją Barretta podzielono dodatkowo na dwie grupy: chorzy z dysplazją (9 pacjentów) oraz bez dysplazji (6 pacjentów). U wszystkich chorych wykonano oznaczenia limfocytów T regulatorowych za pomocą technik immunohistochemii.

Wyniki: Limfocyty Foxp3+ uwidoczniiono we wszystkich preparatach. Średnia ilość limfocytów Foxp3+ u chorych z zapaleniem przełyku wynosiła 7,37/10 dużych pól widzenia (HPF) (zakres 1–9). W grupie chorych z rozpoznaniem przełykiem Barretta bez dysplazji średnia ilość limfocytów Foxp3+ wynosiła 26,8/10 HPF (zakres 16–40). Natomiast w grupie chorych z dysplazją średnia ilość limfocytów Foxp3+ wyniosła 18,5/10 HPF (zakres 5–29). Analiza statystyczna wykazała istotne różnice pomiędzy powyższymi grupami ( $p=0,000$ ). Dalsza analiza potwierdziła, że w grupie chorych z przełykiem Barretta bez dysplazji, jak i z dysplazją ilość limfocytów Foxp3+ jest istotnie statycznie wyższa w porównaniu z grupą pacjentów z zapaleniem przełyku (odpowiednio  $p=0,0006$  oraz  $p=0,0003$ ). Nie wykazano różnicy pomiędzy ilością limfocytów Foxp3+ w grupach z przełykiem Barretta z dysplazją i bez dysplazji ( $p=0,12$ ).

Wnioski: Wzrost liczby limfocytów T regulatorowych następuje już na etapie stanu przednowotworowego.

SABINA RYBKA\*, JOLANTA OBNISKA\*, ANNA RAPACZ\*\*

## SYNTEZA NOWYCH POCHODNYCH 1,3-PODSTAWIONEGO PIROLIDYNO-2,5-DIONU O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWDRGAWKOWEJ

AFILIACJA: \* Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

W Katedrze Chemii Farmaceutycznej UJ CM od lat prowadzone są badania w grupie pochodnych piperolidyno-2,5-dionu zawierającego różne ugrupowania przy atomie azotu imidowego i w położeniu-3 tego układu. Wśród tego typu związków znaczną aktywnością przeciwdrgawkową charakteryzowały się N-zasady Mannicha, zawierające w położeniu-3 układu imidowego ugrupowanie aromatyczne bądź alkilowe, a przy imidowym atomie azotu 4-arylopiperazynę [1, 2]. Mając to na uwadze, postanowiono kontynuować badania w tej grupie pochodnych, prowadząc kolejne modyfikacje strukturalne. Postanowiono sprawdzić, jaki wpływ na aktywność przeciwdrgawkową będzie miało zastąpienie pierścienia fenyloвого w położeniu-4 piperazyny podstawnikiem benzylovym, pirymidylowym, hydroksyetylovym, metylowym lub cykloheksylowym, a także zastąpienie układu piperazyny pochodnymi piperydyny lub morfoliny.

Synteza nowych pochodnych była prowadzona kilkuetapowo. W pierwszym etapie zsyntetyzowano odpowiednie kwasy bursztynowe. W kolejnym etapie w wyniku reakcji cyklokondensacji otrzymano imidy tych kwasów. Finalne produkty zsyntetyzowano w wyniku reakcji aminometylowania odpowiednich imidów przy udziale formaldehydu, stosując jako komponentę zasadową 4-podstawioną piperazynę, piperydynam lub morfolinę. Struktury otrzymanych połączeń potwierdzono analizą elementarną oraz spektralną (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, LC/MS).

Wstępne badania farmakologiczne otrzymanych pochodnych zostały wykonane w Katedrze Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego UJ CM. Aktywność przeciwdrgawkowa zsyntetyzowanych pochodnych została oceniona w trzech podstawowych testach wykorzystywanych w poszukiwaniu nowych leków przeciwdrgawkowych (test MES, 6-Hz i scPTZ). Wyznaczone wartości ED<sub>50</sub> dla tego typu związków są korzystniejsze lub porównywalne do ED<sub>50</sub> znanych leków przeciwpadaczkowych. / Badanie finansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki: DEC-2013/11/ N/NZ7/00426.

Literatura:

- [1] Obniska J. et al., "Arch. Pharm. Chem. Life Sci." 346 (2013), 71–82.
- [2] Rybka S. et al. "Arch. Pharm. Chem. Life Sci." 347 (2014), 1–9.

JAKUB SCHABIKOWSKI, TADEUSZ KARZ, DOMINIKA SCHABIKOWSKA,  
MICHAŁ ZAŁUSKI, AGNIESZKA OLEJARZ, AGATA DOROZ-PŁONKA,  
KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ

## **BENZYLOWE POCHODNE 1-ETYLOTEOBROMINY JAKO INHIBITORY MONOAMINOOKSYDAZY B**

AFILIACJA: Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Choroba Parkinsona jest drugą najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną na świecie. Zaburzenie to jest związane z postępującym zwyrodnieniem neuronów dopaminergicznych. Powoduje to zakłócenia w wykonywaniu dowolnych oraz mimowolnych sekwencji ruchowych. Jedną z metod leczenia jest użycie inhibitorów monoaminooksydazy B (MAO-B) – enzymu deaminującego dopaminę.

Na podstawie wcześniejszych wyników badań zaprojektowano serię pochodnych 1-etylteobrominy posiadających różne podstawniki aryloaminowe w pozycji C-8 układu ksantyny. Celem badań było określenie wpływu poszczególnych podstawników na zdolność inhibicyjną wobec MAO-B. Zaplanowane pochodne otrzymano przez bromowanie oksydatywne komercyjnie dostępnej teobrominy, wprowadzenie podstawnika etylowego w pozycję N-1 układu ksantyny, a następnie wprowadzenie odpowiedniego podstawnika benzyłowego w pozycji C-8 w wyniku reakcji z odpowiednią aryloaminą.

Aktywność hamująca wobec MAO-B dla zsyntetyzowanych pochodnych została określona przy użyciu komercyjnie dostępnego ludzkiego rekombinowanego enzymu MAO-B z ekspresją na komórkach owadzych zakażonych bakulowirusem oraz zestawu testowego Amplex Red (Life Technologies). Właściwości lekoopodobne (logP, logS, toksyczność, *drug score*) otrzymanych związków przewidziano przy użyciu program OSIRIS.

Otrzymane związki wykazały aktywność inhibicyjną wobec monoaminooksydazy B. Wstępna analiza zależności struktura-aktywność wykazała, że struktury posiadające w pozycji C-8 monohalogenowe ugrupowania benzyłowe wykazują wyższą zdolność hamującą w porównaniu do struktur posiadających dwa atomy chlorowca. Przeprowadzone badania pozwoliły potwierdzić, że podstawniki w pozycji C-8 układu ksantyny mogą wpływać na aktywność inhibicyjną badanych związków.

Badanie przeprowadzone w ramach projektu NCN-DEC-2012/04/M/N24/00219.

MONIKA SIUDA, MAGDALENA TWORZYDŁO, PIOTR BONAREK,  
AGNIESZKA POLIT, KRZYSZTOF LEWIŃSKI, JOANNA LOCH

## WPLYW MUTACJI NA ZDOLNOŚĆ WIĄZANIA LIGANDÓW PRZEZ NOWE WARIANTY B-LAKTOGLOBULINY POSIADAJĄCE MODYFIKACJE W REJONIE WEJŚCIA DO $\beta$ -BARYŁKI

AFILIACJA: Zespół Biokrytalografii, Zakład Krytalochemii i Krytalofizyki, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

$\beta$ -laktoglobulina to białko należące do rodziny lipokalin. Podobnie jak inne białka z tej rodziny, może zostać zmodyfikowana poprzez wprowadzenie odpowiednich mutacji, podnoszących specyficzną i selektywność wiązania ligandów, w tym wybranych leków. Otrzymane w ten sposób nowe warianty laktoglobuliny mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w medycynie i toksykologii.

Celem pracy było otrzymanie i zbadanie struktury 5 różnych wariantów BLGB: L39K, L39Y, E62R, E62K – posiadających modyfikacje w rejonie wejścia do miejsca wiążącego, oraz wariantu L39Y-M107L, zawierającego dodatkowo modyfikację we wnętrzu  $\beta$ -baryłki (pozycja 107). Ekspresję białek prowadzono w komórkach *OrigamiB(DE3)*. Komórki bakteryjne rozbijano przez sonikację. Białka znajdujące się w lizacie komórkowym frakcjonowano na kolumnie jonowymiennej *Fractogel EMD TMAE(S)*, a w kolejnym etapie oczyszczano przez sączenie molekularne na złożu *SephadexG-75*. Czystość otrzymanych białek sprawdzano za pomocą SDS-PAGE. Białka oraz ich kompleksy z modelowymi ligandami (kwas mirystynowy, tetrakaina) krystalizowano techniką wiszącej kropli. Niskotemperaturowe pomiary dyfraktometryczne wykonywano na dyfraktometrze *SuperNova* (120K, CuK $\alpha$ ). Struktury rozwiązywano metodą podstawienia molekularnego.

Mutacje wprowadzone w pozycjach 39 oraz 62 nie wpłynęły na konformację łańcucha głównego. Substytucje polarnych aminokwasów w pozycjach 39 i 62 nie wpłynęły na sposób wiązania do białka alifatycznych ligandów oraz nie zmieniły znacząco specyficznych oddziaływań białka z kwasem mirystynowym. Struktura kompleksu wariantu L39K z tetrakainą ujawniła, że wprowadzenie lizyny spowodowało zmianę położenia liganda w miejscu wiążącym. Podstawienie tyrozyny spowodowało zwięźenie okolic wejścia do miejsca wiążącego, co skutkowało zatrzymywaniem alifatycznych endogennych ligandów w  $\beta$ -baryłce. Polarne reszty podstawione w pozycję 39 oraz 62 powodowały obniżenie stabilności białka, natomiast mutacja L39Y (wraz z mutacją M107L) stabilizowała strukturę.



AGNIESZKA SKRZEK, KATARZYNA STOLARZ-SKRZYPEK, DANUTA CZARNECKA

## **SUPLEMENTACJA PREPARATÓW MAGNEZU U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM**

**AFILIACJA:** I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Wytyczne ESH/ESC oraz PTNT nie zalecają suplementacji magnezu jako metody uzupełniającej leczenie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT). Jednak dla osób z rozpoznaniem NT Instytut Żywności i Żywienia rekomenduje zwiększenie podaży magnezu w codziennej diecie.

**Cel:** Ocena częstości stosowania preparatów magnezu wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z uwzględnieniem charakterystyki demograficznej i klinicznej badanej grupy.

**Metodyka:** W oparciu o autorską ankietę przeanalizowano dane demograficzne, informacje dotyczące leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz wyniki gabinetowych pomiarów ciśnienia tętniczego (BP) i częstości akcji serca (HR) u pacjentów Poradni Nadciśnienia Tętniczego w okresie od X 2015 do I 2016 roku.

**Wyniki:** Do analizy włączono 309 pacjentów z NT (średni czas od rozpoznania nadciśnienia tętniczego  $12,8 \pm 9,9$  lat) w wieku 19 do 84 lat (średni wiek  $54,9 \pm 15,2$  lat), kobiety stanowiły 56,6% badanej grupy. Odsetek pacjentów stosujących preparaty magnezu wyniósł 47,9%. Kobiety częściej niż mężczyźni sięgały po preparaty magnezu (68,2% vs. 31,8%;  $p=0,0001$ ). Najczęściej stosowano połączenia organiczne magnezu (85,1%). W grupie pacjentów stosujących preparaty magnezu, w porównaniu do grupy pacjentów niestosujących tych preparatów, nie wykazano różnicy w wartościach średniego skurczowego (SBP) (142 vs. 140 mmHg;  $p=0,93$ ) i rozkurczowego (DBP) (80 vs. 82 mmHg;  $p=0,42$ ), HR (71,5 vs. 70,0/min;  $p=0,21$ ) oraz częstości osiągnięcia docelowych wartości BP (20,7% vs. 18,8%;  $p=0,92$ ).

**Wnioski:** Blisko połowa pacjentów z NT sięga regularnie po preparaty zawierające magnez. Kobiety częściej niż mężczyźni stosują suplementy magnezu. Nie wykazano związku między stosowaniem małych dawek preparatu magnezu przez pacjentów z NT a zmianą wartości SBP, DBP, HR ani osiągnięciem docelowych wartości BP.

IRENA SMAGA-MAŚLANKA\*, DAWID GAWLIŃSKI\*\*,  
MAGDALENA ZANIEWSKA\*\*, JUSTYNA BRODOWICZ\*,  
AGATA FARON-GÓRECKA\*\*\*, MAŁGORZATA FILIP\*\*

## **EFEKT JEDNORAZOWYCH I CHRONICZNYCH PODAŃ TIANEPTYNY NA POZIOMY RECEPTORÓW KANABINO- IDOWYCH W STRUKTURACH MÓZGOWYCH SZCZURA**

AFILIACJA: \* Katedra Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Pracownia Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków; \*\*\* Pracownia Farmakologii Biochemicznej, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków

Depresja jako jedna z głównych chorób cywilizacyjnych XXI wieku stanowi poważny problem terapeutyczny w nowoczesnej farmakoterapii. Różne mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych sugerują, że nie interakcja leku z molekułą docelową odpowiada za skuteczność terapeutyczną, lecz raczej wtórny skutek tej interakcji. W ostatnich latach został podkreślony potencjalny udział układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji i w działaniu leków przeciwdepresyjnych.

Celem badania było określenie wpływu klinicznie skutecznego leku przeciwdepresyjnego – tianeptyny (TIA, 10 mg/kg) na gęstość receptorów kanabinoidowych (CB) oraz poziom białek receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> w wybranych strukturach mózgowych szczurów. Samcom szczurów Wistar podawano dootrzewnowo TIA ostre i przewlekłe przez 14 dni. Dwadzieścia cztery godziny po ostatnim podaniu leku zwierzęta zdekapitowano i wykonano oznaczenia metodą autoradiografii z użyciem [<sup>3</sup>H]-CP55,940 oraz metodą Western blot.

Po jednorazowych podaniach TIA zaobserwowano wzrost gęstości receptorów CB<sub>1</sub> w warstwie wewnętrznej kory motorycznej, w warstwie V kory czołowej oraz w polach CA1 i CA3 hipokampa (-3,3 mm od bregmy). Chronicznie podawana TIA powodowała wzrost gęstości receptorów CB<sub>1</sub> w warstwie wewnętrznej kory motorycznej, w korze infralimbicznej, w warstwie V kory czołowej, w korze obręczy oraz w polach CA1 (-3,3 i -5,3 mm od bregmy) i CA3 (-3,3 mm od bregmy) hipokampa. Wzrost poziomu białek receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> został również potwierdzony w hipokampie i korze przedczołowej po chronicznych podaniach TIA metodą Western blot.

Badania wskazują na potencjalizację sygnalizacji endokannabinoidowej po chronicznym podaniu TIA poprzez wpływ na wzrost gęstości receptorów CB w strukturach neuroanatomicznie związanych z depresją. / Badania finansowane z grantu badawczego (UMO-2012/05/B/NZ7/02589) Narodowego Centrum Nauki w Krakowie.

MONIKA SMAŚ-SUSKA, LIDIA TOMKIEWICZ-PAJĄK,  
NATALIA DŁUŻNIEWSKA, MARIA OLSZOWSKA, PIOTR PODOLEC

## JAKIE CZYNNIKI WPLYWAJĄ NA JAKOŚĆ ŻYCIA DOROSŁYCH PACJENTÓW PO OPERACJI FONTANA?

AFILIACJA: Klinika Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

**Wprowadzenie:** Odległe obserwacje chorych po operacji Fontana wskazują na to, iż 20-letnie przeżycie wynosi 85%. Z drugiej strony pacjenci z „krążeniem Fontana” narażeni są na rozwój wielu powikłań narządowych. Ma to z kolei wpływ nie tylko na śmiertelność chorych, ale również na ich samoocenę jakości życia.

**Cel pracy:** Ocena jakości życia dorosłych pacjentów po operacji Fontana w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto oceniono wpływ powikłań narządowych: zaburzeń funkcji nerek, wątroby, układu oddechowego, zaburzeń hematologicznych, jak również wydolności fizycznej na jakość życia tej grupy chorych.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 40 pacjentów po operacji Fontana oraz 40-osobową grupę kontrolną. Oznaczono: morfologię krwi, poziom albuminy, aminotransferazy alaninowej, kreatyniny, cystatyny C. Ponadto wykonano badanie echokardiograficzne, body pletyzmografię, test ergospirometryczny (CPET). Do oceny jakości życia użyto kwestionariusza SF-36.

**Wyniki:** Dorośli pacjenci po operacji Fontana, w porównaniu z grupą kontrolną, mają istotnie gorszą samoocenę jakości życia w zakresie wszystkich domen ocenionych w kwestionariuszu. Samoocena funkcjonowania fizycznego (PF) korelowała z parametrami wentylacji uzyskanymi w badaniu bodypletyzmo graficznym. Ponadto zaobserwowano zależność pomiędzy maksymalną częstością akcji serca (HR) uzyskaną w CPET a samooceną PF ( $r_s=0,414$ ). Poziom albuminy korelował z zarówno PF, jak i z RP ( $r_s=0,399$  i  $0,374$ ). Analiza wieloczynnikowa wskazała na HR w CPET ( $\beta=0,59$ ;  $p=0,002$ ) jako niezależny predyktor PF ( $r^2=0,35$ ;  $p=0,02$ ). Ponadto poziom albuminy ( $\beta=0,47$ ;  $p=0,02$ ) był predyktorem RP ( $r^2=0,22$ ;  $p=0,02$ ).

**Wnioski:** Zaburzenia wentylacji, uszkodzenie wątroby oraz niewydolność chro notropowa podczas wysiłku fizycznego wpływają na samoocenę jakości życia dorosłych chorych po operacji Fontana.

MAGDALENA SPAŁKOWSKA, PAWEŁ BRZEWSKI,  
ANDRZEJ JAWOREK, ANNA WOJAS-PELC

## **ANALIZA PRZYPADKÓW PIERWOTNYCH CHŁONIAKÓW SKÓRNYCH PACJENTÓW KLINIKI DERMATOLOGII COLLEGIUM MEDICUM UJ W KRAKOWIE**

AFILIACJA: Katedra i Klinika Dermatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią drugą co do częstości grupę pozawęzłowych chłoniaków nieziarnicznych. Są one klasyfikowane według kryteriów WHO-EORTC. Charakteryzują się obecnością nacieków z limfocytów T-, B-, komórek NK, ograniczających się w chwili postawienia rozpoznania do skóry.

Cel: Celem badania była ocena manifestacji klinicznych pierwotnych chłoniaków skórnych pacjentów Kliniki Dermatologii UJ CM.

Metodyka: Dokonałiśmy analizy historii chorób 63 pacjentów (26 kobiet i 37 mężczyzn w wieku 19–86 lat), przyjętych do Kliniki Dermatologii celem diagnostyki i leczenia pierwotnego chłoniaka skóry. Ze względu na brak pełnych danych klinicznych wykluczyliśmy 2 pacjentów z badania.

Wyniki: Po analizie danych klinicznych i wyników badań histopatologicznych postawiono rozpoznanie: ziarniniaka grzybiastego u 42 chorych, pierwotnej skórnej choroby limfoproliferacyjnej z komórek T CD30+ u 7, zespołu Sezary'ego u 3, przyłuszczyca u 3, pierwotnego chłoniaka B-komórkowego u 1, ostrej białaczki szpikowej u 1, chłoniaka Hodgkina u 1, alergicznego kontaktowego zapalenia skóry u 2, rumienia wyniosłego i długotrwałego u 1. Zmiany skórne były najczęściej zlokalizowane na skórze kończyny dolnej (52,46%), manifestując się w 26,23% jako zmiana rumieniowo-naciekowa. Świąd skóry był obecny u 45,9% pacjentów, 39,3% miało objawy pozaskórne (najczęściej limfadenopatię). U 37,7% pacjentów zaobserwowano eozynofilię, u 37,7% monocytozę. Przed zgłoszeniem się chorych do Kliniki najczęstszymi rozpoznaniami stawianymi przez lekarzy kierujących były: osutka polekowa, atopowe i kontaktowe zapalenie skóry, borelioza, trądzik różowaty.

Wnioski: Ze względu na indolentny, nawrotowy charakter, niespecyficzne objawy kliniczne oraz często niejednoznaczny obraz histologiczny rozpoznanie pierwotnego chłoniaka skóry wymaga ścisłej współpracy dermatologa, hematologa oraz patomorfologa.

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

## **NESTED-PCR REAL TIME JAKO ALTERNATYWNE NARZĘDZIE W DETEKCJI *BORRELIA BURGdorFERI***

AFILIACJA: \* 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; \*\*\* Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Metodę nested PCR real time charakteryzuje wyższa czułość i specyficzność w detekcji *Borrelia burgdorferi* w stosunku do metod serologicznych, co może być wykorzystane w diagnostyce krętków, w okresie tzw. okienka diagnostycznego.

Cel pracy: Optymalizacja warunków reakcji RCR real time oraz zwiększenie czułości badania poprzez zastosowanie jej odpowiednika – nested PCR. Kolejnym celem była ocena i porównanie wyników uzyskanych z zastosowaniem następujących metod badawczych: ELISA (potwierdzona testem Western-blot), PCR real time i nested-PCR real time.

Metody: Materiałem poddanym analizom były próbki krwi pochodzące od 94 pacjentów z podejrzeniem boreliozy. Z każdej próbki 1,5 ml krwi użyto do izolacji bakteryjnego DNA i amplifikacji metodą PCR real time oraz jej odpowiednikiem w wersji nested. Pozostałą ilość wykorzystano do badań serologicznych. Optymalizację warunków reakcji PCR przeprowadzono doświadczalnie, stosując gradient temperatury oraz gradient stężenia jonów magnezu.

Wyniki: Metodę nested-PCR real time cechuje wyższa czułość amplifikacji, co umożliwiło detekcję *B. burgdorferi* u 45 pacjentów, a w przypadku metody PCR, bez poprzedzającej reakcji wstępnej, wynik pozytywny odnotowano jedynie u 2 pacjentów. Dzięki zastosowaniu metod serologicznych wykazano 41 pozytywnych wyników, z czego w odniesieniu do nested PCR 18 było zgodnych, a 27 niezgodnych z metodą nested-PCR real time.

Wnioski: 1) Odpowiednia standaryzacja oraz zastosowanie metody nested-PCR real time umożliwiły zwiększenie czułości w wykrywaniu *B.burgdorferi* we krwi pacjentów w stosunku do pojedynczej reakcji PCR bez poprzedzającej amplifikacji. 2) Opracowana metoda nested-PCR real time może mieć zastosowanie w diagnostyce *Borrelia burgdorferi* we wczesnej fazie zakażenia jako metoda uzupełniająca serologię.

MACIEJ STANEK, MICHAŁ PĘDZIWIATR, PIOTR MAJOR, DOROTA RADKOWIAK

## WCZESNE WYNIKI RESEKCJI WĄTROBY TECHNIKĄ LAPAROSKOPOWĄ

**AFILIACJA:** Klinika Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej oraz Nowotworów Tkanek Miękkich, II Katedra Chirurgii Ogólnej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Techniki małoinwazyjne obecnie odgrywają coraz większą rolę w dyscyplinach zabiegowych. Pomimo że laparoskopowe resekcje wątroby zyskują coraz więcej zwolenników, wciąż nie są zabiegami powszechnymi.

**Cel:** Analiza wczesnych wyników resekcji wątroby techniką laparoskopową.

**Materiał i metodyka:** Przeprowadzono retrospektywną analizę chorych, u których wykonano resekcję wątroby sposobem laparoskopowym. Do analizowanej grupy włączono 27 chorych. Średni wiek chorych wyniósł 61,3 lat (37–83 lat). U 17 chorych powodem kwalifikacji do zabiegu były przerzuty do wątroby raka jelita grubego, u 1 chorego przerzut raka sutka, u 6 chorych pierwotny nowotwór wątroby, u 3 chorych rak pęcherzyka żółciowego naciekający na miąższ wątroby. Wczesne wyniki leczenia, takie jak: czas zabiegu, utrata krwi, liczba konwersji do zabiegu otwartego, liczba i charakter powikłań pooperacyjnych, przebieg i długość pobytu w szpitalu po zabiegu, zostały poddane analizie.

**Wyniki:** U 12 chorych wykonano hemihepatektomie, u pozostałych 15 chorych mniejsze zabiegi resekcyjne wątroby. Średni czas zabiegu operacyjnego wyniósł 262 min (65–600). Średnia wielkość usuniętych guzów wyniosła 28 mm (7–55 mm). W trzech przypadkach wystąpiła konieczność konwersji do laparotomii spowodowana nadmiernym krwawieniem z miąższu wątroby. Powikłania pooperacyjne stwierdzono u 4 chorych (14,8%). Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 6 dni (2–130 dni). Jeden chory (3,7%) został rehospitalizowany z powodu ropnia podwątrobowego i wymagał ponownego zabiegu operacyjnego. U wszystkich chorych w badanej grupie ocena histopatologiczna potwierdziła radykalność zabiegu (R0).

**Wnioski:** Laparoskopowe resekcje wątroby wydają się interesującą alternatywą dla leczenia zmian ogniskowych w wątrobie. Są zabiegami bezpiecznymi, pozwalającymi skutecznie leczyć nowotwory wątroby.

JOANNA SURAJ\*/\*\*, ANNA KURPIŃSKA\*\*, KAMIL KUŚ\*\*, MARIA WALCZAK\*/\*\*

## **ZASTOSOWANIE METODY PROTEOMICZNEJ DO OCENY FENOTYPU NARZĄDOWEGO U MYSZY Z INDUKOWANĄ OTYŁOŚCIĄ PO LECZENIU ZWIĄZKIEM O DZIAŁANIU HEPATOSELEKTYWNYM – V-PYRRO/NO**

AFILIACJA: \* Katedra i Zakład Toksykologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET), Uniwersytet Jagielloński

Otyłość jest problemem cywilizacyjnym, który dotyka coraz większej ilości osób. Istotnym następstwem otyłości jest uszkodzenie śródbłonka wyścielającego różne narządy, między innymi wątrobę, płuca czy nerki.

Celem przeprowadzonych badań było określenie zmian profilu wybranych biomarkerów śródbłonka w narządach (wątroba, płuca, nerki) w mysim modelu niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD) po zastosowaniu diety wysokotłuszczowej oraz ocena wpływu zastosowanej farmakoterapii na profil biomarkerów. Do identyfikacji oraz ilościowego oznaczania wybranych biomarkerów w homogenatach mysich narządów zastosowano nowoczesny wielobiałkowy panel uwzględniający precyzyjnie wyselekcjonowane sekwencje peptydowe białek, takich jak: czynnik von Willebranda (vWF), adiponektyna (ADN), syndekan-1 (SDC-1) i rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych: cząsteczek adhezji międzykomórkowej (sICAM-1) i cząsteczek adhezji komórkowej naczyń (sVCAM-1). Dodatkowo oceniono działanie hepatoselektywnego związku o akronimie V-PYRRO/NO (5 mg/kg i.v.), który poprzez uwalnianie NO wpływa na funkcję śródbłonka naczyniowego i narządowego.

W badaniu wytypowane sekwencje peptydowe oznaczano za pomocą techniki microLC/MS-MRM. Do analiz zastosowano połączenie wysokosprawnej chromatografii cieczowej (microLC, Nexera Shimadzu) sprzężonej z wysokoczułym spektrometrem mas (QTRAP 5500, ABSciex) wyposażonym w źródło jonów typu electrospray (ESI).

V-PYRRO/NO ze względu na udowodnione hepatoselektywne działanie w wątrobie tylko w tym narządzie wykazywał tendencję do działania naczynioprotekcyjnego. W pozostałych tkankach, takich jak płuca i nerki, nie zaobserwowano oczekiwanych zmian w stężeniu wyselekcjonowanych biomarkerów, co może potwierdzać brak działania podanego związku i w konsekwencji brak spodziewanej poprawy funkcji śródbłonka narządowego.

Podsumowując, zaobserwowano nieznaczne różnice narządowe w stężeniu oznaczanych białek zarówno w obrębie tkanek pobieranych od zdrowych, jak i chorych zwierząt, jak również w obrębie narządów, które pobierano od zwierząt zdrowych oraz osobników otyłych, którym podawano V-PYRRO/NO.

Badania współfinansowano z programu STRATEGMED w ramach projektu pt. „Farmakoterapia śródbłonna naczyniowego i aktywacji płytek krwi zależna od prostacykliny, tlenku azotu i tlenku węgla – nowa strategia w zapobieganiu przerzutowości nowotworowej”.



KATARZYNA SZCZEPAŃSKA, KAMIL KUDER, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ

## **SYNTEZA I MODELOWANIE MOLEKULARNE NOWYCH POCHODNYCH PIPERAZYNOWYCH JAKO LIGANDÓW RECEPTORÓW H<sub>3</sub> HISTAMINOWYCH**

AFILIACJA: Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Receptory H<sub>3</sub> histaminowe należą do grupy receptorów metabotropowych sprzężonych z białkiem G. Istnieją liczne doniesienia, że ligandy receptorów H<sub>3</sub> mogą być użyteczne w schorzeniach OUN, takich jak narkolepsja, demencja, padaczka i otyłość. Mogą mieć także zastosowanie w terapii bezsenności, migreny i niepokoju.

Celem badań jest otrzymanie połączeń o spodziewanej aktywności w stosunku do receptorów H<sub>3</sub> histaminowych, określenie zachowania wybranych ligandów w kieszeni wiążącej modelu homologicznego receptora H<sub>3</sub> histaminowego z wykorzystaniem pakietu Schrödinger Suite, a następnie przekazywanie 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 przez *N*-alkilację odpowiednio podstawionych pochodnych piperazyny. Modelowanie i dokowanie wybranych struktur przeprowadzane zostaje przy udziale specjalistycznego oprogramowania Schrödinger Suite. Uzyskane wyniki interpretowane są w oparciu o wartości tzw. funkcji skorującej, która odzwierciedla siłę oddziaływań niekowalencyjnych pomiędzy ligandem a proteiną.

Zastosowana ścieżka syntetyczna pozwala na otrzymywanie zaplanowanych połączeń z wysoką wydajnością. Uzyskane wyniki dokowania dla badanej serii związków podane funkcją Docking Score są wysokie, co może wskazywać na obiecujące powinowactwo otrzymanych ligandów do receptorów H<sub>3</sub> histaminowych. W tym celu związki zostały przekazane do wstępnych badań farmakologicznych *in vitro*.

MAŁGORZATA SZURGOT, WALENTYNA BALWIERZ

## **ANALIZA CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH U DZIECI ZE ZWOJAKIEM ZARODKOWYM WSPÓŁCZULNYM**

**AFILIACJA:** Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Instytut Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wstęp:** Zwojak zarodkowy współczulny (NB) należy do najczęstszych nowotworów (7–10%) wieku dziecięcego. Różnorodność obrazu i przebiegu klinicznego zależy od wielu czynników. Pomimo postępów w terapii wyleczalność dzieci w grupie wysokiego ryzyka jest niezadowalająca. W celu poprawy wyników leczenia NB konieczne jest lepsze poznanie biologii choroby i poprawa stratyfikacji pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych.

**Cel:** Ocena znanych i poszukiwanie nowych czynników prognostycznych u dzieci z NB.

**Materiał i metody:** Analiza retrospektywna dotyczy 177 dzieci z NB leczonych w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie w latach 1991–2014. Dane kliniczne są opracowywane na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej. W analizach uwzględniono: dane demograficzne, lokalizację guza, stopień zaawansowania, rodzaj przerzutów, typ budowy histologicznej, markery biochemiczne i genetyczne oraz badania obrazowe. Na podstawie przeprowadzonych analiz zostaną zdefiniowane nowe niekorzystne czynniki rokownicze w NB.

**Wyniki:** Wśród 177 badanych dzieci (średni wiek 3,1 lat) więcej było chłopców (57,6%) i dzieci powyżej 1. roku życia (67,8%). Stopnie zaawansowania 1., 2., 3., 4. i 4s stwierdzono odpowiednio u: 13 (7,4%), 20 (11,3%), 51 (28,8%), 79 (44,6%) i 14 (7,9%) dzieci. Guz pierwotny najczęściej (79,1%) występował w jamie brzusznej. Wśród 152 ocenionych guzów amplifikację genu MYCN stwierdzono w 24 (15,8%), najczęściej (79,2%) w 4. stopniu. Spośród 132 ocenionych guzów 51 miało korzystną, a 81 niekorzystną budowę histopatologiczną. W badanej grupie zmarło 57 dzieci (32,2%), wznowa choroby wystąpiła u 41 (23,2%).

**Podsumowanie:** Zbadana dotychczas grupa pacjentów była zróżnicowana pod względem czynników klinicznych, biologicznych i histologicznych. Wstępne analizy wskazują, że częstość niekorzystnych czynników rokowniczych w badanej populacji jest porównywalna z danymi z piśmiennictwa.

NATALIA SZYDŁOWSKA\*, MONIKA LENERT\*, MAGDALENA WYTRWAŁ\*,  
JAN BEDNAR\*\*/\*\*\*, MARIUSZ KĘPCZYŃSKI\*, MARIA NOWAKOWSKA\*

## **ODDZIAŁYWANIA NOWYCH POCHODNYCH POLI (CHLOROWODORKU ALLILOAMINY) (PAH) Z BŁONĄ LIPIDOWĄ**

AFILIACJA: \* Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; \*\* CNRS / UJF, Laboratoire Interdisciplinaire de Physique; \*\*\* Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav buněčné biologie a patologie

Celem naszych badań była synteza nowych hydrofobowo modyfikowanych pochodnych poli (chlorowodorku alliloaminy) (PAH) oraz ocena ich oddziaływania z błonami lipidowymi. Pochodne otrzymano w syntezie dwuetapowej. Na początku grupy hydrofobowe przyłączono do głównego łańcucha polimeru, a następnie produkt zmetylowano, otrzymując mocne polikationy. Liposomy są kulistymi pęcherzykami utworzonymi z lipidów i wykorzystywanymi jako naturalne modele błon biologicznych. Liposomy otrzymywano z 1-palmitoilo-2-oleilofosfatydylocholino (POPC). Takie zwitterjonowe liposomy powlekano polikationami i mierzone ich interakcje z błoną różnymi metodami eksperymentalnymi. Pomiar dynamicznego rozpraszania światła (DLS) zastosowano do pomiaru wielkości pęcherzyków lipidowych i sprawdzenia, czy następuje agregacja pęcherzyków. Wartość potencjału zeta liposomów oznaczano w celu potwierdzenia adsorpcji polimeru na powierzchni membrany. Zmiany przepuszczalności błony POPC indukowanego obecnością polimeru monitorowano za pomocą pomiarów fluorescencji.

Liposomy stabilizowane polikationami wykazują mniejszy wyciek substancji bioaktywnej ze środka pęcherzyka, dlatego są lepszymi potencjalnymi nośnikami. Syntezowane pochodne opłaszczają liposomy, a nawet wbudowują się w błonę lipidową swoimi łańcuchami hydrofobowymi.

SONIA TROJAN, KINGA KOCEMBA, BARBARA OSTROWSKA, PIOTR LAIDLER

## **ROLA BIAŁKA HIF-1 ALFA W PROCESIE SELEKCJI KOMÓREK SZPICZAKA MNOGIEGO W CYKLICZNEJ HIPOKSJI**

AFILIACJA: Katedra Biochemii Lekarskiej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Szpiczak mnogi to jeden z najczęstszych nowotworów hematologicznych, charakteryzujący się klonalną ekspansją nowotworowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Równoległe do progresji choroby u pacjentów chorych na szpiczaka obserwuje się supresję hematopoezy, uszkodzenie nerek oraz nasiloną osteolizę. Ostatnie badania wskazują na istotną rolę hipoksji jako czynnika selekcyjnego w rozwoju szpiczaka. Pomimo iż kilka grup badawczych wykazało akumulację jądrowego czynnika transkrypcyjnego HIF-1 w szpiczaku, nie ma jak dotąd prac pokazujących rolę białka HIF-1 alfa w procesie selekcji w środowisku niskotlenowym. Dlatego też celem naszych badań było stworzenie takiego modelu eksperymentalnego hipoksji ciągłej oraz hipoksji cyklicznej, który pozwoliłby sprawdzić znaczenia białka HIF-1 alfa w procesie selekcji komórek szpiczaka. Przy wykorzystaniu powyższego modelu analizowano wpływ inhibitora HIF-1 alfa 17-AAG (17-N-alliloamino-17-demetoksygeldanamycyna) na komórki szpiczaka mnogiego hodowane w warunkach hipoksji ciągłej oraz hipoksji cyklicznej. Fizjologiczna odpowiedź komórek szpiczaka mnogiego na warunki niskotlenowe potwierdzona została stabilizacją białka HIF-1 alfa oraz indukcją ekspresji genów targetowych (PFKFB3, AK3L, BNIP3). Analiza przeżywalności komórek z zastosowaniem testu MTT wykazała, że inhibitor HIF-1 alfa (17-AAG) w określonym zakresie stężeń wykazuje toksyczność specyficzną wobec komórek hipoksycznych zarówno w eksperymentalnym modelu hipoksji ciągłej, jak i cyklicznej. W kolejnym etapie badań komórki wyselekcjonowane w hipoksji cyklicznej w obecności i bez inhibitora HIF-1 alfa poddano analizie funkcjonalnej, badając ekspresję wybranych genów, proliferację oraz odpowiedź na stosowane w szpiczaku chemioterapeutyki. Nasze wyniki wskazują, iż stworzony przez nas model hipoksji cyklicznej pozwala na monitorowanie procesu selekcji komórek szpiczaka w środowisku niskotlenowym oraz daje możliwość odpowiedzi na pytanie, jaką rolę w procesie selekcji pełni białko HIF-1 alfa.

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr 2013/09/N/NZ1/01 873 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

ZOFIA TYLUTKI, SEBASTIAN POLAK

## ZASTOSOWANIE KOMPARTMENTOWEGO MODELU SERCA DO PRZEWIDYWANIA STĘŻENIA AMIODARONU

AFILIACJA: Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Celem pracy było zbudowanie prostego, funkcjonalnego, kompartmentowego modelu serca, umożliwiającego przewidywanie stężenia amiodaronu w tkance sercowej. Przewidywany potencjalny efekt proarytmiczny leków powinien być w sposób ilościowy powiązany ze stężeniem badanej substancji. Wydaje się, że stężenie leku w sercu jest odpowiedniejszym surogatem stężenia efektywnego niż najczęściej oznaczane stężenie osocze.

Proponowany model składał się z trzech kompartmentów: kompartmentu centralnego, tkanki sercowej oraz płynu osierdziowego o fizjologicznych objętościach, odpowiednio: 5, 0,3 [1] i 0,03 L [2].

Z założenia procesy dystrybucji i eliminacji były procesami pierwszego rzędu. Model w postaci układu liniowych równań różniczkowych został napisany w R v.3.1.3. Model został dopasowany [3] do średnich wartości stężeń amiodaronu w osoczu i w sercu po podaniu pojedynczej dawki leku obserwowanych u 61 pacjentów przechodzących operację na otwartym sercu [4]. Przewidziane maksymalne stężenie amiodaronu w sercu zostało osiągnięte po około 18 godzinach od podania leku i było około 20 razy wyższe od odpowiadającego mu stężenia w osoczu. Mieści się to w granicach wartości prezentowanych dla amiodaronu w publikacjach [5]. Proponowany model z wolną redystrybucją leku z tkanki sercowej do kompartmentu centralnego i eliminacją zachodzącą z kompartmentu centralnego dobrze opisał dane eksperymentalne. Zoptymalizowane parametry [h-1] wyniosły: ka: 0,038; kht\_in: 0,200; kht\_out: 0,149; kpf\_in: 0,680; kpf\_out: 9,700; ke: 5,000. Wyniki wskazują na możliwość stosowania modelu i konieczność jego dalszej rozbudowy.

Badania finansowane z grantu NCN 2014/13/N/NZ7/00254.

### Literatura:

- [1] de la Grandmaison, Clairand, Durigon, "Forensic. Sci. Int." 2001, 119 (2), 149–154.
- [2] Levis, Delgado, "West. J. Emerg. Med." 2008, 10 (2), 115–119.
- [3] Soetaert, Petzoldt, "J. Stat. Softw." 2010, 33 (3), 1–28.
- [4] Escoubet et al., "Am. J. Cardiol." 1985, 55 (6), 696–702.
- [5] Tylutki, Polak, "Biopharm. Drug. Dispos." 2015, 36 (6), 337–351.

KAROLINA WACHACKA, JOLANTA BUGAJSKA, KATARZYNA MAMICA,  
JOANNA BERSKA, KRYSZYNA SZTEFKO

## WIARYGODNOŚĆ OCENY STĘŻENIA CHOLESTEROLU FRAKCJI LDL U DZIECI Z CUKRZYCĄ TYPU I

AFILIACJA: Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Proces miażdżycowy u dzieci z cukrzycą typu I rozpoczyna się już w dzieciństwie. Wiarygodny pomiar stężenia cholesterolu frakcji LDL umożliwia wczesne wykrycie zmian i wdrożenie leczenia. Celem pracy była ocena dokładności enzymatycznej metody oznaczania LDL-C i szacowania stężenia LDL-C za pomocą wzorów, przyjmując jako wartość odniesienia wyniki uzyskane metodą referencyjną (ultrawiirowanie). W ocenie uwzględniono stężenie glukozy, hemoglobiny A1c, glicerolu i triglicerydów.

Stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL, apoproteiny B, glukozy, hemoglobiny A1c i glicerolu oznaczono w 33 próbkach surowic dzieci z cukrzycą typu I (grupa badana) oraz 32 próbkach surowic dzieci zdrowych (grupa kontrolna).

Stężenie LDL-C oznaczono metodą enzymatyczną (LDL-C<sub>D</sub>) i metodą referencyjną (LDL-C<sub>BQ</sub>) oraz oszacowano przy użyciu wzorów: Friedewalda (LDL-C<sub>F</sub>), Planelli (LDL-C<sub>P</sub>), Wagnera (LDL-C<sub>W</sub>) i Hattori (LDL-C<sub>H</sub>). Dla każdego wyniku obliczono błąd systematyczny pomiędzy LDL-C<sub>D</sub> a LDL-C<sub>BQ</sub> (bias<sub>D</sub>) oraz pomiędzy LDL-C wyliczonym ze wzorów a LDL-C<sub>BQ</sub> (odpowiednio: bias<sub>F</sub>, bias<sub>P</sub>, bias<sub>W</sub> i bias<sub>H</sub>). Wartość  $p < 0,05$  przyjęto za statystycznie znamienne.

Stwierdzono większe rozproszenie wartości bias<sub>D</sub>, bias<sub>F</sub>, bias<sub>P</sub>, bias<sub>W</sub> i bias<sub>H</sub> w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie badanej wykazano ujemną korelację pomiędzy wartościami bias<sub>F</sub>, bias<sub>H</sub> a stężeniem glukozy (odpowiednio:  $r = -0,482$ ;  $p < 0,01$  i  $r = -0,483$ ;  $p < 0,01$ ) i dodatnią korelację pomiędzy wartościami bias<sub>D</sub> a stężeniem triglicerydów ( $r = 0,389$ ;  $p < 0,03$ ). Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy bias<sub>D</sub>, bias<sub>F</sub>, bias<sub>P</sub>, bias<sub>W</sub>, bias<sub>H</sub> a stężeniem hemoglobiny A1c i glicerolu w obu grupach.

U dzieci z cukrzycą typu I w celu wiarygodnego oznaczania stężenia LDL-C zaleca się metodę ultrawiirowania.

MARCIN WALIGÓRA, ANNA TYRKA, JACEK ŁACH,  
PIOTR PODOLEC, GRZEGORZ KOPEĆ

## ZMIENNOŚĆ RYTMU ZATOKOWEGO ORAZ JEGO ROLA ROKOWNICZA U PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

AFILIACJA: Klinika Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

**Wstęp:** Zmienność rytmu zatokowego (HRV) odzwierciedla działanie układu autonomicznego na serce, a jego obniżone wartości są czynnikami gorszego rokowania u pacjentów po zawale serca, z niewydolnością serca oraz z cukrzycą. Rola zaburzeń zmienności rytmu zatokowego w izolowanej niewydolności prawokomorowej u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) nie została dotychczas opisana.

**Materiały i metody:** Do analizy zaplanowano pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (IPAH) oraz z zespołem Eisenmengera (ES) zdiagnozowanych w referencyjnym centrum nadciśnienia płucnego. U pacjentów wykonano 24-godzinne monitorowanie Holtera. Analizę zmienności rytmu zatokowego w domenie czasu (wyrażonego jako SDNN) przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Pathfinder SL Software. Optymalny punkt odcięcia dyskryminujący przeżycie określono za pomocą metody najbardziej istotnej różnicy pomiędzy krzywymi wykresów log-rank.

**Wyniki:** Do badania włączono 59 pacjentów (w wieku  $42,2 \pm 22,9$  lat, 31 kobiet) ze zdiagnozowanym TNP (33 z IPAH oraz 26 z ES) w latach 2009–2014. Pacjenci znajdowali się w klasie czynnościowej II (12; 20,3%), III (36; 61,1%) oraz IV (11; 18,6%) wg WHO (WHO-FC). W czasie obserwacji ( $26,8 \pm 19,5$  miesięcy) 11 (18,6%) pacjentów zmarło (8 z IPAH, 3 z ES, średni czas obserwacji do zgonu:  $19,4 \pm 15,3$  miesięcy). Pacjenci, którzy zmarli, byli wyjściowo starsi ( $59,8$  vs.  $40,5$  lat;  $p < 0,0001$ ), znajdowali się w wyższej WHO-FC ( $p = 0,037$ ) oraz charakteryzowali się niższą wartością SDNN ( $73,9$  vs.  $123,4$  ms;  $p = 0,001$ ). W wieloczynnikowej regresji Coxa SDNN pozostawało niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (OR: 0,95; 95% CI: 0,92–0,99). Optymalny punkt odcięcia dla SDNN zdefiniowano na poziomie 73,5 ms, który różnicował grupy pod względem przeżycia w analizie Kaplana-Meiera ( $p < 0,0001$ ).

**Wnioski:** Wartość SDNN  $\leq 73,5$  ms jest predyktorem gorszego rokowania u pacjentów z TNP.

KATARZYNA WAWRZYCKA-ADAMCZYK\*/\*\*, JOANNA ROBSON\*\*,  
ALBERTO FLORIS\*\*/\*\*\*, JAN SZNAJD\*/\*\*, ANTHEA CRAVEN\*\*,  
RICHARD A. WATTS\*\*\*\*, PETER A. MERKEL\*\*\*\*\*, RAASHID LUQMANI\*\*

## **RÓŻNICE W PROFILU WCZESNEGO USZKODZENIA NARZĄDOWEGO W PIERWOTNYCH ZAPALENIACH NACZYŃ**

**AFILIACJA:** \* Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford; \*\*\* Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Cagliari, Monserrato; \*\*\*\* Rheumatology Department Ipswich Hospital and University of East Anglia, Ipswich; \*\*\*\*\* Division Of Rheumatology, University of Pennsylvania, Philadelphia

**Tło, założenia i cel pracy:** Leczenie immunosupresyjne znacząco wpłynęło na zmniejszenie śmiertelności w pierwotnych zapaleniach naczyń (AAV), czyniąc je przewlekłymi schorzeniami z narastającym stopniem uszkodzeń narządowych. Mając na celu porównanie we wczesnym okresie różnych form AAV, przeanalizowano dane z rejestru ACR/EULAR Diagnosis and Classification Criteria in Vasculitis Study.

**Metodyka:** W badaniu porównano ogólny wynik oraz układ poszczególnych uszkodzeń z użyciem skali Vasculitis Damage Index (VDI) u 453 chorych z wielkomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), 395 z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA), 158 z mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), 106 z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA), 93 z chorobą Takayasu (TAK), 86 z zapaleniem naczyń związanym z IgA (IgAV), 42 z chorobą Behçeta (BD) oraz 39 z guzkowym zapaleniem tętnic (PAN).

**Wyniki:** Ogólny wynik VDI  $241 \pm 143$  dni po rozpoznaniu zakwalifikowano jako niski dla IgAV oraz GCA (mediana VDI 0; zakres 0–7); średni dla PAN, GPA i BD (mediana VDI 1; zakres 0–8) oraz wysoki dla MPA, TAK oraz EGPA (mediana VDI 2; zakres 0–11). Najczęstsze przewlekłe uszkodzenia narządowe dotyczyły: wzroku dla GCA (23%); ucha, nosa i gardła dla GPA (46%); nerek dla MPA (53%); płuc dla EGPA (58%); naczyń obwodowych dla TAK (73%); nerek dla IgAV (17%); skóry i śluzówek dla BD (56%) oraz układu nerwowego dla PAN (36%). W pracy przedstawiono również szczegółowy układ objawów przewlekłego uszkodzenia dla każdej z analizowanych grup.

**Wnioski:** W badaniu udowodniono duży potencjał pierwotnych zapaleń naczyń do skaryfikacji. Udział procentowy poszczególnych uszkodzeń wskazuje na te narządy, które powinny być obiektem czujnego monitorowania w początkowych miesiącach choroby.



KAROLINA WĘDER, MARZENA MACH, PAWEŁ WYDRO

## **WPLYW DESMOSTEROLU NA ODDZIAŁYWANIA MIĘDZYCZĄSTECZKOWE W MODELOWYCH BŁONACH BIOLOGICZNYCH**

AFILIACJA: Zespół Fizykochemii Powierzchni, Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Zaburzenia w szlaku biosyntezy cholesterolu prowadzą do występowania licznych chorób związanych z akumulacją jego prekursorów w błonach komórkowych. Jednym z zaburzeń enzymatycznych syntezy cholesterolu jest desmosteroza, będąca wynikiem mutacji genu kodującego reduktazę  $\Delta^{24}$ -3 $\beta$ -hydroksysterolową (DHCR24). Białko to odpowiedzialne jest za redukcję wiązania podwójnego w łańcuchu bocznym desmosterolu (bezpośredniego prekursora cholesterolu w szlaku metabolicznym Blocha). Podwyższone stężenie desmosterolu w komórkach zrodziło pytanie o wpływ tej substancji na organizację membran biologicznych.

Celem pracy było zbadanie wpływu desmosterolu na monowarstwy lipidowe imitujące naturalne membrany, zbadanie możliwości zastępowania cholesterolu jego prekursorem w błonach biologicznych poprzez stopniowe zastępowanie tego związku desmosterolem, a także dokonanie analizy wpływu struktury grupy hydrofilowej na właściwości filmów dwuskładnikowych. Badaniom poddano układy złożone z desmosterolu i fosfolipidów wchodzących w skład błony ludzkich erytrocytów, takich jak: fosfatydylocholina, sfingomielina, fosfatydyloetanolamina oraz fosfatydyloseryna. Do tworzenia modelowych błon biologicznych zastosowano technikę monowarstw Langmuira. Analizy właściwości filmów dokonano w oparciu o izotermie ciśnienia powierzchniowego w funkcji powierzchni przypadającej na cząsteczkę, parametry obliczone na podstawie zarejestrowanych krzywych oraz obrazy otrzymane techniką mikroskopii kąta Brewstera.

Badania wykazały, iż desmosterol posiada słabsze właściwości kondensujące, porządkujące oraz domenotwórcze w stosunku do cholesterolu, a stopniowe zastępowanie cholesterolu jego prekursorem znacząco wpływa na oddziaływania międzycząsteczkowe składników układu. Zatem nieprawidłowości w przebiegu szlaku metabolicznego na etapie redukcji wiązania podwójnego w łańcuchu bocznym desmosterolu prowadzą do znaczących zmian w organizacji dwuwarstw lipidowych. Jedynie zawartość desmosterolu w granicach 2% nie wpływa na zmianę właściwości układu. Ponadto badania wykazały, iż efekt kondensujący i porządkujący desmosterolu jest uzależniony od struktury grup hydrofilowych cząsteczek fosfolipidów.

MAŁGORZATA WILUSZ\*, DOMINIK CIENIAWSKI\*\*, JOLANTA BUGAJSKA\*,  
JOANNA BERSKA\*, EWA IGNACAK\*\*, ALINA BĘTKOWSKA-PROKOP\*\*,  
MAREK KUŹNIEWSKI\*\*, WŁADYSŁAW SUŁOWICZ\*\*, KRYSZYNA SZTEFKO\*

## **ZWIĄZEK POMIĘDZY PROFILEM KWASÓW TŁUSZCZOWYCH A BMI U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NERKI**

AFILIACJA: \* Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Katedra i Klinika Nefrologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

**Wprowadzenie:** Otyłość, często występująca u pacjentów po przeszczepieniu nerki, zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia, chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy. U pacjentów otyłych wzrastający stosunek kwasów wielonienasyconych n6 do n3 koreluje ze wzrostem stężenia IL6 oraz CRP. Zmiany w profilu kwasów tłuszczowych (FA) frakcji fosfolipidów (PL) mogą wskazywać na wczesne zmiany zapalne u osób z nadwagą. Brak badań dotyczących profilu kwasów tłuszczowych w zależności od BMI u osób po zabiegu transplantacji.

**Cel:** Ocena profilu FA frakcji PL u osób po przeszczepie nerki w zależności od BMI oraz przyjmowanego leku immunosupresyjnego.

**Metodyka:** Badaniem objęto 65 pacjentów po przeszczepie nerki leczonych cyklosporyną (CsA, 24 osoby; BMI 18–25, 11 osób; BMI >25, 13 osób) oraz tacrolimusem (Tac, 41 osób; BMI 18–25, 14 osób; BMI >25, 27 osób). Kwasy tłuszczowe oznaczono metodą chromatografii gazowej. Statystyczną analizę danych przeprowadzono przy użyciu programu Statistica.

**Wyniki:** U osób leczonych cyklosporyną profil kwasów tłuszczowych nie był zależny od BMI. U pacjentów leczonych Tac stwierdzono statystycznie istotnie niższe stężenie kwasów tłuszczowych: C14 (p= 0,04), C16 (p=0,01), C18:2 (p=0,04), C24 (p=0,02), a także sumy: nasyconych kwasów tłuszczowych (p=0,01) oraz wielonienasyconych kwasów n6 (p=0,04) u osób z nadwagą/otyłością w porównaniu do osób leczonych TAC z prawidłową wagą ciała.

**Wnioski:** Zmiany w profilu kwasów tłuszczowych u pacjentów po przeszczepie nerki leczonych Tac mogą wskazywać na istotną rolę leku immunosupresyjnego w obniżeniu syntezy związków prozapalnych, ale tylko u pacjentów z nadwagą/otyłością.

KAROLINA WITEK\*, ANETA KACZOR\*, GNIEWOMIR LATA CZ\*,  
MARCUS BISCHOFF\*\*, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ\*,  
MATHIAS HERRMANN\*\*, CLAUDIUS JACOB\*\*\*, JADWIGA HANDZLIK\*

## **POCHODNE IMIDAZOLONU JAKO ZWIĄZKI DAJĄCE DUŻĄ NADZIEJĘ NA PRZYWRÓCENIE AKTYWNOŚCI PRZECIWBAKTERYJNEJ ANTYBIOTYKÓW β-LAKTAMOWYCH WOBEC METYCYLINOOPORNYCH SZCZEPÓW GRONKOWCA ZŁOCISTEGO**

AFILIACJA: \* Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Instytut Mikrobiologii Medycznej i Higieny, Uniwersytet Saarland; \*\*\* Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Saarland

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) to Gram dodatnia bakteria powodująca szereg zakażeń, w tym głównie choroby skóry i tkanek miękkich, infekcje dróg oddechowych, opon mózgowych, mięśnia sercowego, a nawet sepsę. Oporność metycylinoopornych szczepów tego gatunku (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-MRSA) na β-laktamy oraz inne leki stosowane w terapii chorób infekcyjnych uczyniła leczenie zakażeń powodowanych przez te szczepy niebywale trudnym i kosztownym. Jedną z najbardziej obiecujących strategii terapeutycznych w walce z wielolekoopornymi szczepami bakterii, w tym MRSA, jest odkrycie związków, które w połączeniu z antybiotykami mogłyby zwiększać ich skuteczność terapeutyczną.

Celem badań była analiza aktywności związków będących pochodnymi imidazolonu w kierunku ich zdolności do podwyższania aktywności antybiotyków wobec dziesięciu szczepów *S. aureus* MSSA i MRSA pochodzących z różnych kontywentów. Badania obejmowały zarówno analizę aktywności przeciwbakteryjnej testowanych związków, jak i analizę ich możliwości bycia adjuwantami obecnie stosowanych leków w terapii chorób wywołanych przez *S. aureus*. Poszukiwanie aktywnych związków opierało się na oznaczaniu wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) samych antybiotyków – oksacyliny, ampicyliny, ciprofloksacyny oraz erytromycyny, a następnie na określaniu ich wartości MIC w połączeniu z rozważanymi pochodnymi imidazolonów.

Nasze wyniki pokazały, iż żaden z testowanych imidazolonów nie posiadał własnej aktywności przeciwbakteryjnej wobec badanych szczepów *S. aureus*. Równocześnie wykazano ich dużą aktywność, obniżającą nawet 256 razy dawkę hamującą antybiotyków β-laktamowych wobec najbardziej opornych szczepów MRSA. Biorąc pod uwagę brak takiego efektu w połączeniu z antybiotykami nale-

żącymi do innych klas, wywnioskowano, że aktywność cząsteczek związana jest z hamowaniem mechanizmu oporności MRSA na  $\beta$ -laktamy. Podsumowując, pochodne imidazolonów dają dużą nadzieję na opracowanie i wprowadzenie do terapii związków odwracających oporność szczepów MRSA na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

DAGMARA WÓJCIK\*, KATARZYNA MAGIEROWSKA\*, ZBIGNIEW ŚLIWOWSKI\*,  
MARCIN MAGIEROWSKI\*, AGNIESZKA MAZUR-BIAŁY\*\*,  
TOMASZ BRZozowski\*, JAN BILSKI\*\*, SŁAWOMIR KWIECIEŃ\*

## **UMIARKOWANY WYSIŁEK FIZYCZNY ORAZ RÓŻNE RODZAJE DIET A ICH ROLA W TOKU EKSPERYMENTALNEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

AFILIACJA: \* Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Instytut Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Pomimo znaczącego postępu w zrozumieniu patogenezы i opracowaniu metod leczenia schorzeń jelita grubego wiele szczegółów mechanizmu rozwoju wrzodziejącego zapalenia jelita grubego pozostaje nieznanych. Niedoceniana jest rola umiarkowanego wysiłku fizycznego jako elementu wspierającego farmakoterapię. Nieznany jest także wpływ diety o wysokiej zawartości tłuszczu na przebieg zapalenia.

Cel pracy: Określenie roli umiarkowanego wysiłku fizycznego oraz diety wysokotłuszczowej, niskotłuszczowej i normalnej w przebiegu eksperymentalnego zapalenia jelita grubego.

Metodyka: W badaniach opracowano model eksperymentalny *in vivo* na szczurach wędrownych (*Rattus norvegicus*) rasy Wistar. Model ten naśladuje choroby zapalne jelita grubego dzięki doodbytniczej aplikacji kwasu trójnitrobenzosulfonowego (TNBS). Zwierzęta podzielono na trzy grupy: otrzymujące dietę wysokotłuszczową, dietę niskotłuszczową oraz dietę normalną. Następnie poddane były one umiarkowanemu wysiłkowi fizycznemu na bieżni ruchomej przez 6 tygodni. Po tym okresie wywołano uszkodzenia śluzówki jelita.

Wyniki: Zaobserwowano przyspieszenie gojenia uszkodzeń błony śluzowej jelita cienkiego u zwierząt poddanych umiarkowanemu wysiłkowi fizycznemu w porównaniu do zwierząt niećwiczących. Korzystnym efektem makroskopowym towarzyszyły pozytywne zmiany w wynikach laboratoryjnych, przejawiające się obniżeniem stężeń w osoczu prozapalnych cytokin IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$  oraz wzmożenie śluzówkowego przepływu krwi. Otyłość wywołana dietą wysokotłuszczową opóźnia gojenie się zapalenia jelita grubego.

Wnioski: Wyniki te mogą mieć zastosowanie w uzupełnianiu terapii farmakologicznej chorób jelita grubego. Są one także ważnym argumentem w podkreśleniu roli umiarkowanego wysiłku fizycznego oraz odpowiedniej diety w szeroko rozumianej profilaktyce chorób przewodu pokarmowego.

MAGDALENA WYSZKOWSKA-KOLATKO, PAULINA KOCZURKIEWICZ,  
KAROLINA SŁOCZYŃSKA, EWA SKRZYPCZAK-PIETRASZEK, ELŻBIETA PEKALA

## **OCENA AKTYWNOŚCI WYCIĄGÓW WODNYCH Z WĄKROTY AZJATYCKIEJ – BADANIA *IN VITRO***

AFILIACJA: Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Katedra Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Porównanie aktywności biologicznej wyciągów wodnych z wąkroty azjatyckiej otrzymanych z rośliny pochodzącej z hodowli szklarniowej oraz kultury *in vitro*. Głównym składnikiem aktywnym rośliny jest azjatykozyd, jednak otrzymane wyciągi różniły się jego zawartością. W ekstrakcie z rośliny szklarniowej jego stężenie było 13 razy wyższe.

Cel pracy: Oszacowanie i porównanie aktywności biologicznej wyciągów wodnych z wąkroty azjatyckiej z hodowli szklarniowej oraz kultury *in vitro*.

Metodyka: Cytotoksyczność wyciągów w stosunku do czterech linii komórkowych: fibroblastów (BJ5ta), astrocytów i czerniaka (A375 i WM793) oceniono z wykorzystaniem testów MTT i LDH. Komórki inkubowano w obecności wyciągów w stężeniach 100–1000 ug/ml przez 24 godziny. Równocześnie przeprowadzono ocenę aktywności antyoksydacyjnej, wykorzystując test DPPH. Obydwa wyciągi zostały przebadane w stężeniach od 250 ug/ml do 7,5 mg/ml. Przeprowadzono także ocenę mutagenności testem Ames.

Wyniki: Z testów MTT i LDH wynika, że obydwa ekstrakty nie wykazały aktywności cytotoksycznej w stosunku do fibroblastów skóry ludzkiej, jednak wykazały aktywność cytotoksyczną w stosunku do linii czerniaka A375 (bardziej cytotoksyczny ekstrakt z rośliny *in vitro*) i linii czerniaka WM793 (bardziej cytotoksyczny ekstrakt z rośliny szklarniowej). Wyciąg z rośliny *in vitro* obniża również żywotność astrocytów ludzkich. Wyciągi z wąkroty azjatyckiej posiadają aktywność antyoksydacyjną w teście DPPH porównywalną do kwasu askorbinowego, jednak wyższym potencjałem cechuje się wyciąg z rośliny szklarniowej. Ekstrakty o różnym pochodzeniu nie wykazały działania mutagennego w teście Ames.

Wnioski: Wyciągi wodne z wąkroty azjatyckiej są bezpieczne dla prawidłowych komórek skóry ludzkiej, dodatkowo wykazują aktywność cytotoksyczną w stosunku do komórek czerniaka – nowotworu najbardziej opornego na leczenie.

GABRIELA WYSZOGRODZKA\*, PIOTR KULINOWSKI\*\*,  
EWELINA JUSZCZYK\*, PRZEMYSŁAW DOROŻYŃSKI\*

## **SIECI METALO-ORGANICZE TYPU MOF (METAL-ORGANIC FRAMEWORKS) – NOWA GRUPA MATERIAŁÓW MEZOPOROWATYCH I ICH POTENCJALNE ZASTOSOWANIE JAKO TERANOSTYKÓW**

AFILIACJA: \* Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Instytut Techniki, Uniwersytet Pedagogiczny w Krakowie

Założenia: Sieci metalo-organiczne typu MOF są nową grupą materiałów mezo-porowatych o hybrydowej budowie organiczno-nieorganicznej. Ich wyjątkowe cechy: dowolność doboru elementów składowych, umożliwiającą uzyskanie biozgodnych struktur, oraz dobrze rozwinięte powierzchnie właściwe sprawiają, że MOF są obiecującymi nośnikami substancji leczniczych. Poprzez wbudowanie w strukturę kationów o właściwościach paramagnetycznych będzie możliwe użycie ich jako kontrastu w tomografii magnetyczno-rezonansowej (MRI). Połączenie zdolności przenoszenia cząsteczek substancji leczniczych i obrazowania w jednym nośniku wskazuje na potencjalne zastosowanie MOF w teranostyce (kombinacja słów terapia oraz diagnostyka) i może dawać możliwość monitorowania substancji leczniczej w czasie rzeczywistym po wprowadzeniu do organizmu.

Cel: Ocena możliwości zastosowania przykładowego MOF – Fe-MIL-101-NH<sub>2</sub> – jako teranostyku zbudowanego z biozgodnych elementów, zawierających w węzłach klastrów żelaza i resztę kwasu aminotereftalowego jako linker.

Metodyka: MOF zostały rozdrobione poprzez mielenie w młynie agatowym przez 24 godziny, a następnie zostały poddane działaniu ultradźwięków przez 5 minut. W celu oceny wpływu rozdrobienia na wielkość i kształt MOF wykonano analizę zdjęć SEM. Odpowiednie ilości zmielonego MOF zawieszono w 2% roztworze hydroksypropylometylocelulozy, otrzymując zawiesiny o stężeniach: 0,3 mg/ml, 1,7 mg/ml, 3,3 mg/ml, 6,7 mg/ml, 13,3 mg/ml, 26,7 mg/ml i 53,3 mg/ml. Czasy relaksacji T1 i T2 mierzono przy użyciu 9.4 T systemu MRI (Bruker Biospin, Germany).

Wyniki: Analiza zdjęć SEM nie wykazała zniszczenia krystalicznej struktury MOF. Ultradźwięki pozwoliły na uzyskanie homogeniczności wielkości kryształów. Fe-MIL-101-NH<sub>2</sub> skutecznie skracał czas relaksacji T1 i T2 w sposób zależny od stężenia MOF w zawieszynie.

Wnioski: Fe-MIL-101-NH<sub>2</sub> może mieć zastosowanie w teranostyce.

MICHAŁ ZALUSKI, JAKUB SCHABIKOWSKI, TADEUSZ KARZCZ, AGNIESZKA OLEJARZ, AGATA DOROZ-PŁONKA, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ

## **ANELOWANE POCHODNE KSANTYN O AKTYWNOŚCI HAMUJĄCEJ MONOAMINOOKSYDAZĘ B JAKO ZWIĄZKI O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W CHOROBYCH NEURODEGENERACYJNYCH**

AFILIACJA: Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Zespół Parkinsona jest chorobą neurodegeneracyjną, która objawia się zaburzeniami w wykonywaniu ruchów mimowolnych i dowolnych. Wzrost zachorowalności oraz wydłużający się okres życia ludzi spowodował, że zespół Parkinsona jest obecnie drugą pod względem występowania chorobą neurodegeneracyjną na świecie. Dostępna farmakoterapia, pomimo dość dużej skuteczności, nie jest pozbawiona działań niepożądanych i w późniejszych stadiach choroby często staje się niewystarczająca z powodu postępującej degeneracji neuronów dopaminergicznych oraz nasilenia efektów ubocznych stosowanych leków. Jedną z bardziej interesujących strategii poszukiwania nowych leków w chorobie Parkinsona jest połączenie aktywności hamującej receptory  $A_1$  i  $A_{2A}$  adenozynowe z inhibicją monoaminooksydazy B (MAO-B).

Prowadzone od lat badania w grupie pochodnych pirymido[2,1-f]purynodionów jako inhibitorów MAO-B wskazały, że wprowadzenie podstawnika benzylowego w pozycji N-9 układu pirymido[2,1-f]purynodionu znacząco wpływa na aktywność inhibicyjną związków.

Celem badań była ocena wpływu wielkości anelowanego pierścienia na zdolność hamowania enzymu MAO-B. Zaprojektowano trzy serie związków z dobudowanym pięcio-, sześć- lub siedmioczłonowym pierścieniem do ksantynowego rdzenia cząsteczki. Zaplanowane pochodne otrzymano przez: dobudowanie pierścienia heterocyklicznego do komercyjnie dostępnej teofiliny poprzez N-alkilację, a następnie cyklizację z odpowiednią pochodną aryloaminową. Zsyntetyzowane pochodne anelowanych ksantyn poddano badaniom w celu określenia aktywności hamującej MAO-B.

Otrzymane wyniki potwierdziły aktywność inhibicyjną otrzymanych związków wobec MAO-B. Wstępna analiza zależności struktura-aktywność pokazała, że związki z pierścieniem pięcioczłonowym wykazują mniejszą zdolność hamującą w porównaniu do analogicznych struktur z pierścieniem sześć- lub siedmioczłonowym. Przeprowadzone badania pozwoliły potwierdzić, że podstawniki w pozycji N-9 oraz rodzaj dobudowanego pierścienia mogą wpływać na aktywność inhibicyjną badanych związków. / Badanie przeprowadzone w ramach projektu NCN-DEC-2012/04/M/N24/00219.



ELŻBIETA ŻMUDZKA\*, KLAUDIA LUSTYK\*, JOLANTA JAŚKOWSKA\*\*,  
JOANNA ŚNIECIKOWSKA\*\*\*, MARCIN KOLACZKOWSKI\*\*\*

## **BADANIE AKTYWNOŚCI ANTYARYTMICZNEJ NOWYCH POCHODNYCH SALICYLAMIDU W WYBRANYCH MODELACH ARYTMII**

AFILIACJA: \* Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska; \*\*\* Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Założenia: Zaburzenia rytmu serca stanowią obecnie jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów w Europie i na świecie. Ograniczona skuteczność dostępnych leków, a także ich działania niepożądane, w tym szczególnie niebezpieczny potencjał proarytmiczny, są powodem ciągłego poszukiwania nowych, bardziej skutecznych i bezpiecznych leków antyarytmicznych. Liczne doniesienia naukowe wskazują na istotną rolę receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych w patomechanizmie arytmii. Przedmiotem badań były dwie nowe pochodne salicylamidu o wysokim powinowactwie do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych.

Cel: Ocena potencjalnej aktywności antyarytmicznej dwóch nowych pochodnych salicylamidu: JJGW01 i JJGW03 w profilaktycznym modelu arytmii indukowanej adrenaliną, akonityną i chlorkiem wapnia u szczurów. Badania poszerzono o terapeutyczny model arytmii indukowanej adrenaliną. Testowane związki we wcześniejszych badaniach wykazały istotne powinowactwo do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych.

Metodyka: W celu określenia potencjalnej aktywności antyarytmicznej testowanych związków sprawdzono ich działanie w profilaktycznym modelu arytmii u szczura po podaniu adrenaliny (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.), akonityny (25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.) lub chlorku wapnia (140  $\text{mg}/\text{kg}$  i.v.), a także w terapeutycznym modelu arytmii adrenergicznej (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.).

Wyniki: Badane związki wykazały istotną aktywność w profilaktycznym modelu arytmii adrenergicznej, natomiast nie były aktywne w arytmii indukowanej chlorkiem wapnia ani akonityną. Oba związki wykazały również aktywność terapeutyczną w modelu arytmii indukowanej adrenaliną.

Wnioski: Wyniki badań wskazują na to, iż testowane związki posiadają potencjalną aktywność przeciwarrytmiczną w modelu arytmii adrenergicznej. W pełni uzasadnione jest zatem kontynuowanie badań nad przedstawionymi związkami w celu poznania ich pełnego profilu farmakologicznego oraz bezpieczeństwa stosowania przy podaniu wielokrotnym na układ sercowo-naczyniowy.



## ARTYKUŁY



ANNA FURGAŁA, KINGA SAŁAT, ADRIAN PODKOWA

(UNIwersYTET JagIELLOŃSKI)

## TRANSPORTERY GABA JAKO CEL TERAPEUTYCZNY DLA NOWYCH LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

### STRESZCZENIE

Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) jest głównym neuroprzekaznikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Bierze on udział w bardzo wielu procesach poznawczych, takich jak zdolność skupienia uwagi i pamięć robocza, natomiast zaburzenia jego przewodnictwa odpowiadają prawdopodobnie za liczne schorzenia i choroby OUN, jak schizofrenia, bezsenność, padaczka i zaburzenia lękowe. Przewodnictwo GABA-ergiczne odgrywa również ważną rolę w procesie czucia bólu. W transporcie GABA szczególną rolę odgrywają specyficzne białka (GAT), które poprzez wychwyt zwrotny z przestrzeni synaptycznej zmniejszają jego stężenie w szczelinie synaptycznej. Dokładny mechanizm inhibitorów GAT w modulacji czucia bólu nie został do tej pory poznany. W prezentowanej pracy skupiliśmy się na możliwości wykorzystania inhibitorów GAT jako potencjalnych leków przeciwbólowych.

### SŁOWA KLUCZOWE

kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, transportery GABA, GAT, Tiagabina, ból, wychwyt zwrotny GABA

### INFORMACJE O AUTORACH

Anna Furgała

Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

e-mail: furgala.ania@gmail.com

Kinga Sałat

Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

e-mail: salat.kinga@gmail.com

Adrian Podkowa

Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

e-mail: wellowezen@gmail.com

## DEFINICJA BÓLU I JEGO RODZAJE

Według Międzynarodowej Organizacji Badań nad Bólem (International Association for Study of Pain – IASP) ból jest nieprzyjemnym uczuciem i przeżyciem emocjonalnym związanym z istniejącym lub mogącym wystąpić uszkodzeniem tkanek, a także opisywanym przez chorego w kategoriach takiego uszkodzenia. Ból jest jednym z najczęstszych objawów miejscowego uszkodzenia tkanek. Pomimo że jest odbierany jako negatywne doznanie, ból ostry spełnia pozyteczną rolę ochronną. Jest on najczęstszą przyczyną wizyt u lekarza i jednocześnie jednym z najtrudniejszych problemów w praktyce lekarskiej. Pomimo bardzo dużej ilości dostępnych obecnie leków przeciwbólowych część pacjentów nie jest w stanie pozbyć się nieprzyjemnego uczucia dyskomfortu, co bardzo często prowadzi w takich przypadkach do ograniczenia jakości życia i udętki pacjenta<sup>1</sup>.

Uczucie bólu powstaje w momencie, gdy działający na tkanki bodziec mechaniczny, chemiczny, elektryczny lub termiczny przekroczy pewną wartość określaną jako próg bólowy. W następstwie takiego zdarzenia dochodzi zazwyczaj do uszkodzenia tkanek z uwolnieniem mediatorów bólu oraz następczego aferentnego przewodzenia impulsów bólowych. Wytworzenie i wyzwolenie bodźca bólowego, jego dalsze przewodzenie i przetworzenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego definiuje się jako czucie bólu (nocycepcja). Ze względu na patofizjologię i etiologię wyróżnia się głównie trzy rodzaje doznań bólowych:

- fizjologiczny ból z receptorów bólowych (ból nocyceptywny/nocyceptorowy),
- patologiczny ból z receptorów bólowych,
- ból neuropatyczny.

---

<sup>1</sup> Z. Żylicz, M. Krajnik, *Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących*, „Pol. Med. Paliatywna” 2003, nr 2 (1), s. 49–56.

## FIZJOLOGICZNY BÓL RECEPTOROWY

Jest on zwykle powodowany przez czynniki zewnętrzne. Stanowi swego rodzaju sygnał ostrzegawczy dla organizmu w momencie, gdy działający na niego bodziec wykazuje tendencję silnie uszkadzającą. Przewodzony jest włóknami cienkimi zmielinizowanymi, jest krótkotrwały i ograniczony do miejsca działania bodźca, wywołując zazwyczaj natychmiastową, odruchową reakcję obronną, mającą na celu ograniczenie i przeciwdziałanie uszkodzeniu tkanek. Jego natężenie zależy od siły bodźca i towarzyszą mu zwykle objawy wegetatywne, z uczuciem niepokoju i lęku<sup>2</sup>.

## PATOFIZJOLOGICZNY BÓL Z RECEPTORÓW BÓLOWYCH

Powstaje w wyniku uszkodzenia tkanek lub też procesu zapalnego. Jest objawem choroby fizycznej lub psychicznej. Ten rodzaj bólu może być również chorobą samą w sobie (np. bóle głowy). Występuje pod postacią bólu spoczynkowego (*resting pain*), hiperalgezji i allodynii. Pojęciem hiperalgezji określa się nadmierną (nasiloną) reakcję czucia bólu w wyniku działania bodźca uszkadzającego. W przypadku, gdy ból wywołują bodźce, które zazwyczaj nie wywołują wrażeń bólowych, można mówić o allodynii<sup>3</sup>.

## BÓL NEUROPATYCZNY

Powstaje w sytuacji, gdy dochodzi do uszkodzenia nerwów w wyniku zmiążdżenia, ucisku, przecięcia, zapalenia czy w przebiegu zaburzeń metabolicznych, a także w wyniku uszkodzenia OUN. W obrębie takich nerwów oraz w ich pobliżu dochodzi do wytworzenia się nowych białek receptorowych i kanałowych, dzięki czemu w okolicy uszkodzonego nerwu generowane są spontaniczne potencjały czynnościowe, określane mianem ekotopowych impulsów nerwowych. W wyniku ciągłej aktywności uszkodzonych nerwów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego dochodzi do zmian neuroplastycznych. Ból neuropatyczny stanowi bardzo często najcięższą, przewlekłą postać kliniczną bólu i jednocześnie najslabiej reaguje na leczenie ogólnie dostępnymi lekami przeciwbólowymi. Bóle powstające w wyniku uszkodzenia neuronów ośrodkowych określane są mianem bólów ośrodkowych, których szczególny przypadek stanowią bóle fantomowe po amputacji kończyn, do których dochodzi w wyniku niewystarcza-

---

<sup>2</sup> Ibidem; R. Olszanecki, P. Wołkow, J. Jawień, *Farmakologia*, red. R. Korbut, Warszawa 2012.

<sup>3</sup> K. Wróbel, A. Wróbel, *Ból – analiza zagadnienia, przegląd piśmiennictwa*, „Eduk. Biol. Śr.” 2015, nr 2, s. 20–26.

jącego (lub braku) dopływu bodźców aferentnych, co prowadzi do nieprawidłowej pobudliwości i aktywności neuronów tylnego rogu rdzenia kręgowego<sup>4</sup>.

Częstość występowania bólu fantomowego po amputacji kończyny jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 4 do 88%. Zależy ona między innymi od przyjętego stopnia nasilenia bólu jako wartości granicznej oraz od czasu, jaki upłynął od amputacji. Mała skuteczność leczenia farmakologicznego jest częstym powodem sięgania po inne metody leczenia, szczególnie fizjoterapeutyczne i psychoterapeutyczne. Mimo braku dowodów skuteczności często stosowaną techniką psychoterapeutyczną w bólu fantomowym jest hipnoza<sup>5</sup>.

## DROGI PRZEWODZENIA BÓLU

Impulsy nerwowe pochodzące z nocyceptorów znajdujących się w skórze, mięśniach i stawach przewodzone są włóknami niezmielinizowanymi typu C oraz włóknami zmielinizowanymi typu A $\delta$  w kierunku rdzenia kręgowego. Z kolei przewodzenie impulsów bólowych pochodzących z okolicy trzewnej w głównej mierze odbywa się włóknami C.

Aferentne włókna nerwowe kończą swoją drogę w obrębie rogów tylnych rdzenia kręgowego, gdzie uwalniane są następnie neurotransmitery pronocyceptywne: substancja P oraz aminokwas pobudzający – kwas glutaminowy. Glutaminian wykazuje zdolność do pobudzenia: jonotropowych receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagianu), jonotropowych receptortorów AMPA i kainianowych oraz metabotropowych receptorów glutaminianergicznych.

Z rogu tylnego rdzenia kręgowego informacja jest przekazywana bezpośrednio przez neuron wstawkowy na następny neuron, którego akson ulega skrzyżowaniu i podąża do góry pod postacią drogi rdzeniowo-wzgórzowej, gdzie następnie w okolicy jąder bocznych wzgórza seria impulsów trafia do sensorycznych pól projekcyjnych kory mózgowej. Wraz ze wzgórzem stanowi ona główne miejsce świadomego odbierania wrażeń bólowych, głównie jeżeli chodzi o lokalizację i ocenę nasilenia odbieranych bodźców. W reakcjach emocjonalnych, które są wyzwalane przez ból, uczestniczy układ limbiczny, natomiast wegetatywne reakcje towarzyszące bólowi są sterowane przez podwzgórze<sup>6</sup>.

---

<sup>4</sup> D. Karpowicz-Kulesza, *Ból neuropatyczny i korzeniowy – czyli zespoły bólowe neurogenne*, "Post. Psychiatr. Neurol." 1998, No. 7, s. 61–67.

<sup>5</sup> M. Suchorzewski, M. Wujtewicz, *Opioidy w leczeniu bólu neuropatycznego*, „Pol. Med. Paliatywna” 2007, nr 1 (2), s. 49–53; K. Kwiatkowski, J. Mika, *Rola chemokin w bólu neuropatycznym*, „Ból” 2014, nr 15 (1), s. 19–35; R. Olszanecki, P. Wołkow, J. Jawień, op. cit.

<sup>6</sup> Ibidem.



## ENDOGENNY UKŁAD HAMOWANIA BÓLU

Oprócz układu wstępującego, przenoszącego impulsy bólowe z miejsca, gdzie powstają, do ośrodkowego układu nerwowego, istnieje również tak zwany zstępujący układ hamujący ból (układ antynocyceptywny), którego włókna nerwowe pochodzą z różnych poziomów ośrodkowego układu nerwowego. Zadaniem tego układu jest osłabienie odczuwania bólu poprzez przetwarzanie impulsów bólowych. Endogenne peptydy opioidowe stymulują receptory opioidowe, powodując aktywację tego układu i tym samym prowadząc do znacznej redukcji odczuwania bólu. Jest to szczególnie ważny układ, ponieważ odpowiada za nieodczuwanie bólu w sytuacjach stresowych<sup>7</sup>.

Charakterystyczną właściwością tego układu jest zdolność pobudzania receptorów opioidowych dzięki produkowanym endogennie substancjom, do których zaliczyć można:

- $\beta$ -endorfinę,
- dynorfinę,
- pentapeptydy metionino- i leucyno-enkefalinowe<sup>8</sup>.

Złożoność ludzkiego organizmu, w tym jego zdolność odczuwania bólu, doprowadziła do odkrycia wielu leków przeciwbólowych, działających na różnych etapach przewodnictwa bólowego. W przypadkach bólu opornego na leczenie, na przykład bólu będącego wynikiem różnego typu neuropatii, gdy dochodzi do zmian neurobiologicznych i strukturalnych w neuronach, standardowe leki przeciwbólowe są niewystarczające i zbyt słabe. Stwarza to potrzebę poszukiwania nowych struktur chemicznych oddziałujących na nowe cele terapeutyczne w obrębie dróg przewodzenia bólu. W tym kontekście istotną rolę wydaje się spełniać układ GABA-ergiczny.

## UKŁAD GABA-ERGICZNY

Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (*gamma-aminobutyric acid* – GABA) jest głównym neurotransmiterem hamującym znajdującym się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Szerokie wykorzystanie tego aminokwasu w znamiennej ilości procesów toczących się w naszym organizmie powoduje wpływ zaburzeń tego układu na

---

<sup>7</sup> B. F. Kania, M. Juniak, *Endogenne peptydy opioidowe a ból trzewny*, „Życie Wet.” 2010, nr 85 (3), s. 223–226.

<sup>8</sup> A. Calignano, G. La Rana, A. Giuffrida, D. Piomelli, *Control of Pain Initiation by Endogenous Cannabinoids*, “Nature” 1998, No. 394, s. 277–281.

liczne schorzenia. Dysfunkcja układu GABA-ergicznego bierze udział w takich schorzeniach, jak: zaburzenia pamięci, zaburzenia siły mięśniowej i pracy mięśni, stres, lęk, depresja, bezsenność, napady drgawkowe i padaczka. Zaburzenia neuroprzekątnictwa GABA-ergicznego mogą potęgować doznania bólowe. W ostatnich latach układ ten był przedmiotem licznych badań, mających na celu określenie mechanizmu i zakresu działania nowych związków, które wykazywały zdolność łączenia się i pobudzania receptorów GABA-ergicznym, jak również oddziaływały z innymi punktami uchwytu, prowadząc do wzmocnienia transmisji GABA-ergicznnej<sup>9</sup>.

## TRANSPORTERY GABA

Bardzo obiecującym celem terapeutycznym wydają się białka transportujące odpowiedzialne za wychwyt zwrotny GABA. Wychwyt zwrotny GABA z przestrzeni synaptycznej zachodzi dzięki białkom wychwytyjącym GABA zlokalizowanym w błonie komórkowej, tak zwanym GABA transporterom (*GABA transporters*, GAT). Do tej pory zidentyfikowano pięć różnych transporterów, przy czym cztery z nich są transporterami błonowymi zlokalizowanymi w błonie presynaptycznej (GAT 1–4), natomiast piąty (*vesicular transporter*, VGAT) zaliczany jest do transporterów pęcherzykowych, odpowiedzialnych za magazynowanie neuroprzekątnika w części presynaptycznej<sup>10</sup>.

Białka te są zaliczane do grupy białek transportujących monoaminy i aminokwasy (m.in. tauryna, glicyna, betaina). Można je podzielić na cztery główne grupy<sup>11</sup>:

- transportujące aminy biogenne: noradrenalinę, serotoninę, dopaminę,
- różne transportery GABA, w tym transportujące taurynę i keratynę,
- transportery dla proliny i glicyny,
- tzw. sieroce transportery<sup>12</sup>.

Poszczególne transportery różnią się między sobą właściwościami i powinowactwem do GABA. Najsilniejsze powinowactwo, wahające się w granicach 0,7  $\mu$ M, wykazuje transporter GAT-4, natomiast w przypadku GAT-1 i GAT-3

---

<sup>9</sup> S. J. Enna, *The GABA Receptors*, "Adv. Pharmacol." 2006, Vol. 54.

<sup>10</sup> L. A. Borden, *GABA Transporter Heterogeneity: Pharmacology and Cellular Localization*, "Neurochem. Int." 1996, No. 29 (4), s. 335–356.

<sup>11</sup> K. Sałat, K. Kulig, *GABA Transporters as Targets for New Drugs*, "Future Med. Chem." 2011, No. 3 (2), s. 211–222.

<sup>12</sup> B. J. Sadock, V. A. Sadock, *Kaplan and Sadock's Consise Textbook of Clinical Psychiatry*, 3rd Edition, Philadelphia 2008.

wartość ta wynosi odpowiednio 7 i 18  $\mu\text{M}$ . Dlatego też określa się je mianem transporterów o wysokim powinowactwie (*high-affinity GABA transporters*), natomiast w przypadku GAT-2, którego powinowactwo wynosi 79  $\mu\text{M}$ , zdolność łączenia się i wychwytu GABA jest niska (*low-affinity GABA transporter*)<sup>13</sup>.

Najbardziej rozpowszechnionymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego transporterami są GAT-1 oraz GAT-4, przy czym GAT-4 zlokalizowany jest głównie na astocytach, które w swoim sąsiedztwie mają zakończenia nerwowe wraz z uwalnianym GABA. Lokalizacja GAT-1 ogranicza się do presynaptycznej błony neuronów GABA-ergicznych. Ze względu na dominującą ilość GAT-1 i GAT-4 uznawane są za kluczowe białka biorące udział w regulacji transmisji GABA-ergicznej. GAT-2 i GAT-3 są znacznie mniej liczne w obrębie OUN, jednak występują również w licznych tkankach obwodowych (wątroba, nerki).

Wspólną cechą wszystkich poznanych transporterów GAT jest przynależność do rodziny transporterów SLC6, które kodowane są przez różne geny: GAT-1 (SLC6A1), GAT-2 (SLC6A12), GAT-3 (SLC6A13) oraz GAT-4 (SLC6A11). Transport GABA przez błonę zachodzi w sposób ściśle sprzężony z  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  współtransportem, dlatego też białka te określane są mianem  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  zależnych transporterów. GAT-1, GAT-3 oraz GAT-4, aby przenieść przez błonę jedną cząsteczkę GABA, wymagają obecności dwóch jonów  $\text{Na}^+$  i jednego  $\text{Cl}^-$  do wymiany w mechanizmie ko-transportu na drugą stronę błony, natomiast w przypadku GAT-2 na jedną cząsteczkę GABA potrzeba aż trzech jonów  $\text{Na}^+$  i dwóch  $\text{Cl}^-$ <sup>14</sup>. Transport przez GAT zależy również od stężenia jonów  $\text{H}^+$ , które są kluczowymi jonami w pompie protonowej ( $\text{H}^+$  ATP-azie). Dzięki nim możliwa jest hydroliza ATP poprzez zakwaszenie wewnętrznej części pęcherzyka. Tworzy się wtedy gradient protonów generujący aktywność transportera. W ten sposób transport wymaga do prawidłowego działania hydrolizy ATP, która generując energię, umożliwia przesunięcie neurotransmitera wbrew gradientowi stężeń. Wewnątrz energia następnie jest utylizowana przez pompę  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azę<sup>15</sup>.

Struktura tych transporterów jest nie do końca poznana. Przypuszcza się, że zbudowane są z 12  $\alpha$ -helikalnych błonowych domen, z których każda składa się

---

<sup>13</sup> C. G. S. Smith et al., *GABA Transporter Type 1 (GAT-1) Uptake Inhibition Reduces Stimulated Aspartate and Glutamate Release in the Dorsal Spinal Cord In Vivo Via Different GABAergic Mechanisms*, "Neuropharmacol." 2007, No. 53 (8), s. 975–981; A. Podkowa et al., *Pharmacological Activity of Novel GABA Re-uptake Inhibitors in Mice*, "Junio" 2014, No. 26 (1), s. 32–40.

<sup>14</sup> Y. Xu et al., *Hypoalgesia in Mice Lacking GABA Transporter Subtype 1*, "Neurosci. Res." 2008, No. 86 (2), s. 465–470.

<sup>15</sup> P. Kowalczyk et al., *2-Substituted 4-hydroxybutanamides as Potential Inhibitors of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Transporters mGAT1–mGAT4: Synthesis and Biological Evaluation*, "Bioorg. Med. Chem." 2013, No. 21 (17), s. 5145–5167.

z około 20 hydrofobowych aminokwasów. Duża zewnątrzkomórkowa pętla pomiędzy transbłonową domeną 3 i 4 z potencjalnym miejscem N-glikozylacji oraz N- i C-końcowe domeny zawierają miejsce fosforylacji, które usytuowane jest po wewnątrzkomórkowej stronie transportera<sup>16</sup>. Struktura pęcherzykowych białek transportujących (VGAT) jest podobna, jednak w porównaniu z GAT 1–4 można zaobserwować charakterystyczne różnice molekularne. W przypadku VGAT pętla, na której zlokalizowane jest miejsce N-glikozylacji, znajdują się pomiędzy 2 i 3 domeną i jest zwrócona w stronę światła pęcherzyka, natomiast dość krótkie odcinki N- i C-końcowe zwrócone są na zewnątrz pęcherzyka magazynującego GABA<sup>17</sup>.

## MECHANIZM DZIAŁANIA GAT

Aktywność biologiczna GAT-ów modulowana jest przez niektóre endogenne substancje (takie jak: estrogeny, serotonina, noradrenalina, acetylocholina i kwas glutaminowy) i egzogenne (na przykład leki przeciwdrgawkowe i przeciwdepresyjne). Aktywność i funkcjonowanie GAT-1 regulowane jest przez kilka szlaków sygnalizacyjnych, w skład których wchodzi kinazy i fosfatazy jako jedna z bezpośrednich możliwości interakcji z białkami synaptycznymi<sup>18</sup>.

Wykazano, że aktywacja kinazy C może wynikać z aktywacji fosfolipazy C i prowadzić do tworzenia się diacyloglicerolu, co zmniejsza ilość transporterów GAT-1. BDNF, czyli neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego, wykazuje zdolność modulowania w hipokampie przewodnictwa GABA-ergicznego zarówno poprzez pre-, jak i postsynaptyczne mechanizmy. Działając za pośrednictwem kaskady sygnalizacyjnej składającej się z TrkB i fosfolipazy C $\gamma$ , hamuje GAT-1, wydłużając czas działania GABA w szczelinie synaptycznej<sup>19</sup>.

## UKŁAD GABA-ERGICZNY A CZUCIE BÓLU

Obecność GABA w obrębie synaptycznych zakończeń rdzeniowo-wzgórzowych neuronów wyjściowych, które należą do populacji neuronów wewnętrznych i włókien doprowadzających, pierwotnie kończących się w obrębie rogu grzbie-

---

<sup>16</sup> W. Soudijn, I. van Wijngaarden, *The GABA Transporter and Its Inhibitors*, "Curr. Med. Chem." 2000, No. 7 (10), s. 1063–1079; A. Lajtha, *Handbook of Neurochemistry and Molecular Biology*, "Neural Membranes and Transport" 2007.

<sup>17</sup> K. Sałat, K. Kulig, *GABA Transporters as Targets for New Drugs*, op. cit.

<sup>18</sup> N. O. Dalby, *Inhibition of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Uptake: Anatomy, Physiology and Effects Against Epileptic Seizures*, "Eur. J. Pharmacol." 2003, No. 479 (1–3), s. 127–137; L. Iversen, *Neurotransmitter Transporters and their Impact on the Development of Psychopharmacology*, "Br. J. Pharmacol." 2006, No. 147 (1), s. 82–88.

<sup>19</sup> K. Sałat, K. Kulig, *GABA Transporters as Targets for New Drugs*, op. cit.

towego rdzenia kręgowego, wykazała bardzo istotną rolę GABA-ergicznego transmisji w przewodnictwie hamującym odczuwanie bólu na tym odcinku dróg percepcyjnych. Wykazano, że stymulacja zarówno receptorów GABA<sub>A</sub>, jak i GABA<sub>B</sub> w grzbietowej części rdzenia kręgowego powoduje działanie znieczulające u gryzoni i naczelnych w modelu bólu ostrego. Modulacja pronocyceptywna, polegająca na stymulacji uwalniania neuroprzekazników, może stanowić istotny krok w poszukiwaniu nowych związków o aktywności przeciwbólowej. Badania na zwierzętach potwierdziły istotną rolę w procesie powstawania bólu (nocycepji) uwalnianych w obrębie rdzenia aminokwasów pobudzających (EAA), takich jak kwas asparaginowy (ASP) i glutaminian (GLU). Aktywacja receptorów pobudzanych przez EAA w obrębie kręgosłupa wywołuje zwiększone reakcje odczuwania bólu, natomiast blokada tych receptorów poprzez szkodliwą stymulację zmniejsza odczuwanie wrażeń bólowych<sup>20</sup>. Dalsze poszerzone badania mikrodializy rdzenia kręgowego wykazały, że szkodliwa stymulacja obwodowa może wywołać uwalnianie ASP i GLU<sup>21</sup>.

#### WPLYW EAA NA NOCYCEPCJĘ

Uwalniania EAA w obrębie rdzenia kręgowego podlega hamującej kontroli i wykazano, że zmniejsza się pod wpływem działania analgetyków opioidowych w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Jednak poważne skutki uboczne i brak odpowiedniej solidności działania wobec bólu przewlekłego tej klasy związków generuje potrzebę poszukiwania nowych leków o aktywności przeciwbólowej. Alternatywne mechanizmy mające na celu hamowanie uwalniania i modulacji transmisji EAA w obrębie rdzenia mogą posłużyć jako potencjalne miejsca uchwytu nowych leków o aktywności przeciwbólowej. Nasilenie hamującej aktywności GABA w obrębie grzbietowej części rdzenia kręgowego poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego tego kwasu może wzmacniać efekt przeciwbólowy antagonistów aminokwasów pobudzających bez wystąpienia potencjalnie ograniczających efektów ubocznych związanych bezpośrednio z aktywacją receptora GABA<sup>22</sup>.

---

<sup>20</sup> S. T. Meller, C. Dykstra, G. F. Gebhart, *Acute Mechanical Hyperalgesia in the Rat Can Be Produced by Coactivation of Spinal Ionotropic AMPA and metabotropic glutamate receptors, activation of phospholipase A2 and generation of Cyclooxygenase Products*, "Prog. Brain Res." 1995, No. 110, s. 177–192; M. E. Fundytus, *Glutamate Receptors and Nociception: Implications for the Drug Treatment of Pain*, "CNS Drugs." 2001, No. 15, s. 29–58.

<sup>21</sup> A. Ipponi et al., *Tiagabine Antinociception in Rodents Depends on GABA(B) Receptor Activation: Parallel Antinociception Testing and Medial Thalamus GABA Microdialysis*, "Eur. J. Pharmacol." 1999, No. 368 (2–3), s. 205–211.

<sup>22</sup> C. G. S. Smith et al., *op. cit.*

## INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO GABA

Od momentu odkrycia GABA i poznania roli przekaźnictwa GABA-ergicznego w OUN GAT zostały uznane za interesujący cel terapeutyczny dla związków, które byłyby ich inhibitorami. Jednak terapeutyczny potencjał hamowania GAT został potwierdzony tylko poprzez odkrycie selektywnego inhibitora GAT-1, którym jest tiagabina. Związek ten na szeroką skalę wykorzystywany jest obecnie jako lek przeciwpadaczkowy oraz w leczeniu bólu neuropatycznego. Potencjalna aktywność i możliwości wykorzystania innych inhibitorów GAT-1- GAT-4 nie są do końca jasne. Ostatnio potwierdzono przeciwdrgawkową aktywność wysoce selektywnego związku w stosunku do mGAT4 – (S)-SNAP-5114<sup>23</sup>.

W oparciu o dotychczasową wiedzę bardzo wiele różnego typu inhibitorów GAT-1, włączając w to tiagabinę, zostało przetestowanych pod kątem ich wpływu na proces odczuwania bólu i aktywności przeciwbólowej u myszy. Wykorzystywano do tego takie testy, jak: test formalinowy, test gorącej płytki, test usuwania ogona oraz test wicia. Selektywne inhibitory GAT-1, jak nipekotat etylu i związek NO-711, wykazywały znaczące działanie przeciwbólowe zarówno u zwierząt z wyłączonym genem dla GAT-1, jak i z nadekspresją GAT-1 u myszy transgenicznych. Wszystkie badania potwierdzały udział GAT-1 w regulacji procesów bólowych, co można przełożyć na możliwość poszukiwania i odkrywania nowych leków przeciwbólowych działających poprzez hamowanie GAT-1<sup>24</sup>.

Odpowiedź analgetyczną w przypadku myszy z wyłączonym genem dla GAT-1 (GAT(-/-)) w porównaniu do heterozygot (GAT(+/-)) i dzikiego typu (GAT(+/+)) myszy wykorzystano w badaniach przesiewowych bólu. Te dane pokazują, że w przypadku zahamowania GAT-1 (na przykład poprzez genetyczny niedobór lub ostrą blokadę selektywnych inhibitorów) prowadzi to do hipoalgezji u myszy. Badania te potwierdzają kluczową rolę GAT-1 w regulacji progu bólowego i wskazują, że dwa selektywne inhibitory GAT-1, czyli tiagabina i NO-711, wykazują bardzo obiecujący potencjał wykorzystania w klinicznych przypadkach leczenia bólu. Ponadto, wykazano również, że obwodowo usytuowany transporter GAT-3 może odgrywać rolę regulacyjną w przypadku obwodowych mechanizmów GABA-ergicznym, kontrolujących liczne patologiczne procesy, włączając w to również ból<sup>25</sup>.

---

<sup>23</sup> P. Kowalczyk et al., *Synthesis, Biological Evaluation and Structure-activity Relationship of new GABA Uptake Inhibitors, Derivatives of 4-aminobutanamides*, "Eur. J. Med. Chem." 2014, No. 83, s. 256–273.

<sup>24</sup> C. H. Ng et al., *Increased Expression of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Transporters GAT-1 and GAT-3 in the Spinal Trigeminal Nucleus after Facial Carrageenan Injection*, "Pain" 2001, No. 92 (1–2), s. 29–40; J. H. Hu et al., *Hyperalgesic Effects of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Transporter 1 in Mice*, "J. Neurosci. Res." 2003, No. 73 (4), s. 565–572.

<sup>25</sup> A. Ipponi et al., op. cit.; Y. Xu et al., op. cit.

## UKŁAD GABA-ERGICZNY A BÓL PRZEWLEKŁY

Bardzo ważny z punktu widzenia medycyny jest udział układu GABA-ergicznego w powstawaniu i leczeniu bólu przewlekłego. Liczne badania sugerują istotną rolę obniżonego przekąźnictwa GABA-ergicznego w rozwoju bólu neuropatycznego. W wyniku przewlekłych urazów dochodzi do znacznej redukcji aktywności układu GABA-ergicznego w obrębie powierzchniowych rogów grzbietowych rdzenia, podczas gdy u zdrowych osób układ ten wykazuje znaczną aktywność. Ponadto, na podstawie innych badań wykazano utratę znacznej ilości receptorów GABA pośredniczących w hamowaniu rdzeniowym w wyniku przewlekłych urazów. Ubytek GABA w zakończeniach nerwowych rogów grzbietowych rdzenia i w związku z tym ograniczenie aktywności hamującej tego neuroprzekąźnika sugeruje rolę deficytu GABA w rozwoju bólu neuropatycznego w przebiegu długotrwałych uszkodzeń ciała poprzez redukcję ilości białek GAT-1 w rdzeniu. W przypadku innych badań wykazano nadekspresję GAT-1 w rdzeniu<sup>26</sup>.

Podanie miejscowe NO-711 do rogu tylnego rdzenia u szczurów powodowało zależne od stężenia zwiększenie zewnątrzkomórkowej ilości GABA. Narastający poziom GABA selektywnie hamował depolaryzację wywołaną uwalnianiem EAA, co pośrednio odpowiadało za aktywację receptorów GABA. Sugeruje się, że inhibitory wychwytu zwrotnego GABA poprzez hamowanie GAT-1 pośrednio hamują uwalnianie EAA w obrębie rdzenia kręgowego, co może odpowiadać za działanie przeciwbólowe tej grupy leków<sup>27</sup>.

## TIAGABINA – JEDEN Z PIERWSZYCH SELEKTYWNYCH INHIBITORÓW GAT-1

Najbardziej znanym inhibitorem GAT-1 jest tiagabina. Wynika to z faktu, że jest to jedyny związek o takim profilu działania dopuszczony do stosowania jako lek przeciwpadaczkowy. Tiagabina jest pochodną kwasu nipekotynowego, wykorzystywaną jako lek wspomagający w terapii padaczki, w napadach czę-

---

<sup>26</sup> D. R. Gosselin et al., *Upregulation of the GABA Transporter GAT-1 in the Gracile Nucleus in the Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain*, "Neurosci. Lett." 2010, No. 480 (2), s. 132–137.

<sup>27</sup> G. Miletic et al., *Muscimol Prevents Long-lasting Potentiation of Dorsal Horn Field potentials in rats with chronic constriction injury exhibiting decreased levels of the GABA Transporter GAT-1*, "Pain" 2003, No. 105 (1–2), s. 347–353; M. A. R. C. Daemen et al., *Upregulation of the GABA-transporter GAT-1 in the Spinal Cord Contributes to Pain Behaviour in Experimental Neuropathy*, "Neurosci. Lett." 2008, No. 444 (1), s. 112–115.

ściowych i padaczce lekoopornej. Jest ona również obecnie wykorzystywana w badaniach klinicznych nowych wskazań, włączając w to leczenie neuropatii cukrzycowej, nerwobóli, migreny, terapii bólu przewlekłego pourazowego, jak również jako jeden z leków mogących przerywać bardzo niebezpieczny stan padaczkowy (*status epilepticus*).

Tiagabina jest wysoce selektywnym inhibitorem transportera GAT-1. Może to ograniczyć jej aktywność do rejonów OUN, w których GAT-1 odgrywa szczególną rolę (hipokamp, mózdzek i kora). Lek ten generuje zależny od dawki wzrost zewnątrzkomórkowego poziomu GABA w mózgu szczurów. Wykazuje bardzo szeroką i silną aktywność hamującą w stosunku do drgawek wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu, jak również w przypadku napadów ogniskowych, natomiast jest praktycznie nieaktywna w przypadku napadów generowanych w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES). Została ona również szeroko przebadana na zwierzętach pod kątem innych możliwych właściwości. Tiagabina w testach na zwierzętach przejawiała potencjalną aktywność przeciwlękową. W testach bólu na gryzoniach wykazuje ona właściwości antynocyceptywne w teście gorącej płytki oraz przeciwdziała powstawaniu allodynii (czyli przeculicy). Potwierdzają to badania, w których lek ten w umiarkowanych dawkach (7,2 i 24,3  $\mu\text{mol/kg}$ ) znacząco redukuje odczuwanie bólu przez myszy. Należy jednak podkreślić, iż na chwilę obecną wykorzystanie tiagabiny na szeroką skalę jako leku przeciwbólowego jest ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane<sup>28</sup>.

Wykazano również, że jednoczesne podawanie tiagabiny i gabapentyny w teście gorącej płytki, który jest modelem bólu ostrego, generuje znacznie większą aktywność przeciwbólową niż zastosowanie samej tiagabiny. Jednak w przypadku tiagabiny należy również wziąć pod uwagę fakt, że dawka wykazująca działanie analgetyczne wywołuje jednocześnie silną sedację u myszy. Związek ten osłabia aktywność lokomotoryczną zwierząt eksperymentalnych, co można przypisać mechanizmowi działania tego leku. Z tego względu należy być ostrożnym w kwestii interpretacji wyników dotyczących działania analgetycznego<sup>29</sup>.

---

<sup>28</sup> W. J. Gardina et al., *An Evaluation of the GABA Uptake Blocker Tiagabine in Animal Models of Neuropathic and Nociceptive Pain*, "Drug Dev. Res." 1998, No. 44 (2–3), s. 106–113; U. Schmitt et al., *Effects of GABA-transporter (GAT) Inhibitors on Rat Behavior in Open-field and Elevated Plus-maze*, "Behav. Pharmacol." 1999, No. 10 (2).

<sup>29</sup> N. O. Dalby, op. cit.; K. Sałat et al., *Anticonvulsant Active Inhibitor of GABA Transporter Subtype 1, Tiagabine, with Activity in Mouse Models of Anxiety, Pain and Depression*, "Pharmacol. Rep." 2015, No. 67 (3), s. 465–472.



## POSZUKIWANIE NOWYCH STRUKTUR WPLYWAJĄCYCH NA AKTYWNOŚĆ GAT

Nowe związki zsyntetyzowane i badane pod kątem aktywności hamującej względem białek GAT dostarczają zachęcających wyników i mogą stanowić punkt wyjścia w poszukiwaniu coraz bardziej selektywnych struktur. Związek oznaczony symbolem 15c, wykazujący bardzo silne powinowactwo i zdolność hamowania transportera GAT-4, wykazał znaczące statystycznie działanie przeciwdrgawkowe i jednocześnie bardzo silne działanie przeciwbólowe przy jednoczesnej silnej redukcji aktywności lokomotorycznej<sup>30</sup>.

Poszukiwanie coraz nowszych i aktywniejszych związków wykazujących działanie hamujące na wychwyt zwrotny GABA ze szczeliny synaptycznej poprzez inhibicję białek transportujących ten neuroprzekaźnik jest prowadzone na szeroka skalę. Próby modyfikacji chemicznej w obrębie struktur już dobrze znanych i przebadanych pod kątem ich aktywności hamującej względem GAT prowadzą do powstawania licznych nowych pochodnych, które następnie bada się pod kątem aktywności biologicznej i możliwości wykorzystania w medycynie. Modyfikacji strukturalnej poddaje się między innymi kwas nipekotypowy, którego pochodną jest tiagabina, a w jego obrębie próbuje się modyfikować grupę aminową poprzez wprowadzanie dużych i lipofilnych grup. Opierając się na badaniach zależności struktury związku od jego aktywności (SAR), bada się również nowe pochodne trójcykliczne kwasu nipekotypowego zawierające lipofilowe ugrupowania. Wśród nich najbardziej obiecującą strukturą okazał się związek oznaczony symbolem 6, który pomimo słabszego potencjału przyłączania się do białek transportujących GABA w stosunku do tiagabiny wykazywał porównywalną wartość indeksu terapeutycznego. Dlatego też uważa się, że związek 6 może posłużyć jako struktura wiodąca w badaniach mających na celu poszukiwanie nowych leków przeciwpadaczkowych i przeciwbólowych<sup>31</sup>.

Jest to szczególnie ważne z punktu widzenia zakresu aktywności potencjalnych związków o takim mechanizmie działania. Już w przypadku tiagabiny wykorzystywanej w terapii padaczki wykazano również jej aktywność przeciwbólową, przeciwłękową, przeciwdepresyjną i potencjalne możliwości jej stosowania w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych. Powstające nowe związki mogą okazać się bardziej selektywnymi i silniejszymi inhibitorami względem innej grupy białek transportujących GABA albo wykazywać taki potencjał bez wpły-

---

<sup>30</sup> P. Kowalczyk et al., *Synthesis, Biological Evaluation and Structure-activity Relationship of new GABA Uptake Inhibitors, Derivatives of 4-aminobutanamides*, op. cit.

<sup>31</sup> K. Sałat et al., *Synthesis and Pharmacological Properties of New GABA Uptake Inhibitors*, "Pharmacol. Rep." 2012, No. 64 (4), s. 817–833; K. Sałat, K. Kulig, *GABA Transporters as Targets for New Drugs*, op. cit.

wu hamującego na aktywność lokomotoryczną. Poszukiwanie takich struktur jest bardzo potrzebne, ponieważ istnieje duże prawdopodobieństwo odkrycia w ten sposób nowych leków wykazujących szeroki zakres działań, a jednocześnie charakteryzujących się zmniejszonym potencjałem generowania działań niepożądanych.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy podkreślić rolę układu GABA-ergicznego w modulacji i wpływie na wiele różnych procesów toczących się w organizmie ssaków. Poszukiwanie i badanie nowych struktur oddziałujących na układ GABA-ergiczny jest szczególnie ważne, ponieważ może umożliwić udoskonalenie leczenia bólu i umożliwić lekarzom dobór farmakoterapii w sposób bardziej indywidualny i holistyczny. Co więcej, w indywidualnych przypadkach wybór odpowiedniego leku (lub leków) będzie mógł odbywać się w sposób oparty na takiej ordynacji substancji leczniczych, aby stosując pojedyncze substancje, leczyć jednocześnie kilka schorzeń, na które cierpi pacjent. Również ze względu na ciągle aktualny problem mało efektywnego leczenia bólu nowe związki umożliwią łagodzenie jego odczuwania w trudnych klinicznie przypadkach. W tym względzie dotychczasowe badania są bardzo obiecujące i najprawdopodobniej w najbliższych latach można się spodziewać doniesień o coraz nowszych strukturach chemicznych działających poprzez wpływ na GAT i ich szerszym zastosowaniu nie tylko w terapii bólu, ale jednocześnie w innych wskazaniach terapeutycznych.

## GABA TRANSPORTERS AS A THERAPEUTIC TARGET FOR NEW ANALGESIC DRUGS

### ABSTRACT

$\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) is a widely distributed neurotransmitter in the mammalian central nervous system. Cortical GABA regulates a number of cognitive functions including attention, and working memory and is dysregulated in a number of psychiatric conditions like schizophrenia, insomnia, epilepsy and anxiety disorders. GABA-ergic neurotransmission disorders can exacerbate pain sensations. GABA is removed from the synaptic cleft by specific proteins called plasma membrane GABA transporters (GAT). Mechanisms through which the reported antinociceptive activity of GABA re-uptake inhibitors is mediated have not been defined. In the present work we focus on antinociceptive properties of new compounds which have the ability to inhibit the uptake of GABA and their use as potential drugs for the treatment of pain.

### KEYWORDS

$\gamma$ -aminobutyric acid, GABA transporters, GAT, tiagabine, pain, GABA re-uptake

## BIBLIOGRAFIA

1. Borden L. A., *GABA Transporter Heterogeneity: Pharmacology and Cellular Localization*, "Neurochem. Int." 1996, No. 29 (4), s. 335–356.
2. Calignano A., La Rana G., Giuffrida A., Piomelli D., *Control of Pain Initiation by Endogenous Cannabinoids*, "Nature" 1998, No. 394, s. 277–281.
3. Daemen M. A. R. C. et al., *Upregulation of the GABA-transporter GAT-1 in the Spinal Cord Contributes to Pain Behaviour in Experimental Neuropathy*, "Neurosci. Lett." 2008, No. 444 (1), s. 112–115.
4. Dalby N. O., *Inhibition of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Uptake: Anatomy, Physiology and Effects Against Epileptic Seizures*, "Eur. J. Pharmacol." 2003, No. 479 (1–3), s. 127–137.
5. Enna S. J., *The GABA Receptors*, "Adv. Pharmacol." 2006, Vol. 54.
6. Fundytus M. E., *Glutamate Receptors and Nociception: Implications for the Drug Treatment of Pain*, "CNS Drugs." 2001, No. 15, s. 29–58.
7. Gardina W. J. et al., *An Evaluation of the GABA Uptake Blocker Tiagabine in Animal Models of Neuropathic and Nociceptive Pain*, "Drug Dev. Res." 1998, No. 44 (2–3), s. 106–113.
8. Gosselin D. R. et al., *Upregulation of the GABA Transporter GAT-1 in the Gracile Nucleus in the Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain*, "Neurosci. Lett." 2010, No. 480 (2), s. 132–137.
9. Hu J. H. et al., *Hyperalgesic Effects of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Transporter I in Mice*, "J. Neurosci. Res." 2003, No. 73 (4), s. 565–572.
10. Ipponi A. et al., *Tiagabine Antinociception in Rodents Depends on GABA(B) Receptor Activation: Parallel Antinociception Testing and Medial Thalamus GABA Microdialysis*, "Eur. J. Pharmacol." 1999, No. 368 (2–3), s. 205–211.
11. Iversen L., *Neurotransmitter Transporters and their Impact on the Development of Psychopharmacology*, "Br. J. Pharmacol." 2006, No. 147 (1), s. 82–88.
12. Kania B. F., Juniak M., *Endogenne peptydy opioidowe a ból trzewny*, „Życie Wet.” 2010, nr 85 (3), s. 223–226.
13. Karpowicz-Kulesza D., *Ból neuropatyczny i korzeniowy – czyli zespoły bólowe neurogenne*, "Post. Psychiatr. Neurol." 1998, No. 7, s. 61–67.
14. Kowalczyk P. et al., *2-Substituted 4-hydroxybutanamides as Potential Inhibitors of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Transporters mGAT1–mGAT4: Synthesis and Biological Evaluation*, "Bioorg. Med. Chem." 2013, No. 21 (17), s. 5145–5167.
15. Kowalczyk P. et al., *Synthesis, Biological Evaluation and Structure-activity Relationship of new GABA Uptake Inhibitors, Derivatives of 4-aminobutanamides*, "Eur. J. Med. Chem." 2014, No. 83, s. 256–273.
16. Kwiatkowski K., Mika J., *Rola chemokin w bólu neuropatycznym*, „Ból” 2014, nr 15 (1), s. 19–35.
17. Lajtha A., *Handbook of Neurochemistry and Molecular Biology*, "Neural Membranes and Transport" 2007.
18. Meller S. T., Dykstra C., Gebhart G. F., *Acute Mechanical Hyperalgesia in the Rat Can Be Produced by Coactivation of Spinal Ionotropic AMPA and metabotropic glutamate receptors, activation of phospholipase A2 and generation of Cyclooxygenase Products*, "Prog. Brain Res." 1995, No. 110, s. 177–192.

19. Miletic G. et al., *Muscimol Prevents Long-lasting Potentiation of Dorsal Horn Field potentials in rats with chronic constriction injury exhibiting decreased levels of the GABA Transporter GAT-1*, "Pain" 2003, No. 105 (1–2), s. 347–353.
20. Ng C. H. et al., *Increased Expression of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Transporters GAT-1 and GAT-3 in the Spinal Trigeminal Nucleus after Facial Carrageenan Injection*, "Pain" 2001, No. 92 (1–2), s. 29–40.
21. Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J., *Farmakologia*, red. R. Korbut, Warszawa 2012.
22. Podkowa A. et al., *Pharmacological Activity of Novel GABA Re-uptake Inhibitors in Mice*, "Junio" 2014, No. 26 (1), s. 32–40.
23. Sadock B. J., Sadock V. A., *Kaplan and Sadock's Consise Textbook of Clinical Psychiatry*, 3rd Edition, Philadelphia 2008.
24. Sałat K. et al., *Anticonvulsant Active Inhibitor of GABA Transporter Subtype 1, Tiagabine, with Activity in Mouse Models of Anxiety, Pain and Depression*, "Pharmacol. Rep." 2015, No. 67 (3), s. 465–472.
25. Sałat K. et al., *Synthesis and Pharmacological Properties of New GABA Uptake Inhibitors*, "Pharmacol. Rep." 2012, No. 64 (4), s. 817–833.
26. Sałat K., Kulig K., *GABA Transporters as Targets for New Drugs*, "Future Med. Chem." 2011, No. 3 (2), s. 211–222.
27. Schmitt U. et al., *Effects of GABA-transporter (GAT) Inhibitors on Rat Behavior in Open-field and Elevated Plus-maze*, "Behav. Pharmacol." 1999, No. 10 (2).
28. Smith C. G. S. et al., *GABA Transporter Type 1 (GAT-1) Uptake Inhibition Reduces Stimulated Aspartate and Glutamate Release in the Dorsal Spinal Cord In Vivo Via Different GABAergic Mechanisms*, "Neuropharmacol." 2007, No. 53 (8), s. 975–981.
29. Soudijn W., van Wijngaarden I., *The GABA Transporter and Its Inhibitors*, "Curr. Med. Chem." 2000, No. 7 (10), s. 1063–1079.
30. Suchorzewski M., Wujtewicz M., *Opioidy w leczeniu bólu neuropatycznego*, „Pol. Med. Paliatywna” 2007, nr 1 (2), s. 49–53.
31. Szczudlik A. et al., *Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga*, „Ból” 2014, nr 15 (3), s. 8–21.
32. Wróbel K., Wróbel A., *Ból – analiza zagadnienia, przegląd piśmiennictwa*, „Eduk. Biol. Śr.” 2015, nr 2, s. 20–26.
33. Xu Y. et al., *Hypoalgesia in Mice Lacking GABA Transporter Subtype 1*, "Neurosci. Res." 2008, No. 86 (2), s. 465–470.
34. Żylicz Z., Krajnik M., *Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących*, „Pol. Med. Paliatywna” 2003, nr 2 (1), s. 49–56.

ANNA BAZARNIK

(UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI)

## AKTYWNOŚĆ ELEKTRODERMALNA W METODZIE BIOFEEDBACK – ZASTOSOWANIE KLINICZNE NA PRZYKŁADZIE PADACZKI

### STRESZCZENIE

Aktywność elektrodermalna stanowi jeden z najczęściej wykorzystywanych parametrów w psychofizjologii. Początki jej pomiarów sięgają drugiej połowy XIX wieku. Już wtedy zaobserwowano, że skóra człowieka, szczególnie w tych miejscach, w których znajduje się wiele gruczołów potowych, zmienia swoją oporność, a zmiany te mają związek z subiektywnymi reakcjami emocjonalnymi osób poddawanych pomiarom.

Aktywność elektrodermalna jest wskaźnikiem obwodowego pobudzenia autonomicznego. Została zaobserwowana ponad czterdzieści lat przed tym, jak Hans Berger udokumentował aktywność bioelektryczną mózgu ludzkiego, dokonując pierwszego zapisu elektroencefalograficznego. Mimo to, zainteresowanie jej terapeutycznym wykorzystaniem wzrasta zauważalnie dopiero na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. Zjawisko to uwarunkowane jest między innymi dynamicznym rozwojem metod neuroobrazowania, dzięki którym możliwe jest dokładniejsze opisanie i zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw aktywności elektrodermalnej oraz wskazanie na te obszary mózgu, które są bezpośrednio związane z jej regulacją. Osiągnięcia te przyczyniają się do coraz szerszego zastosowania metody biofeedback opartej na aktywności elektrodermalnej zarówno w diagnostyce, jak i w procesie leczenia. Na szczególną uwagę zasługuje wykorzystanie tej techniki pomocniczo w schorzeniach przewlekłych, na przykład w padaczce lekoopornej.

## SŁOWA KLUCZOWE

biofeedback, aktywność elektrodermalna, przewodnictwo skórne, padaczka

## INFORMACJE O AUTORCE

Anna Bazarnik

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

e-mail: annabazarnik@interia.pl

## PIERWSZE POMIARY AKTYWNOŚCI ELEKTRODERMALNEJ

Aktywność elektrodermalna (*electrodermal activity*, EDA), termin stosowany często wymiennie z przewodnictwem skórnym, to właściwość skóry badana już w drugiej połowie XIX wieku przez francuskiego lekarza Romaina Vigouroux<sup>1</sup>. W tym samym okresie Jean-Martin Charcot prowadził w paryskim szpitalu Salpêtrière badania nad zastosowaniem magnetoterapii oraz hipnozy u osób cierpiących na histerię<sup>2</sup>. Vigouroux, będąc współpracownikiem Charcota, zajmował się leczeniem pacjentów za pomocą kąpeli elektrostatycznych. Podczas tej pracy zaobserwował, że skóra pacjentów charakteryzuje się odmienną opornością, która ulega zmianie w zależności od czasu, jaki upłyne od wytworzenia ładunku w kąpeli elektrostatycznej, oraz od miejsca na ciele, w którym dokonywał pomiaru.

Pod wpływem Charcota w tamtym okresie pozostawał także Charles Féré<sup>3</sup>. Zgłębiając właściwości elektryczne skóry człowieka, zauważył, że po przyłożeniu do niej dwóch elektrod skóra przewodzi przepuszczany przez nią prąd elektryczny nawet o bardzo niskim natężeniu. Féré przyczynił się także do bardziej dynamicznego rozwoju psychofizjologii, wskazując na współzależność procesów psychicznych oraz fizjologicznych. Jako pierwszy udowodnił bowiem, że oporność skóry wobec płynącego prądu elektrycznego jest zmienna i zależy od stanu emocjonalnego osoby badanej oraz od prezentowanych jej bodźców<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> R. Vigouroux, *Sur le role de la resistance electrique des tissues dans l'electro-diagnostic*, "Comptes Rendus Societe de Biologie" 1879, no 31, s. 336–339.

<sup>2</sup> E. Neuman, R. Blanton, *The Early History of Electrodermal Research*, "Psychophysiology" 1970, No. 6 (4), s. 453–475.

<sup>3</sup> C. Féré, *Note on changes in electrical resistance under the effect of sensory stimulation and emotion*, "Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie" 1888, No. 9 (5), s. 217–219.

<sup>4</sup> Były to bodźce o różnych modalnościach, na przykład słuchowe, wzrokowe, smakowe, dotykowe.

Féré uznawany jest najczęściej za odkrywcę zjawiska, które nazwano już po jego śmierci odruchem skórno-galwanicznym (*galvanic skin reflex*, GSR), czyli przejściową zmianą oporności skóry, wywołaną działaniem bodźca zewnętrznego (na przykład hałas) albo wewnętrznego (myśl, emocja).

Féré nie potrafił jednak precyzyjnie wyjaśnić mechanizmów fizjologicznych, które odpowiadałyby za regulację przewodnictwa skórno-galwanicznego. Dopiero Ivan Tarchanoff<sup>5</sup> zasugerował, że przewodnictwo skórno-galwaniczne jest od aktywności unerwionych gruczołów potowych. Tarchanoff prowadził odmienną od Féré rejestrację aktywności elektrodermalnej – stosował metodę endosomatyczną, mierzył zatem potencjał elektryczny skóry, a zewnętrzne źródło prądu nie było konieczne<sup>6</sup>. W niniejszym artykule dalsze odniesienia do pomiaru aktywności elektrodermalnej dotyczyć będą metody stosowanej przez Féré – metody egzosomatycznej. Jest ona obecnie najprostszym sposobem monitorowania przewodnictwa skórno-galwanicznego i polega na pomiarze aktywności elektrodermalnej po przyłożeniu do elektrod prądu o stałym, niewielkim natężeniu.

Kolejnym badaczem, który podjął problematykę związku pomiędzy przewodnictwem skórno-galwanicznym a odczuwanymi emocjami, był szwajcarski psychiatra i psychoterapeuta, uczeń Zygmunta Freuda – Carl Gustav Jung<sup>7</sup>. Odczytując swoim pacjentom listę różnych słów, zauważył, że wzrost aktywności elektrodermalnej związany był z tymi słowami, które odnosiły się do ważnych dla pacjenta przeżyć. Zmiana w poziomie przewodnictwa skórno-galwanicznego stanowiła dla Junga wskazówkę co do kierunku dalszej pracy terapeutycznej<sup>8</sup>. W ten sposób jako pierwszy wskazał on na możliwości zastosowania pomiaru przewodnictwa skórno-galwanicznego w diagnostyce oraz w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Praktyczne wykorzystanie pomiaru aktywności elektrodermalnej przez organy śledcze miało miejsce w Kalifornii w latach dwudziestych XX wieku pod postacią wariografu. Niestety, popularny „wykrywacz kłamstw” charakteryzuje się niską trafnością i nie demaskuje braku prawdomówności. Amerykańska Naro-

---

<sup>5</sup> I. Tarchanoff, *Galvanic phenomena in the human skin during stimulation of the sensory organs and during various forms of mental activity*, „Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere” 1890, 46, s. 46–55.

<sup>6</sup> M. E. Dawson, A. M. Schell, D. L. Filion, *The Electrodermal System*, [w:] *Handbook of Psychophysiology*, eds. J. T. Cacioppo, L. G. Tassinari, G. B. Bernston, Cambridge 2007, s. 159–181.

<sup>7</sup> C. G. Jung, *Studies in word-association; experiments in the diagnosis of psychopathological conditions carried out at the Psychiatric clinic of the University of Zurich, under the direction of C. G. Jung*, New York 1919, [online] <https://archive.org/stream/studiesinwordass00jung#page/446/mode/2up> [dostęp: 20.09.2015].

<sup>8</sup> Życie oraz pracę Junga przedstawia film w reżyserii Roberta Faenza *Prendimi l'Anima* z 2002 roku oraz nieco uboższy, choć bardziej popularny obraz z 2011 roku w reżyserii Davida Cronenberga – *A Dangerous Method*.

dowa Akademia Nauk (The National Academy of Sciences)<sup>9</sup> podaje, iż aktywność elektrodermalna stanowi parametr psychofizjologiczny niespecyficzny dla kłamstwa, co oznacza, że zmiany w zakresie przewodnictwa skórnoego u osoby badanej mogą występować w różnych sytuacjach. Kłamanie z perspektywy psychofizjologii nie wyróżnia się natomiast specyficznym wzorcem reakcji<sup>10</sup>. Wykorzystanie wariografu pokazało jednak, iż przewodnictwo skórne zmienia się wyraźnie w sytuacjach odczuwania silnych emocji – w tym przypadku najczęściej związanych z sytuacją policyjnego przesłuchania.

Nie wszyscy jednak odczuwają silne emocje w tych samych okolicznościach. Osoby spełniające kryteria diagnostyczne psychopatii, cechujące się przede wszystkim ubogą kontrolą własnego zachowania oraz osłabioną zdolnością do odczuwania wyrzutów sumienia, manifestują obniżony poziom aktywności elektrodermalnej w porównaniu z osobami zdrowymi, nawet w sytuacji zagrożenia karą<sup>11</sup>. Dzięki badaniom z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) możliwe jest powiązanie psychopatii z upośledzeniem funkcji ciała migdałowatego oraz jego nieprawidłowymi połączeniami z różnymi obszarami kory przedczołowo-oczodołowej<sup>12</sup>, czemu towarzyszy niska reaktywność w zakresie aktywności elektrodermalnej.

## MECHANIZMY NEURONALNE ODPOWIEDZIALNE ZA REGULACJĘ AKTYWNOŚCI ELEKTRODERMALNEJ

Przewodnictwo skórne zmienia się w zależności od aktywności gruczołów potowych ekrynowych, znajdujących się przede wszystkim na powierzchniach dłoni oraz na podeszwach stóp. Główną rolę gruczołów potowych ekrynowych stanowi termoregulacja, jednak ich wzmożona aktywność na dłoniach oraz stopach najczęściej kojarzona jest z poceniem się związanym z odczuwanymi emocjami<sup>13</sup>. Gruczoły potowe w tych obszarach są zatem bardziej reaktywne wobec

---

<sup>9</sup> National Research Council, *The Polygraph and Lie Detection*, Committee to Review the Scientific Evidence on the Polygraph. Division of Behavioral and Social Sciences and Education, Washington DC 2003.

<sup>10</sup> To, co ukazuje wariograf, to przede wszystkim stan podwyższonego wzbudzenia (*arousal*), który może się wiązać zarówno z radością, jak i lękiem. Wysoki poziom wzbudzenia obserwować można także podczas aktywności umysłowej.

<sup>11</sup> M. F. Lorber, *Electrical activity of the skin: Its measurement and uses in psychophysiology*, [w:] *Handbook of Psychophysiology*, eds. N. S. Greenfield, R. A. Sternbach, New York 1972, s. 367–418.

<sup>12</sup> J. R. Blair, *Neurobiological basis of psychopathy*, „B. J. Psych.” 2003, No. 182 (1), s. 5–7.

<sup>13</sup> R. Edelberg, *Electrical activity of the skin: Its measurement and uses in psychophysiology*, [w:] *Handbook of Psychophysiology*, op. cit., s. 367–418.



bodźców o charakterze psychologicznym niż termicznym. Pot, będąc głównie roztworem soli oraz innych związków mineralnych, wpływa na przewodność skóry, co wyraża się w podwyższeniu wartości aktywności elektrodermalnej w pomiarze.

Aktywnością gruczołów potowych ekrynowych steruje część współczulna (sympatyczna) autonomicznego układu nerwowego. Wydzielanie większej ilości potu, głównie na dłoniach, jest zatem składową aktywizującej roli układu sympatycznego, obok na przykład rozszerzenia źrenicy oka, podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi oraz rozkładu glikogenu w wątrobie. W przypadku sympatycznego unerwienia gruczołów potowych neuroprzebieżnikiem jest acetylocholina.

Emocje mają ścisły związek z odczuciami cielesnymi. Ludzie odczuwają emocje poprzez ciało. Powiązanie to widoczne jest nawet w potocznych związkach frazeologicznych: „kamień z serca”, „zimne poty” albo „motyle w brzuchu” i jest uniwersalne – zwroty te można bowiem znaleźć także w innych językach<sup>14</sup>. To potoczne rozumienie zależności emocje-ciało istniało, jeszcze zanim badania z zakresu neuronauk pozwoliły na zlokalizowanie w podwzgórzu głównej wspólnej struktury mózgu dla regulacji zarówno funkcji układu autonomicznego, jak i procesów emocjonalnych<sup>15</sup>.

Centralne mechanizmy neuronalne odpowiedzialne za regulację aktywności elektrodermalnej są złożone i nie ograniczają się do konkretnej struktury mózgu, lecz raczej obejmują wzajemne oddziaływania pomiędzy różnymi strukturami. Badanie ośrodków korowych biorących udział w modulowaniu aktywności elektrodermalnej ma swój początek w obserwacji osób z uszkodzeniami mózgu. Zauważono, iż uszkodzenie kory czołowej związane jest ze znacznym obniżeniem aktywności elektrodermalnej<sup>16</sup>. Najnowsze badania obejmują przede wszystkim jednoczesne monitorowanie aktywności mózgu przy użyciu fMRI oraz rejestrowanie aktywności elektrodermalnej. Boucsein<sup>17</sup> opisuje te obszary mózgu, które biorą udział w regulacji aktywności elektrodermalnej i grupuje je w trzy szlaki.

---

<sup>14</sup> Przykładowo „motyle w brzuchu” to wyrażenie często używane w języku włoskim (*le farfalle nello stomaco*) i hiszpańskim (*mariposas en el estómago*), a także w angielskim (*butterflies in the stomach*).

<sup>15</sup> H. Sequeira, J. C. Roy, *Cortical and hypothalamolimbic control of electrodermal responses*, [w:] *Progress in Electrodermal Research*, eds. J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles, J. H. Gruzelier, New York 1993, s. 93–114.

<sup>16</sup> A. Damasio, *Błąd Kartezjusza. Emocje, rozum i ludzki mózg*, tłum. M. Karpiński, Poznań 1999, s. 237–239. U osób z grupy kontrolnej prezentowane im obrazy o treści budzącej silne emocje wyzwały znaczne zmiany przewodnictwa skórnoego. Obrazy obojętne natomiast takich zmian nie powodowały. Osoby z uszkodzonymi płacami czołowymi nie wykazywały żadnych zmian w zakresie przewodnictwa skórnoego, mimo iż dobrze je odpamiętywały i potrafiły o nich dyskutować.

<sup>17</sup> W. Boucsein, *Electrodermal Activity*, New York 2012, s. 39–41.

Pierwszy obejmuje korę przedruchową (pole 6 Brodmanna) oraz jądra podstawy. Drugim poziomem kontroli aktywności elektrodermalnej jest podwzgórze oraz struktury układu limbicznego. Trzeci mechanizm regulacji obejmuje natomiast układ siatkowaty w pniu mózgu<sup>18</sup>. Ostatnio, dzięki badaniom nad mechanizmami ukierunkowanej uwagi, nadrzędna rola w modulowaniu aktywności elektrodermalnej przypisywana jest brzuszno-przyśrodkowej korze przedczołowej<sup>19</sup>.

## WYKORZYSTANIE POMIARU AKTYWNOŚCI ELEKTRODERMALNEJ

Pierwotnie do pomiaru przewodnictwa skórniego używano przede wszystkim galvanometru<sup>20</sup>, stąd też aktywność elektrodermalną zwykło się nazywać odruchem skórno-galwanicznym. Obecnie dostępne są urządzenia elektroniczne niewielkich rozmiarów, za pomocą których można rejestrować przewodnictwo skórne nawet bez użycia past czy żeli przewodzących i zapisywać uzyskane wyniki w formie cyfrowej. Wystarczy jedynie para stalowych elektrod mocowanych do opuszków palców: wskazującego i środkowego, głowica, kabel USB łączący głowicę z komputerem oraz właściwe oprogramowanie komputerowe. Fot. 1 przedstawia urządzenia potrzebne do rejestracji przewodnictwa skórniego.

Fot. 1: Urządzenia niezbędne do przeprowadzenia pomiaru oraz treningu EDA biofeedback: głowica, elektrody, kabel USB, komputer



Źródło: materiały własne.

---

<sup>18</sup> H. Sequeira, J. C. Roy, op. cit.

<sup>19</sup> Y. Nagai, H. D. Critchley, E. Featherstone, M. R. Trimble, R. J. Dolan, *Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a "default mode" of brain function*, "NeuroImage" 2004, No. 22, (1), s. 243–251.

<sup>20</sup> I. Tarchanoff, op. cit.

Cyfryzacja pomiaru aktywności elektrodermalnej pozwoliła także na wyróżnienie w jej obrębie różnych składowych. Z perspektywy klinicznej należy zwrócić uwagę na jej dwa główne komponenty. Pierwszy reprezentuje tak zwaną aktywność toniczną. Są to wszystkie powolne zmiany w ogólnym poziomie przewodnictwa skórno (skin conductance level, SCL)<sup>21</sup>. Poziom ten wyraża ogólne pobudzenie autonomiczne. Drugą składową aktywności elektrodermalnej jest tak zwana aktywność fazowa, która nakłada się na ogólny SCL. Są to wszystkie gwałtowne zmiany w przewodnictwie skórno, najczęściej obserwowane w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne, na przykład niespodziewany dźwięk, albo też bodźce wewnętrzne, na przykład aktywność poznawcza lub pobudzenie emocjonalne. Generowane odpowiedzi określane są mianem odpowiedzi fazowych wywołanych lub też odpowiedzi przewodnictwa skórno (skin conductance responses, SCRs)<sup>22</sup>. Zarówno SCL, jak i SCRs wyrażane są w jednostce przewodności, jaką jest microsiemens ( $\mu\text{S}$ ). Wyższe, a zatem lepsze przewodnictwo skórno (oznaczające jednocześnie niższą, gorszą oporność skóry) stanowi zatem informację o podwyższonym pobudzeniu autonomicznym. Za generowanie i regulację SCRs oraz SCL odpowiadają różne obszary mózgu. Amplituda SCRs, czyli wielkość zmian w zakresie odpowiedzi fazowych, zależy od wielu mechanizmów, między innymi od wyjściowego SCL, charakteru działającego bodźca oraz subiektywnego znaczenia, jakie przypisuje mu osoba badana. Ryc. 1 przedstawia przykładowy zapis aktywności elektrodermalnej.

Aktywność elektrodermalna zależy między innymi od ilości potu wydzielanego przez gruczoły ekrynowe. Zatem im większa wilgotność skóry palców, do której przypięte są elektrody, tym wyższe wartości przewodnictwa można oczekiwać. Do zmiennych zniekształcających pomiar aktywności elektrodermalnej należy przede wszystkim temperatura w pomieszczeniu, w którym dokonywany jest pomiar. Wraz z jej wzrostem mikropotliwość skóry dłoni staje się bardziej intensywna. Aby uniknąć zakłócającego wpływu tej zmiennej, zaleca się utrzymywanie w pomieszczeniu stałej temperatury, najlepiej w granicach 22–24 stopni Celsjusza<sup>23</sup>. Dodatkowo zaobserwowano, że wraz z wiekiem średnie wartości przewodnictwa skórno u osób zdrowych maleją. Spowodowane jest to spadkiem aktywności gruczołów potowych na całym ciele, ale też fizjologicznymi procesami starzenia się skóry, polegającymi na jej wysuszeniu się.

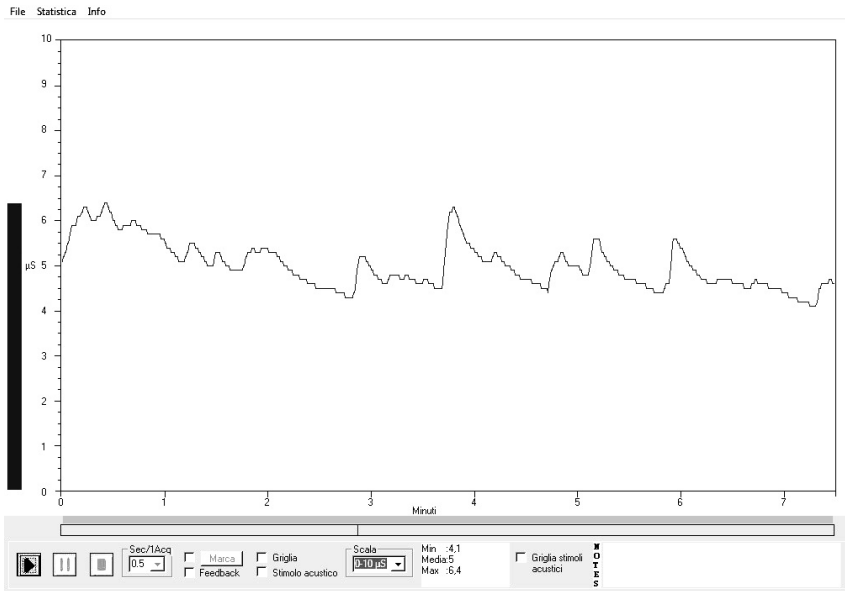
---

<sup>21</sup> R. Edelberg, op. cit.

<sup>22</sup> J. J Braithwaite, D. G. Watson, R. Jones, M. Rowe, *A Guide for Analysing Electrodermal Activity (EDA) & Skin Conductance Responses (SCRs) for Psychological Experiments. Technical Report: Selective Attention & Awareness Laboratory*, Birmingham 2015, s. 4.

<sup>23</sup> Ibidem, s. 42.

Ryc. 1: Aktywność elektrodermalna (EDA): Poziom przewodnictwa skórny (SCL) z licznymi odpowiedziami fazowymi (SCRs)



Źródło: opracowanie własne.

W niektórych urządzeniach do pomiaru aktywności elektrodermalnej używa się dodatkowo past przewodzących, których podstawową rolą jest nawilżenie skóry i tym samym zwiększenie jej przewodności. Jeśli terapeuta lub badacz decyduje się na używanie żelu lub pasty przewodzącej, powinien stosować ten zabieg konsekwentnie, każdorazowo i u każdej osoby badanej. W innym wypadku porównanie uzyskanych wyników nie będzie możliwe. Kolejną zmienną zniekształcającą pomiar aktywności elektrodermalnej są leki wpływające na funkcjonowanie centralnego układu nerwowego. Zagadnienie to jest dość obszerne. Jako przykład można podać stosowanie popularnych leków przeciwlękowych i nasennych – benzodiazepin, które wyraźnie wpływają na obniżenie aktywności elektrodermalnej. Ważne jest zatem, aby przed dokonywaniem pomiaru zebrać od badanego dokładny wywiad.

Przewodnictwo skórne jest parametrem fizjologicznym wykorzystywanym w wielu badaniach już od XIX wieku, głównie z uwagi na łatwość jego pomiaru, a także stosunkowo niskie koszty potrzebnej do tego aparatury. Aktywność elektrodermalna stanowi wskaźnik psychofizjologicznego pobudzenia części sympatycznej autonomicznego układu nerwowego i jest zależna od intensywności bodźca oraz/lub od jego psychologicznego znaczenia. Jest zatem związana z procesami poznawczymi oraz dynamiką emocjonalną.

Aktywność elektrodermalną mierzono dotychczas w wielu stanach chorobowych. Najlepiej poznano jej wzorzec u osób cierpiących na zaburzenia lękowe<sup>24</sup>. Osoby te manifestują wyższy poziom przewodnictwa skórniego oraz hiperreaktywność wyrażoną w większej ilości odpowiedzi fazowych na bodźce dźwiękowe i ich wyższej amplitudzie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, u których zaburzeń lękowych nie zdiagnozowano. Gdy bodźce dźwiękowe ustają, u osób zdrowych obserwowano systematyczny spadek poziomu przewodnictwa skórniego. Natomiast u osób z zaburzeniami lękowymi poziom ten wzrastał. Reakcję tę potwierdzono w kolejnych badaniach<sup>25</sup>, wyjaśniając ją ogólnym podwyższonym poziomem pobudzenia osób odczuwających wysoki poziom lęku. Co więcej, u osób zdrowych po serii kilku nieprzyjemnych dźwięków amplituda odpowiedzi fazowych wywołanych przy każdym kolejnym dźwięku malała. Takiego procesu habituacji nie zaobserwowano u osób z zaburzeniami lękowymi.

Lęk ma swoje korelaty psychiczne (uczucie napięcia, zamartwianie się, obawa) oraz somatyczne, będące wynikiem aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz autonomicznego układu nerwowego (ucisk/ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, pocenie się, drżenie)<sup>26</sup>. Osoby z podwyższonym poziomem lęku cechuje znacznie wyższe ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz nagłej śmierci sercowej<sup>27</sup>. Natomiast u osób cierpiących na zaburzenie lękowe z napadami lęku ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca wzrasta dwukrotnie<sup>28</sup>.

Powyższe doniesienia sugerują potrzebę podejmowania diagnostyki kardiologicznej u osób cierpiących na zaburzenia lękowe oraz badania poziomu lęku u pacjentów kardiologicznych. Ponieważ lęk związany jest z aktywacją sympatycznej części układu autonomicznego, jego pomiar jest możliwy pośrednio za pomocą pomiaru aktywności elektrodermalnej.

---

<sup>24</sup> M. H. Lader, L. Wing, *Habituation of the psycho-galvanic reflex in patients with anxiety states and in normal subjects*, "J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry" 1964, No. 27, s. 210–218.

<sup>25</sup> P. K. Chattopadhyay, P. K. Biswas, *Characteristics of galvanic skin response in anxious patients and normal subjects*, "Indian Journal of Clinical Psychology" 1983, No. 10, s. 159–164.

<sup>26</sup> M. S. Player, L. E. Peterson, *Anxiety disorders, hypertension and cardiovascular risk: a review*, "Int. J. Psychiat. Med." 2011, No. 41 (4), s. 365–377.

<sup>27</sup> A. M. Roest, E. J. Martens, P. de Jonge, J. Denollet, *Anxiety and risk of incident coronary heart disease: A meta-analysis*, "American College of Cardiology" 2010, No. 56 (1), s. 38–46.

<sup>28</sup> A. Gomez-Caminero, W. A. Blumentals, L. J. Russo, R. R. Brown, R. Castilla-Puentes, *Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a National Managed Care Database*, "Psychosom. Med." 2005, No. 67, s. 688–691.

W zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym zaobserwowano liczne spontaniczne odpowiedzi fazowe o wysokiej amplitudzie oraz potwierdzono ich związek z pojawiającymi się obsesyjnymi myślami<sup>29</sup>.

Osoby z rozpoznaniem depresji cechuje obniżony poziom przewodnictwa skórniego oraz hiporeaktywność w zakresie odpowiedzi fazowych wywołanych bodźcami akustycznymi<sup>30</sup>. Wskazuje się, iż poziom przewodnictwa skórniego obniża się wraz z nasilaniem się objawów depresyjnych i może poprzedzać diagnozę depresji. Co więcej, seria długofalowych badań ukazuje, że elektrodermalna hiporeaktywność stanowi wskaźnik skłonności samobójczych w depresji<sup>31</sup>.

Zmiany w zakresie EDA zaobserwowano także w chorobach o wyraźnie zaznaczonej cykliczności. Na przykład w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych SCL w fazie depresji było znacznie obniżone, wzrastało natomiast wraz ze zbliżającą się fazą manii<sup>32</sup>. Wzrost ten poprzedzał wystąpienie wzmoczonej aktywności i energii oraz podwyższenie nastroju u chorych.

W schizofrenii, gdy obecne są tak zwane objawy pozytywne (inaczej wytwórcze, na przykład omamy czy urojenia), w pomiarze EDA występują liczne spontaniczne odpowiedzi fazowe<sup>33</sup>. Objawy negatywne (na przykład apatia, spłylenie i zubożenie reakcji emocjonalnych) związane są natomiast, podobnie jak w przypadku depresji, z hiporeaktywnością w zakresie przewodnictwa skórniego oraz redukcją spontanicznych odpowiedzi fazowych<sup>34</sup>. Podwyższony poziom EDA w schizofrenii w fazie remisji może stanowić zatem sygnał ostrzegawczy przed nawrotem choroby.

---

<sup>29</sup> S. G. Hofmann, D. A. Moscovitch, B. T. Litz, *The worried mind: autonomic and prefrontal activation during worrying*, "Emotion" 2005, No. 5 (4), s. 464–475.

<sup>30</sup> S. R. Sponheim, J. J. Allen, W. G. Iacono, *Selected psychophysiological measures in depression: The significance of electrodermal activity, electroencephalographic asymmetries and contingent negative variation to behavioral and neurobiological aspects of depression*, [w:] *The behavioral high risk paradigm in psychopathology*, ed. G. A. Miller, New York 1995, s. 222–249.

<sup>31</sup> L. H. Thorell, M. Wolfersdorf, R. Straub, J. Steyer, S. Hodgkinson, W. P. Kaschka, M. Jandl, *Electrodermal hyporeactivity as a trait marker for suicidal propensity in uni- and bipolar depression*, "J. Psychiatr. Res." 2013, No. 47 (12), s. 1925–1931.

<sup>32</sup> W. G. Iacono, D. T. Lykken, L. J. Pelouquin, A. E. Lumry, R. H. Valentine, V. B. Tuason, *Electrodermal activity in euthymic unipolar and bipolar affective disorders. A possible marker for depression*, "Arch. Gen. Psychiatry" 1983, No. 40 (5), s. 557–565.

<sup>33</sup> T. Scrimali, *Entropy of Mind and Negative Entropy. A Complex Cognitive Approach to Schizophrenia and its Therapy*, London 2008, s. 83–88.

<sup>34</sup> T. P. Zahn, C. D. Frith, S. R. Stainhauer, *Autonomic functioning in schizophrenia: electrodermal activity, heart rate, pupillography*, [w:] *Handbook of Schizophrenia*, vol. 5: *Neuropsychology, psychophysiology and information processing*, eds. S. R. Steinhauer, J. H. Gruzelier, J. Zubin, Amsterdam 1991, s. 185–224.

U osób cierpiących na zaburzenia odżywiania SCL wzrasta gwałtownie, gdy prezentuje się im jedzenie lub prosi o obserwowanie własnego ciała<sup>35</sup>.

Powyższe badania nie wyczerpują wszystkich zaobserwowanych dotychczas wzorców aktywności elektrodermalnej ani też nie opisują wszystkich zaburzeń, w których ją mierzono. Sugerują jednak główne obszary wykorzystania monitorowania aktywności elektrodermalnej pomocniczo w diagnozie oraz w terapii.

Mimo tak szeroko rozpowszechnionego wykorzystania pomiaru przewodnictwa skórnoego niedostateczne rozumienie mechanizmów stojących za jego regulacją stanowiło przez wiele lat przeszkodę na drodze do wskazania jednoznacznych modeli jego terapeutycznego zastosowania. Neuroobrazowanie za pomocą fMRI oraz interdyscyplinarne badania z zakresu fizjologii, anatomii i psychologii przyniosły lepsze zrozumienie zależności pomiędzy aktywnością mózgu a zmianami w zakresie przewodnictwa skórnoego. Bardzo ważnym etapem dla terapeutycznego wykorzystania przewodnictwa skórnoego był także dynamiczny rozwój metody biofeedback od końca lat sześćdziesiątych XX wieku w Stanach Zjednoczonych<sup>36</sup>.

## BIOFEEDBACK

Biologiczne sprzężenie zwrotne (biofeedback) to technika umożliwiająca stopniowe nabywanie kontroli nad różnymi parametrami fizjologicznymi, na przykład nad aktywnością bioelektryczną mózgu (moduł EEG biofeedback, inaczej neurofeedback), rytmem pracy serca (HRV biofeedback) czy też przewodnictwem skórnoym (GSR lub EDA biofeedback). Proces ten jest osiągalny dzięki treningom z wykorzystaniem urządzeń, które trafnie mierzą oraz dostarczają informacji o zmianach danego parametru fizjologicznego w postaci zrozumiałego dla osoby trenującej sygnału zwrotnego – najczęściej wizualnego i/lub dźwiękowego. Podstawowym celem każdego modułu biofeedback jest nabycie umiejętności rozpoznawania zmian w zakresie różnych parametrów fizjologicznych, nauka kojarzenia ich z występowaniem określonych myśli i emocji, ich aktywna regulacja oraz stopniowe uzyskiwanie kontroli nad tymi procesami, które wcześniej nie były (właściwie lub wcale) rozpoznawane. Na przykład w metodzie

---

<sup>35</sup> T. Scrimali, L. Grimaldi, *Fineo & Tantalò: A complex systems-oriented cognitive approach in the treatment of patients with eating disorders*, "Archives of Psychiatry and Psychotherapy" 2003, No. 5 (1), s. 15–30.

<sup>36</sup> J. Kamiya, *Operant control of the EEG alpha rhythm and some of its reported effects on consciousness*, [w:] C. Tart, *Altered States of Consciousness*, New York 1969; W. Wysocka, B. M. Sterman, *Instrumental Conditioning of Sensorimotor Cortex EEG Spindles in the Waking Cat*, "Physiology and Behavior" 1968, No. 3, s. 703–707.

EEG biofeedback można pracować nad wzmacnianiem fal alfa, najczęściej związanych z głęboką relaksacją, podwyższoną wydolnością psychiczną, szybkim przetwarzaniem informacji oraz twórczym myśleniem. Osoba trenująca, u której amplituda tej fali wzrasta, usłyszy spokojny, przyjemny dźwięk, na przykład śpiew ptaków. Będzie to dla niej sygnał, iż zastosowane przez nią strategie regulacji są skuteczne. Gdy amplituda rytmu alfa maleje, słyhać będzie nieprzyjemny hałas. Hałas w tym przypadku stanowi informację dla osoby trenującej, iż powinna zastosować inne strategie, które doprowadzą do wzrostu amplitudy alfa i pojawienia się śpiewu ptaków. Tymi strategiami może być skupienie uwagi na jakiejś myśli, wspomnieniu, albo też koncentracja na własnym oddechu lub innych odczuciach pochodzących z ciała. To od osoby trenującej zależy, jaką strategię uzna za najbardziej skuteczną.

Obecnie metoda EEG biofeedback jest stosowana komplementarnie w leczeniu między innymi zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), ADD, chronicznego bólu, zaburzeń lękowych, a także w padaczkę<sup>37</sup>. Z metody neurofeedback skorzystać mogą także osoby, które nie uskarżają się na żadne specyficzne dolegliwości, a chciałyby poprawić swoje codzienne funkcjonowanie, na przykład w zakresie koncentracji albo lepszego regulowania odczuwanego napięcia.

Metoda biofeedback nie tylko zatem umożliwi świadomą zmianę wartości różnych parametrów fizjologicznych, ale także prowadzi do zmiany towarzyszących im procesów poznawczych oraz emocjonalnych. W tym rozumieniu biofeedback nie opiera się jedynie na modelu warunkowania instrumentalnego, w którym sygnał zwrotny stanowi wzmocnienie – nagrodę (na przykład przyjemny dźwięk, zdobywanie punktów) lub karę (nieprzyjemny dźwięk, brak punktów). Informacja zwrotna podlega jednak interpretacji osoby trenującej i zgodnie z koncepcją motorycznych teorii umysłu (*motor theories of the mind*)<sup>38</sup> to trenujący nadaje znaczenie sygnałowi zwrotnemu, a każdy proces uczenia się polega na aktywnym tworzeniu pożądanego zmiany. Metoda biofeedback umożliwia więc czynny udział jednostki w procesie leczenia i daje dodatkową szansę na rozwój własnych zasobów.

Aktywną rolę osoby trenującej widać szczególnie wyraźnie w module EDA biofeedback. Przewodnictwo skórne jest parametrem fizjologicznym o niespecyficznym charakterze. Dla przykładu, jego wysokie wartości mogą świadczyć o odczuwanym lęku, złości, pobudzeniu seksualnym, ale też o intensywnej ak-

---

<sup>37</sup> C. Yucha, D. Montgomery, *Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback*, Wheat Ridge: Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback 2008, s. 6–67.

<sup>38</sup> W. B. Weimer, *A conceptual framework for cognitive psychology: motor theories of the mind*, [w:] *Perceiving, Acting and Knowing. Towards an Ecological Psychology*, eds. R. Shaw, J. Bransford, Hillsdale 1997, s. 267–284.



tywności poznawczej. Zatem aby móc regulować poziom aktywności elektrodermalnej, trzeba najpierw rozpoznać, co (na przykład jaki stan emocjonalny) reprezentuje jej podwyższone i obniżone wartości, następnie nadać temu stanowi emocjonalnemu znaczenie, zinterpretować go. Proces ten stanowi jeden z nieodłącznych elementów każdej psychoterapii. Jung już na początku XX wieku wykorzystywał pomiar przewodnictwa skórniego, a w swojej pracy terapeutycznej z pacjentami wskazywał na wzajemne zależności procesów psychofizjologicznych, poznawczych oraz emocjonalnych.

Obecnie wykorzystanie metody EDA biofeedback nie ogranicza się jednak jedynie do wspomaganiania terapii zaburzeń psychicznych. Coraz lepiej udokumentowane są oddziaływania terapeutyczne przy zastosowaniu metody EDA biofeedback w padaczce lekoopornej.

## BIOFEEDBACK AKTYWNOŚCI ELEKTRODERMALNEJ W PADACZCE

Padaczka należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych. W Polsce choruje na nią około 400 tys. osób<sup>39</sup>. Farmakoterapia stanowi główną formę oddziaływania celem redukcji napadów padaczkowych. Oporność na leczenie dotyczy jednak ponad 30% wszystkich pacjentów z padaczką, a jej konsekwencją jest między innymi gorsza jakość życia, utrata niezależności, a także zaburzenia funkcji intelektualnych, zaburzenia nastroju, większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych w związku z politerapią oraz wyższe wskaźniki umieralności<sup>40</sup>. Dane te sugerują, że w Polsce u około 120 tys. osób cierpiących na padaczkę ciągle występują napady mimo przyjmowania nawet kilku leków przeciwpadaczkowych. Oddziaływanie metodą EEG biofeedback u osób z padaczką lekooporną przynosi znaczną redukcję napadów, co zostało potwierdzone w wielu badaniach<sup>41</sup>, i polega przede wszystkim na wzmocnieniu rytmu somotorycznego (SMR).

---

<sup>39</sup> J. Jędrzejczak, P. Zwoliński, *Padaczka*, [w:] *Choroby układu nerwowego*, red. W. Kozubski, P. Liberski, Warszawa 2004, s. 442–466.

<sup>40</sup> K. J. Meador, R. Kapur, D. W. Loring, A. M. Kanner, M. J. Morrell, *Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation*, "Epilepsy Behav." 2015, No. 45, s. 242–247.

<sup>41</sup> L. Zhao, W. Wu, Z. Liang, G. Hu, *Changes in EEG measurements in intractable epilepsy patients with neurofeedback training*, "Progress in Natural Science" 2009, No. 19, s. 1509–1514; G. Tan, J. Thornby, D. C. Hammond, U. Strehl, B. Canady, K. Arnemann, D. A. Kaiser, *Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy*, "Clin. EEG Neurosci." 2009, No. 40 (3), s. 173–179.

Podobną skuteczność w redukcji napadów odnotowano, wykorzystując metodę EDA biofeedback<sup>42</sup>. Dotychczasowe publikacje na ten temat są nieliczne i przedstawiają badania z udziałem niewielkiej grupy osób, z różnymi rodzajami padaczki lekoopornej, niemniej jednak sugerują, że uzyskane rezultaty terapeutyczne są trwałe<sup>43</sup>. W jednym z badań 60% pacjentów z aktywnie trenującej grupy EDA biofeedback wykazało redukcję napadów padaczkowych o więcej niż 50%. Ponadto, im większej zmianie uległa wartość przewodnictwa skórniego, tym niższa była częstotliwość napadów. Podobne rezultaty uzyskano w badaniu z udziałem osób z lekooporną padaczką skroniową<sup>44</sup>.

Według relacji pacjentów napady padaczkowe pojawiają się u nich najczęściej w sytuacjach, w których odczuwają napięcie i lęk<sup>45</sup>. Wielu z nich podejmuje behawioralne środki zapobiegawcze, mające na celu przeciwdziałanie wystąpienia napadu<sup>46</sup>. Wśród tych działań znajduje się między innymi próba zmiany poziomu pobudzenia. Trening EDA biofeedback umożliwia naukę monitorowania poziomu ogólnej aktywacji oraz stopniowe uzyskiwanie nad nim kontroli.

Podwyższanie poziomu przewodnictwa skórniego może wskazywać na wzrost odczuwanego stresu, jednak w badaniach nie zaobserwowano istnienia takiej zależności<sup>47</sup>.

Wiele doniesień wskazuje na częstsze występowanie zaburzeń psychicznych u chorych z padaczką w porównaniu z ogólną populacją<sup>48</sup>. W przypadku chorych z padaczką lekooporną objawy psychopatologiczne są bardziej nasilone i dotyczą najczęściej zaburzeń depresyjnych oraz lękowych, które często nie są jednak rozpoznawane ani leczone<sup>49</sup>. Fakt ten sugeruje potrzebę zebrania większej ilości kontrolowanych danych.

<sup>42</sup> T. Scrimali, D. Tomasello, M. Sciuto, *Integrating electrodermal biofeedback into pharmacologic treatment of grand mal seizures*, "Front. Hum. Neurosci." 2015, No. 9, s. 252, doi: 10.3389/fnhum.2015.00252.

<sup>43</sup> Y. Nagai, M. R. Trimble, *Long-term effects of electrodermal biofeedback training on seizure control in patients with drug-resistant epilepsy: Two case reports*, "Epilepsy Res." 2014, No. 108, s. 149–152.

<sup>44</sup> J. A. Micoulaud-Franchi, I. Kotwas, L. Lanteaume, Ch. Berthet, M. Bastien, J. Vion-Dury, A. McGonigal, F. Bartolomei, *Skin conductance biofeedback training in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy and stress-triggered seizures: A proof-of-concept study*, "Epilepsy Behav." 2015, No. 41, s. 244–250.

<sup>45</sup> D. Antebi, J. Bird, *The facilitation and evocation of seizures. A questionnaire study of awareness and control*, "B. J. Psych." 1993, No. 162, s. 759–764.

<sup>46</sup> P. B. Fenwick, *The behavioural treatment of epilepsy generation and inhibition of seizures*, "Neurologic Clinics." 1994, No. 12, s. 175–202.

<sup>47</sup> J. A. Micoulaud-Franchi et. al., op. cit., s. 244.

<sup>48</sup> J. F. Tellez-Zenteno, S. B. Patten, N. Jetté, J. Williams, S. Wiebe, *Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis*, "Epilepsia" 2007, No. 48 (12), s. 2336–2344.

<sup>49</sup> M. Bosak, D. Dudek, M. Siwek, *Depresja u chorych z padaczką*, „Psychiatria Polska” 2012, nr 5, s. 891–902.

W dostępnych badaniach wykazano także istnienie wspomnianej odwrotnej zależności między pobudzeniem korowym (wskaźnik stanowiła ujemna fala oczekiwania – *contingent negative variation*, CNV) a pobudzeniem autonomicznym mierzonym obwodowo i wyrażonym w przewodnictwie skórny<sup>50</sup>. Związek pomiędzy pobudzeniem korowym a obwodową aktywnością autonomiczną jest ciągle słabo poznany, jednak badania z użyciem fMRI wskazują na istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy aktywnością brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej a poziomem przewodnictwa skórny<sup>51</sup>. Na tej podstawie można przypuszczać, że modulowanie aktywności elektrodermalnej za pomocą metody EDA biofeedback wpływa na zmianę pobudzenia korowego oraz redukcję napadów padaczkowych.

## WYKORZYSTANIE AKTYWNOŚCI ELEKTRODERMALNEJ PERSPEKTYWY

W biopsychospołecznym modelu zdrowia i choroby wykorzystanie aktywności elektrodermalnej w metodzie biofeedback daje pacjentowi możliwość przyjęcia aktywnej roli i współuczestniczenia w procesie leczenia, będąc jednocześnie odpowiedzialnym za jego efekty. Ma to znaczenie szczególnie w chorobach przewlekłych, które same w sobie stanowią źródło stresu dla chorych i ich rodzin, generując tym samym niższą jakość życia<sup>52</sup>. Za pomocą metody EDA biofeedback trenujący może uzyskać kontrolę w zakresie sterowania własnym poziomem pobudzenia związanym z odczuwanymi emocjami. Posiadanie kontroli nad parametrami, które dotychczas nie podlegały regulacji (na przykład nad odczuwanym nieprzyjemnym napięciem) prowadzi do wzrostu poczucia własnej skuteczności. Ono zaś ma szczególne znaczenie w procesie utrzymania zdrowia – jest wyznacznikiem możliwości poradzenia sobie w różnych sytuacjach. Postrzeganie własnej skuteczności wpływa na motywację do zmiany, także do podejmowania zachowań zdrowotnych<sup>53</sup>, oraz na chęć samodoskonalenia.

---

<sup>50</sup> Y. Nagai, L. H. Goldstein, H. D. Critchley, P. B. C. Fenwick, *Influence of sympathetic autonomic arousal on cortical arousal: implications for a therapeutic behavioural intervention in epilepsy*, "Epilepsy Res." 2004, No. 58, s. 185–193.

<sup>51</sup> Y. Nagai, H. D. Critchley, E. Featherstone, M. R. Trimble, R. J. Dolan, op. cit., s. 243; S. Zhang, S. Hu, H. H. Chao, J. S. Ide, X. Luo, O. M. Farr, R. L. Chiang-Shan, *Ventromedial prefrontal cortex and the regulation of physiological arousal*, "Soc. Cogn. Affect. Neurosci." 2014, No. 9 (7), s. 900–908.

<sup>52</sup> A. Ostrzyżek, *Jakość życia w chorobach przewlekłych*, „Problemy Higieny i Epidemiologii” 2008, nr 89 (4), s. 467–470.

<sup>53</sup> R. Żuralska, M. Mziray, A. Muczyn, D. Postrożny, M. Kuzepska, *Ocena związku między zachowaniami zdrowotnymi a poczuciem własnej skuteczności u pensjonariuszy Domu Pomocy Społecznej w Gdańsku*, „Problemy Pielęgniarstwa” 2012, nr 20 (2), s. 247–251.

Zaobserwowana skuteczność metody EDA biofeedback w redukcji napadów w padaczkę lekoopornej sugeruje także jej potencjalne zastosowanie jako nieinwazyjnej, komplementarnej formy terapii w innych schorzeniach. Bardziej precyzyjne poznanie mózgowych mechanizmów odpowiedzialnych za regulację aktywności elektrodermalnej pozwoli na pełniejsze wykorzystanie tego parametru psychofizjologicznego w procesie leczenia.

## ELECTRODERMAL ACTIVITY IN BIOFEEDBACK METHOD CLINICAL APPLICATION IN EPILEPSY

### ABSTRACT

Electrodermal activity (EDA) is one of the most widely used response systems in psychophysiology. Research involving EDA has been reported since the second half of the 19th century. It was observed at that time that human's skin and especially its areas with a high density of sweat glands, could change the resistance. These resistance shifts were linked to subjective emotional responses of individuals undergoing EDA measurements.

EDA serves as an index of peripheral autonomic arousal. It had been observed more than 40 years before Hans Berger discovered bioelectrical activity of the human brain and made the first electroencephalographic (EEG) recording. Nevertheless, the interests in therapeutic use of EDA is increasing noticeably just over the last several years. These interests are mainly conditioned by rapid development of neuroimaging techniques which enable a better understanding of mechanisms which underlie EDA and indicate these areas of the brain that are directly related to its regulation. These achievements contribute to an increasing use of EDA biofeedback, both in diagnosis and treatment. Of particular note is the use of this technique complementarily in some chronic medical conditions, such as drug resistant epilepsy.

### KEYWORDS

biofeedback, electrodermal activity, skin conductance, epilepsy

### BIBLIOGRAFIA

1. Antebi D., Bird J., *The facilitation and evocation of seizures. A questionnaire study of awareness and control*, "B. J. Psych." 1993, No.162, s. 759–764.
2. Blair J. R., *Neurobiological basis of psychopathy*, "B. J. Psych." 2003, No. 182 (1), s. 5–7.
3. Bosak M., Dudek D., Siwek M., *Depresja u chorych z padaczką*, „Psychiatria Polska” 2012, nr 5, s. 891–902.
4. Boucsein W., *Electrodermal Activity*, New York 2012.
5. Braithwaite J. J., Watson D. G., Jones R., Rowe M., *A Guide for Analysing Electrodermal Activity (EDA) & Skin Conductance Responses (SCRs) for Psychological Experiments. Technical Report: Selective Attention & Awareness Laboratory*, Birmingham 2015.

6. Chattopadhyay P. K., Biswas P. K., *Characteristics of galvanic skin response in anxious patients and normal subjects*, "Indian Journal of Clinical Psychology" 1983, No. 10, s. 159–164.
7. Damasio A., *Błąd Kartezjusza. Emocje, rozum i ludzki mózg*, tłum. M. Karpiński, Poznań 1999.
8. Dawson M. E., Schell A. M., Filion D. L., *The Electrodermal System*, [w:] *Handbook of Psychophysiology*, eds. J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, G. B. Bernston, Cambridge 2007, s. 159–181.
9. Edelberg R., *Electrical activity of the skin: Its measurement and uses in psychophysiology*, [w:] *Handbook of Psychophysiology*, eds. N. S. Greenfield, R. A. Sternbach, New York 1972, s. 367–418.
10. Fenwick P. B., *The behavioural treatment of epilepsy generation and inhibition of seizures*, "Neurologic Clinics." 1994, No. 12, s. 175–202.
11. Féré C., *Note on changes in electrical resistance under the effect of sensory stimulation and emotion*, "Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie" 1888, No. 9 (5), s. 217–219.
12. Gomez-Caminero A., Blumentals W. A., Russo L. J., Brown R. R., Castilla-Puentes R., *Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a National Managed Care Database*, "Psychosom. Med." 2005, No. 67, s. 688–691.
13. Hofmann S. G., Moscovitch D. A., Litz B. T., *The worried mind: autonomic and prefrontal activation during worrying*, "Emotion" 2005, No. 5 (4), s. 464–475.
14. Iacono W. G., Lykken D. T., Peloquin L. J., Lumry A. E., Valentine R. H., Tuason V. B., *Electrodermal activity in euthymic unipolar and bipolar affective disorders. A possible marker for depression*, "Arch. Gen. Psychiatry" 1983, No. 40 (5), s. 557–565.
15. Jędrzejczak J., Zwoliński P., *Padaczka*, [w:] *Choroby układu nerwowego*, red. W. Kozubski, P. Liberski, Warszawa 2004, s. 442–466.
16. Jung C. G., *Studies in word-association; experiments in the diagnosis of psychopathological conditions carried out at the Psychiatric clinic of the University of Zurich, under the direction of C. G. Jung*, New York 1919, [online] <https://archive.org/stream/studiesinwordass00jung#page/446/mode/2up> [dostęp: 20.09.2015].
17. Kamiya J., *Operant control of the EEG alpha rhythm and some of its reported effects on consciousness*, [w:] C. Tart, *Altered States of Consciousness*, New York 1969.
18. Lader M. H., Wing L., *Habituation of the psycho-galvanic reflex in patients with anxiety states and in normal subjects*, "J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry" 1964, No. 27, s. 210–218.
19. Lorber M. F., *Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: A meta-analysis*, "Psychological Bulletin" 2004, No. 130, s. 531–552.
20. Meador K. J., Kapur R., Loring D. W., Kanner A. M., Morrell M. J., *Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation*, "Epilepsy Behav." 2015, No. 45, s. 242–247.
21. Micoulaud-Franchi J. A., Kotwas I., Lanteaume L., Berthet Ch., Bastien M., Vion-Dury J., McGonigal A., Bartolomei F., *Skin conductance biofeedback training in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy and stress-triggered seizures: A proof-of-concept study*, "Epilepsy Behav." 2015, No. 41, s. 244–250.
22. Miller G. A., *The behavioral high risk paradigm in psychopathology*, New York 1995.
23. Nagai Y., Trimble M. R., *Long-term effects of electrodermal biofeedback training on seizure control in patients with drug-resistant epilepsy: Two case reports*, "Epilepsy Res." 2014, No. 108, s. 149–152.

24. Nagai Y., Goldstein L. H., Fenwick P. B. C., Trimble M. R., *Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study*, "Epilepsy Behav." 2004, No. 5, s. 216–223.
25. Nagai Y., Goldstein L. H., Critchley H. D., Fenwick P. B. C., *Influence of sympathetic autonomic arousal on cortical arousal: implications for a therapeutic behavioural intervention in epilepsy*, "Epilepsy Res." 2004, No. 58, s. 185–193.
26. Nagai Y., Critchley H. D., Featherstone E., Trimble M. R., Dolan R. J., *Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a "default mode" of brain function*, "NeuroImage" 2004, No. 22, (1), s. 243–251.
27. Narkiewicz O., Moryś J., *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna*, Warszawa 2013.
28. National Research Council, *The Polygraph and Lie Detection*, Committee to Review the Scientific Evidence on the Polygraph. Division of Behavioral and Social Sciences and Education, Washington DC 2003.
29. Neuman E., Blanton R., *The Early History of Electrodermal Research*, "Psychophysiology" 1970, No. 6 (4), s. 453–475.
30. Ostrzyżek A., *Jakość życia w chorobach przewlekłych*, „Problemy Higieny i Epidemiologii” 2008, nr 89 (4), s. 467–470.
31. Player M. S., Peterson L. E., *Anxiety disorders, hypertension and cardiovascular risk: a review*, "Int. J. Psychiat. Med." 2011, No. 41 (4), s. 365–377.
32. Roest A. M., Martens E. J., de Jonge P., Denollet J., *Anxiety and risk of incident coronary heart disease: A meta-analysis*, "American College of Cardiology" 2010, No. 56 (1), s. 38–46.
33. Scrimali T., Tomasello D., Sciuto M., *Integrating electrodermal biofeedback into pharmacologic treatment of grand mal seizures*, "Front. Hum. Neurosci." 2015, No. 9, s. 252, doi: 10.3389/fnhum.2015.00252.
34. Scrimali T., *Entropy of Mind and Negative Entropy. A Complex Cognitive Approach to Schizophrenia and its Therapy*, London 2008.
35. Scrimali T., Grimaldi L., *Fineo & Tantalò: A complex systems-oriented cognitive approach in the treatment of patients with eating disorders*, "Archives of Psychiatry and Psychotherapy" 2003, No. 5 (1), s. 15–30.
36. Sequeira H., Roy J. C., *Cortical and hypothalamolimbic control of electrodermal responses*, [w:] *Progress in Electrodermal Research*, eds. J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles, J. H. Gruzelier, New York 1993, s. 93–114.
37. Sponheim S. R., Allen J. J., Iacono W. G., *Selected psychophysiological measures in depression: The significance of electrodermal activity, electroencephalographic asymmetries and contingent negative variation to behavioral and neurobiological aspects of depression*, [w:] *The behavioral high risk paradigm in psychopathology*, ed. G. A. Miller, New York 1995, s. 222–249.
38. Tan G., Thornby J., Hammond D. C., Strehl U., Canady B., Arnemann K., Kaiser D. A., *Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy*, "Clin. EEG Neurosci." 2009, No. 40 (3), s. 173–179.
39. Tarchanoff I., *Galvanic phenomena in the human skin during stimulation of the sensory organs and during various forms of mental activity*, "Pflugers Archive fur die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere" 1890, 46, s. 46–55.
40. Tellez-Zenteno J. F., Patten S. B., Jetté N., Williams J., Wiebe S., *Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis*, "Epilepsia" 2007, No. 48 (12), s. 2336–2344.

41. Thorell L. H., Wolfersdorf M., Straub R., Steyer J., Hodgkinson S., Kaschka W. P., Jandl M., *Electrodermal hyporeactivity as a trait marker for suicidal propensity in uni- and bipolar depression*, "J. Psychiatr. Res." 2013, No. 47 (12), s. 1925–1931.
42. Vigouroux R., *Sur le role de la resistance electrique des tissus dans l'electro-diagnostic*, "Comptes Rendus Societe de Biologie" 1879, no 31, s. 336–339.
43. Weimer W. B., *A conceptual framework for cognitive psychology: motor theories of the mind*, [w:] *Perceiving, Acting and Knowing. Towards an Ecological Psychology*, eds. R. Shaw, J. Bransford, Hillsdale 1997, s. 267–284.
44. Wyrwicka W., Sterman B. M., *Instrumental Conditioning of Sensorimotor Cortex EEG Spindles in the Waking Cat*, "Physiology and Behavior" 1968, No. 3, s. 703–707.
45. Yucha C., Montgomery D., *Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback*, Wheat Ridge: Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback 2008.
46. Zahn T. P., Frith C. D., Stainhauer S. R., *Autonomic functioning in schizophrenia: electrodermal activity, heart rate, pupillography*, [w:] *Handbook of Schizophrenia*, vol. 5: *Neuropsychology, psychophysiology and information processing*, eds. S. R. Steinhauser, J. H. Gruzelier, J. Zubin, Amsterdam 1991, s. 185–224.
47. Zhang S., Hu S., Chao H. H., Ide J. S., Luo X., Farr O. M., Chiang-Shan R. L., *Ventromedial prefrontal cortex and the regulation of physiological arousal*, "Soc. Cogn. Affect. Neurosci." 2014, No. 9 (7), s. 900–908.
48. Zhao L., Wu W., Liang Z., Hu G., *Changes in EEG measurements in intractable epilepsy patients with neurofeedback training*, "Progress in Natural Science" 2009, No. 19, s. 1509–1514.
49. Żuralska R., Mziray M., Muczyn A., Postrożny D., Kuzepska M., *Ocena związku między zachowaniami zdrowotnymi a poczuciem własnej skuteczności u pensjonariuszy Domu Pomocy Społecznej w Gdańsku*, „Problemy Pielęgniarstwa” 2012, nr 20 (2), s. 247–251.





## ZESZYTY NAUKOWE TOWARZYSTWA DOKTORANTÓW UJ NAUKI ŚCISŁE

Czasopismo naukowe wydawane od 2010 roku jako półrocznik przez Towarzystwo Doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego. W ramach serii ścisłej Zeszytów Naukowych TD UJ publikowane są teksty z różnych dyscyplin mieszczących się w ramach nauk ścisłych, głównie medycyny, chemii, fizyki, biologii, informatyki. Na łamach czasopisma publikujemy:

- artykuły naukowe,
- opracowania będące wynikiem badań empirycznych,
- raporty i komunikaty,
- recenzje i omówienia tekstów ważnych dla danej dyscypliny,
- sprawozdania z konferencji, sympozjów, sesji naukowych, warsztatów.

Teksty publikowane na łamach Zeszytów Naukowych poddawane są procedurze recenzowania opisanej na stronie internetowej [www.doktoranci.uj.edu.pl/zeszyty/pliki-do-pobrania](http://www.doktoranci.uj.edu.pl/zeszyty/pliki-do-pobrania), ponadto informuje się, że Redakcja zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego prowadzi działania antyghostwritingowe.

Osoby zainteresowane opublikowaniem tekstu w Zeszytach Naukowych TD UJ proszone są o nadsyłanie materiałów w językach polskim, angielskim, niemieckim, francuskim lub innym kongresowym. Do druku przyjmowane są wyłącznie prace oryginalne, wcześniej niepublikowane. Materiały powinny zawierać dodatkowo streszczenia w języku polskim i angielskim, słowa kluczowe w języku polskim i angielskim oraz bibliografię, a także notę o Autorze wraz z afiliacją i adresem mailowym. Redakcja zastrzega sobie prawo do wprowadzania zmian w tekście. Na ostatnim etapie przygotowywania publikacji przewidziana jest także korekta autorska i autoryzacja.

Kontakt z redakcją: [scislezntduj@gmail.com](mailto:scislezntduj@gmail.com)

Adres redakcji: ul. Czapskich 4/14, 31-110 Kraków

