

AUTOREFERAT

z wykazem opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki

1. Imię i nazwisko: Beata Sulikowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

01.10.1995r. – dyplom lekarza, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku

1998 r. – pierwszy stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych – Wydział Zdrowia w Gdańsku

2000r. – stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy „Optymalizacja leczenia pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek małymi dawkami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych”. Akademia Medyczna w Gdańsku. Promotor: Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski.

2002r. – dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2005 r. – dyplom specjalisty w dziedzinie nefrologii – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2006 r. – dyplom specjalisty w dziedzinie hipertensjologii – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1995-1996 r. – staż podyplomowy w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie

1996-2000 r. – studia doktoranckie w Akademii Medycznej w Gdańsku

1997-2000r.– młodszy asystent w Klinice Chorób Nerek Akademii Medycznej w Gdańsku
(obecnie Uniwersyteckie Centrum Kliniczne W Gdańsku)

2000-2003 r. – asystent w Klinice Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im.
Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

2003-2015 r. – adiunkt w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Bydgoszczy, od 2004 roku: Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

2015 r- do chwili obecnej starszy wykładowca w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i
Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im.
Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

1.09.2014 r. do chwili obecnej p.o. Ordynator – Kierownik Kliniki Nefrologii, Nadciśnienia
Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Dr. A. Jurasza w Bydgoszczy

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

A. tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Jednotematyczny cykl publikacji:

Tytuł:

„Ocena czynnościowa oraz wpływ wybranych czynników metabolicznych na czynność nerek u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek typu nefropatii IgA.”

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 3 oryginalnych prac i jednej poglądowej opublikowanej w recenzowanych czasopismach.

B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1. Tytuł oryginału: Uric acid excretion and dopamine - induced glomerular filtration response in patients with IgA glomerulonephritis.

Autorzy: Beata Sulikowska, Jacek Manitius, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, W. Łysiak-Szydłowska, B. Rutkowski.

Źródło: - Am. J. Nephrol. 2008 Vol. 28 s. 391-396.

Charakt. formalna: ZA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 3.164

Punktacja ministerstwa: 24.000

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: stworzeniu koncepcji pracy, wykonaniu badań klinicznych i nadzór nad ich przebiegiem, przygotowanie wyników do analizy statystycznej, następnie ich przedstawienie w formie tabel i wykresów, zgromadzenie piśmiennictwa oraz przygotowanie tekstu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

2. Tytuł oryginału: Urid acid, renal vasoconstriction and erythropoietin relationship in IgA nephropathy revealed by dopamine-induced glomerular filtration response.

Autorzy: Beata Sulikowska, R.J. Johnson, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius.

Źródło: - Kidney Blood Press. Res. 2012 Vol. 35 s. 161-166.

Charakt. formalna: ZA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 1.596

Punktacja ministerstwa: 20.000

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: stworzeniu koncepcji pracy, wykonaniu badań klinicznych i nadzór nad ich przebiegiem, przygotowanie wyników do analizy statystycznej, następnie ich przedstawienie w formie tabel i wykresów, zgromadzenie piśmiennictwa oraz przygotowanie tekstu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

3. Tytuł oryginału: Dopamine-induced changes in serum erythropoietin and creatinine clearance reflect risk factors for progression of IgA nephropathy.

Autorzy: Beata Sulikowska, R.J. Johnson, J. Wiechecka-Korenkiewicz, J. Korenkiewicz, Andrzej Marszałek, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius.

Źródło: - J. Invest. Med. 2015 Vol. 63 nr 6 s. 811-815.

Uwagi: DOI: 10.1097/JIM.0000000000000214

Charakt. formalna: ZA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 1.688

Punktacja ministerstwa: 25.000

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: stworzeniu koncepcji pracy, wykonaniu badań klinicznych i nadzór nad ich przebiegiem, przygotowaniu wyników do analizy statystycznej, następnie ich przedstawienie w formie tabel i wykresów, zgromadzenie piśmiennictwa oraz przygotowanie tekstu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. Tytuł oryginału: IgA nephropathy - selected problems including older patients.

Autorzy: Beata Sulikowska, Jacek Manitius.

Źródło: - Postępy Nauk Med. 2013 T. 26 nr 2 s. 144-153.

Charakt. formalna: PA

Punktacja ministerstwa: 6.000

Index Copernicus: 7.220

Mój wkład w powstawanie tej pracy polegał na: stworzeniu koncepcji pracy oraz przygotowanie tekstu pracy, tabel i wykresów, zgromadzenie piśmiennictwa Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Sumaryczna wartość punktacji prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

IF: 6,448

Punktacja KBN/MNiSzW: 69,0

Prezentacja badań własnych

W naszych badaniach, opublikowanych w pracach wymienionych powyżej analizowaliśmy grupę pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek typu nefropatii IgA, potwierdzonymi biopsją nerki.

Pierwotna nefropatia IgA (IgAN) jest to postać kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN) z masywnymi złogami IgA w mezangium, którym często towarzyszą złogi IgG, IgM i składowej C3 dopełniacza oraz kompleks atakujący błony (MAC- membrane attack complex) (1). IgAN została po raz pierwszy opisana przez Bergera i Hinglaisa w 1968 roku. W chwili obecnej jest to najczęściej rozpoznawana postać kłębuszkowego zapalenia nerek na świecie. Stanowi od 25% do 50% wszystkich rozpoznanych histopatologicznych biopsji nerek. Ta częstość jest różna w poszczególnych regionach świata, co może zależeć zarówno od rzeczywistych różnic w występowaniu, jak i stosowaniu odmiennych wskazań do biopsji i kryteriów diagnostycznych. W krajach azjatyckich (Japonia) nefropatia IgA stanowi 50% wszystkich KZN, a w Europie od 10 do 25%, w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej stanowi jedynie kilka procent (2, 3). W Polsce częstość IgAN wynosi ok. 15-20% (4). IgAN jest chorobą przede wszystkim ludzi młodych, szczyt zachorowań przypada na drugą i trzecią dekadę życia. Spotykana jest również u pacjentów starszych. Uważa się, że zaawansowany wiek może być jednym z czynników doprowadzających do szybszej progresji choroby nerek (3).

Przebieg nefropatii jest zasadniczo łagodny lub miernie szybki. Po 20 latach choroba prowadzi do 5 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) u 20-25% chorych, kolejne 20% pacjentów charakteryzuje się stałym, postępującym spadkiem filtracji kłębuszkowej. Obserwuje się też postacie z szybkim pogorszeniem funkcji nerek, z dominującym w obrazie mikroskopowym rozplemieniem zewnątrzłośniowym. U 60% pacjentów z zespołem nerczycowym po 10 latach dochodzi do rozwoju 5 stadium PChN (5)

Klasycznymi czynnikami złego rokowania są: utrzymujący się białkomocz $> 1,0$ g/dobę, podwyższone stężenie kreatyniny w momencie rozpoznania, nadciśnienie tętnicze, płeć męska, nadwaga i palenie papierosów. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych znaczenie rokowniczo złe mają: hiperlipidemia, hiperurykemia, wykładniki insulinooporności, oraz zwiększone wydalanie z moczem II-6 i markerów uszkodzenia cewkowo-śródmieższego ($\alpha 1$ -mikroglobuliny oraz N-acetylo- β -D-glukozaminidazy (NAG) (5)

Zaawansowanie zmian cewkowo-śródmieższych jest uważane za miarodajny prognostyk przebiegu wielu typów nefropatii, w tym pierwotnej nefropatii IgA (6, 7). Udokumentowano, że hipertrójglicerydemia oraz hiperurykemia stanowią czynniki ryzyka, wpływające na rokowanie pacjentów z nefropatią IgA (8, 9). Ponadto stwierdzono, że podwyższone stężenie kwasu moczowego może mieć wpływ na uszkodzenie tkanki cewkowo-śródmieższej (7, 10). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że uszkodzenie cewkowo-śródmieższe wywołane przez hiperurykemię jest ściśle związane z nadciśnieniem oraz, że hiperurykemia może przyczyniać się do postępu choroby nerek u pacjentów z białkomoczem.

Jak sugerują badania u pacjentów z nefropatią IgA hiperurykemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby nerek na skutek wazokonstrykcji naczyń nerkowych, co powoduje niedokrwienie oraz zwłóknienie cewkowo-śródmiaższowe (6, 7, 8). Potencjalne mechanizmy wywołujące wazokonstrykcję naczyń nerkowych, dodatkowo wspomagane przez kwas moczowy to zmniejszenie ilości tlenu azotu w śródbłonku, pobudzenie układu renina-angiotensyna oraz zwiększona synteza tromboksanu (9).

Również zaburzenie funkcji naczyń wewnątrznerkowych w kluczowy sposób przyczynia się do uszkodzenia śródmiaższu poprzez jego niedotlenienie. A to właśnie w następstwie hipoksji dochodzi do nieodwracalnych zmian w śródmiaższu. Kiedy przewlekłe niedotlenienie trwa długo dochodzi do zaniku naczyń włosowatych okołocewkowych, a równocześnie zanik naczyń włosowatych pogłębia niedotlenienie w obrębie przedziału cewkowo-śródmiaższowego. Ten mechanizm prowadzi do zwłóknienia śródmiaższu, co ma wpływ na upośledzenie dystrybucji tlenu i dalsze jego dostarczanie w obrębie przedziału cewkowo-śródmiaższowego. Przewlekłe niedotlenienie komórek cewek prowadzi do ich apoptozy lub do transdiferencjacji nabłonkowo-mezenchymatycznej. W następstwie tego dochodzi do postępującego zwłóknienia śródmiaższu, co pogłębia przewlekłe niedotlenienie doprowadzając do tzw. zjawiska "błędnego koła", którego ostatnim etapem jest 5 stadium PChN. W wielu badaniach odnotowano dużo silniejszy związek między funkcją nerek a zanikiem cewek i stopniem nasilenia zwłóknienia śródmiaższu, niż między funkcją nerek i stopniem uszkodzenia kłębuszków. Na etiopatogenezę uszkodzenia śródmiaższu i związaną z tym progresją PChN, składa się wiele czynników: obniżony przepływ krwi powstały w wyniku zwiększonego oporu naczyniowego, upośledzenia autoregulacji oraz zaburzenia równowagi cewkowo-kłębuszkowej. Prawdopodobna jest również hipoteza, iż decydująca rola w rozwoju przewlekłej choroby nerek w kłębuszkowym zapaleniu nerek, nie jest odgrywana przez zmiany śródmiaższu same w sobie, ale raczej przez współtowarzyszące uszkodzenie cewek, zwłaszcza związane z cewkami proksymalnymi, których pośrednim wskaźnikiem uszkodzenia może być wydalenie z moczem NAG. W postępujących chorobach kłębuszków nerkowych obserwowane są również zjawiska takie jak uszkodzenie oraz zanik naczyń włosowatych okołocewkowych, co może prowadzić do zaburzonego przepływu krwi w kłębuszkach. Ten spadek gęstości naczyń włosowatych znacząco korelował z postępowaniem PChN, stopniem zwłóknienia śródmiaższu, zanikiem cewek oraz intensywnością nasilenia procesu zapalnego w śródmiaższu. Obecnie zostało przebadanych i zidentyfikowanych wiele różnych mechanizmów powodujących niedotlenienie cewkowo-śródmiaższowe. Jednym z nich jest pierwotne uszkodzenie kłębuszków nerkowych, do którego dochodzi w przebiegu skurczu naczyń odprowadzających będącego m.in. następstwem zaburzenia stężenia pomiędzy substancjami naczynioskurczowymi a naczynorozkurczowymi, z przewagą stężenia tych pierwszych, co prowadzi do upośledzenia krążenia

krwi również w naczyniach włosowatych okołocewkowych. Jedną z takich kluczowych substancji jest angiotensyna II, która wywiera efekt naczynioskurczowy na tętniczki odprowadzające (11, 12, 13, 14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25).

Natomiast badania te nie dostarczyły informacji na temat stanu czynnościowego naczyń wewnątrznerkowych jak również i samego śródmiąższu.

Przydatną metodą stosowaną do wykrywania zaburzeń czynności naczyń wewnątrznerkowych jest dynamiczne badanie nerek (DIR- Dopamine Induced glomerular Response).

Na podstawie tego badania to ocenia się zmianę filtracji kłębuszkowej na skutek podawania dożylnie dopaminy. W naszych badaniach ocenialiśmy to na podstawie oceny pomiarów zmiany klirensu kreatyniny na skutek dożylnego podania dopaminy (26, 27), w dawkach niepowodujących wzrostu ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego krwi. Badanie trwało 4 godziny, przez pierwsze dwie godziny ocenialiśmy tzw. spoczynkowy klirens kreatyniny, a następnie przez kolejne dwie godziny podawaliśmy pacjentom oraz grupie kontrolnej dopaminę w dawce 2 ug/kg m.c. Różnica pomiędzy klirensem kreatyniny w czasie podawania dopaminy a klirensem spoczynkowych podzielona przez wartość klirensu spoczynkowego, a następnie pomnożona przez 100% była wartością DIR w %.

W badaniu ocenialiśmy wartość DIR w oparciu o założenie, że zmiany wielkości filtracji kłębuszkowej wywołane przez dopaminę pośrednio odzwierciedlają pracę wewnątrznerkowych naczyń krwionośnych i jest ono zgodne z założeniami przyjętymi przez innych autorów (27, 28, 29). Dokonaliśmy także dalszego założenia, że u ludzi dopamina poszerza głównie naczynia krwionośne odprowadzające (27).Wartość DIR, którą posłużyliśmy się w badaniu pozwoliła nam ustalić stan funkcjonalny wewnątrznerkowych naczyń krwionośnych w całej nerce (przy zignorowaniu funkcjonalnego zróżnicowania populacji nefronów). Możemy zatem przyjąć tezę, że wartość DIR stanowi pośrednie narzędzie pomiaru funkcji naczyń krwionośnych odprowadzających w całej nerce. Nasze dane sugerują, że kwas moczowy może niekorzystnie wpływać na pracę naczyń krwionośnych wewnątrznerkowych u pacjentów z IgA i może również przyczyniać się do postępu choroby nerek.

W pierwszym etapie naszych badań, opublikowanych w wymienionej powyżej pierwszej pracy skupiliśmy się na zależności pomiędzy oceną gospodarki purynowej i jej związku z uszkodzeniem cewkowo-śródmiąższowym oraz z zaburzeniem funkcji naczyń nerkowych (ocenianym pośrednio poprzez badanie DIR).

Założyliśmy, że zgodnie z danymi z piśmiennictwa, iż przydatnym wskaźnikiem oceny uszkodzenia cewek nerkowych (a pośrednio zmian w przedziale cewkowo-śródmiąższowym jest wydalanie z moczem N-acetylo- β -D-glukozaminidazy (NAG). NAG jest substancją zawartą w lizosomach cewek

nerkowych i w czasie uszkodzenia cewek dochodzi do jego zwiększonego wydalania z moczem (30, 31).

W badaniu wzięło udział 50 pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (grupa badana) w średnim wieku $34,7 \pm 9,3$ lat oraz 15 zdrowych ochotników (grupa kontrolna) w średnim wieku $33,5 \pm 6,9$ lat. Wszyscy badani mieli prawidłową filtrację kłębuszkową. Pacjenci nie przyjmowali leków obniżających stężenie kwasu moczowego. Siedmioro z nich miało nadciśnienie, dlatego podano im beta-blokery i blokery kanału wapnia, nie otrzymywali oni natomiast leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron. Średni białkomocz dobowy w grupie badanej wynosił $2,4 \pm 1,9$ g.

Na podstawie norm przyjętych w naszym laboratorium przyjęto zakres norm prawidłowego stężenia kwasu moczowego w osoczu (kobiety: < 6 mg/dl; $360 \mu\text{mol/l}$; mężczyźni: $< 7,8$ mg/dl; $465 \mu\text{mol/l}$). Zgodnie z tymi kryteriami 30 pacjentów miało prawidłowe stężenie kwasu moczowego w osoczu, natomiast u 20 osób stwierdzono jego podwyższone stężenie.

Interesującym spostrzeżeniem wynikającym z naszych badań był fakt, że DIR (czyli pośredni wskaźnik czynności wewnątrznerkowych naczyń krwionośnych) był znacznie wyższy u pacjentów z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego niż u osób z wysokim jego stężeniem.

Co więcej wartość DIR była niższa u pacjentów z IgA w porównaniu z grupą kontrolną i wiązała się z istotnie większym uszkodzeniem cewek, co objawiało się u nich zwiększonym wydzielaniem NAG z moczem. Dodatkowo w obu grupach odnotowano istotnie statystycznie ujemne korelacje między wartością DIR a wydalaniem NAG z moczem, silniej wyrażone u pacjentów z nefropatią IgA. Może to świadczyć, że już na wczesnym etapie choroby u pacjentów z wyjściowo prawidłową filtracją kłębuszkową dochodzi do upośledzenia czynności wewnątrznerkowych naczyń krwionośnych, co ma związek z uszkodzeniem cewek nerkowych, a być może również z uszkodzeniem cewkowo-śródmiaższowym.

Wartość klirensu kwasu moczowego była porównywalna w grupie IgA oraz w grupie kontrolnej. Wyższe wydalenie kwasu moczowego w grupie badanej wynikało z niższej jego reabsorpcji w cewkach, co wykazano poprzez większe frakcyjne wydalanie kwasu moczowego u pacjentów z IgA w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Frakcyjne wydalanie kwasu moczowego nie było związane z wydalaniem kwasu moczowego i klirensem kwasu moczowego wyłącznie w przypadku pacjentów z IgA. Może to również świadczyć o zaburzeniu pracy cewek w grupie badanej.

Wartości ciśnienia tętniczego krwi nie były powiązane z wartością DIR w żadnej z grup. Dodatnią korelację pomiędzy ciśnieniem krwi a stężeniem kwasu moczowego w osoczu stwierdzono wyłącznie

w grupie pacjentów z IgA, zarówno pomiędzy ciśnieniem skurczowym jak i rozkurczowym, aczkolwiek związek pomiędzy ciśnieniem rozkurczowym był silniej statystycznie znamieny.

Stwierdzono statystycznie znamiennej ujemnej korelację pomiędzy wydalaniem kwasu moczowego a DIR w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej oraz dodatnią korelację pomiędzy wydalaniem kwasu moczowego a wydalaniem NAG i stężeniem kwasu moczowego jedynie w grupie chorych z IgA.

Stwierdzono również w grupie chorych z IgA ujemną korelację pomiędzy wielkością białkomoczu a wielkością DIR oraz ujemną z wydalaniem kwasu moczowego.

W analizie regresji wielokrotnej, w której DIR był zmienną zależną wykazano jego ujemny związek z NAG. Nie wykazano natomiast, że białkomocz, stężenie kwasu moczowego w osoczu oraz wydalanie kwasu moczowego są powiązane z wielkością DIR. W kolejnej regresji wielokrotnej wykazano, że wydalanie NAG z moczem jest znacząco powiązane ze stężeniem kwasu moczowego w osoczu oraz wielkością DIR.

Badania przeprowadzone przez innych autorów wykazały, że kwas moczowy może odgrywać istotną rolę w regulacji czynności naczyń wewnątrznerkowych. Również wyniki naszych badań potwierdzały tę teorię, że kwas moczowy może odgrywać ważną rolę w reakcji naczyń wewnątrznerkowych na dopaminę. W naszym badaniu u pacjentów z wysokim poziomem kwasu moczowego w osoczu odnotowaliśmy proporcjonalnie niższy wyjściowy klirens kreatyniny lub niższą wartość DIR w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi stężeniami kwasu moczowego w osoczu oraz z grupą kontrolną.

Wyniki naszych badań wykazały, że reakcja na dopaminę była upośledzona u pacjentów z IgA w porównaniu z grupą kontrolną, dlatego na tej podstawie można przyjąć tezę, że stan czynnościowy naczyń wewnątrznerkowych jest gorszy u pacjentów z IgA, a większe wydalanie NAG dodatkowo odzwierciedla zaburzenia funkcji cewek nerkowych w grupie osób chorych. Ujemne korelacje między wartością DIR i NAG potwierdziły związek między upośledzoną funkcją naczyń wewnątrznerkowych i pracą cewek.

Wyniki naszych badań sugerują, że kwas moczowy bierze udział w regulacji czynności naczyń wewnątrznerkowych. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w osoczu a wielkością DIR wskazuje, że kwas moczowy może zaburzać wazodylatacyjne działanie dopaminy.

Na podstawie danych z piśmiennictwa można domniemywać, że miejscowy układ renina-angiotensyna może być odpowiedzialny za wazokonstrykcję naczyń wewnątrznerkowych (32). W innej pracy autorzy (33) wskazali, że aktywność układu renina-angiotensyna wzrasta proporcjonalnie

do stężenia kwasu moczowego w osoczu, co wiązało się z kolei z większym skurczem naczyń nerkowych. Poczyniono również ciekawą kliniczną obserwację, tj. ujemną korelację pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w osoczu z wielkością przepływu osocza przez nerki (34). Opisane obserwacje potwierdzają rolę kwasu moczowego w aktywacji wewnątrznerkowego układu renina-angiotensyna, a w konsekwencji upośledzonej reakcji na egzogenną angiotensynę II. Kwas moczowy jest także uznawany za czynnik bezpośrednio powodujący zaburzenie czynności śródbłonna i negatywnie wpływającym na przepływ krwi przez nerki (35, 36, 37). Wszystkie te badania potwierdziły, że kwas moczowy może w znaczny sposób przyczyniać się do uszkodzenia wewnątrznerkowych naczyń krwionośnych.

Nasze badanie wykazało związek między stężeniem kwasem moczowym a funkcją naczyń wewnątrznerkowych, jednak nie wykazało, czy kwas moczowy bezpośrednio pogarsza reakcję na dopaminę. Wykazaliśmy dodatnią korelację między stężeniem kwasu moczowego w osoczu a skurczowym oraz rozkurczowym ciśnieniem krwi. Wyniki te są zgodne z innymi badaniami klinicznymi i eksperymentalnymi, w których odnotowano, że stężenie kwasu moczowego w osoczu wykazuje dodatnią korelację z ciśnieniem krwi oraz oporem obwodowym (8, 35, 38, 39, 40).

Pacjenci z IgA wydawali większe ilości kwasu moczowego niż osoby z grupy kontrolnej. Wzrost 24-godzinnego wydalania następował kosztem niższej reabsorpcji w cewkach (tj. większego frakcyjnego wydalania kwasu moczowego), a o przyczynach tego stanu można spekulować.

W kolejnych naszych dwóch publikacjach wymienionych powyżej, badano jak podczas badania DIR dochodzi do zmian stężenia erytropoetyny w osoczu przed i po podaniu dopaminy

Jak powszechnie wiadomo produkcja erytropoetyny (EPO) zwiększa się w warunkach niskiego ciśnienia tlenu w nerce oraz jest zależna od przepływu krwi w nerkach, od stężenia wewnątrznerkowej angiotensyny oraz obecności szeregu substancji wazokonsktrykcyjnych. U chorych z nefropatią IgA stwierdzono szereg zależności pomiędzy wskaźnikami uszkodzenia cewek nerkowych (NAG), stopniem zaawansowania zmian w biopsji nerki a stężeniem erytropoetyny w osoczu. Tym samym stężenie erytropoetyny może być dobrym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia śródmiaższu nerki, jako że jej uwalnianie do krwiobiegu zależy między innymi od stanu czynnościowego naczyń jak również stopnia uszkodzenia śródmiaższu, w którym znajdują się komórki produkujące erytropoetynę (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

Nasze badania przeprowadzone u chorych z nefropatią IgA wskazują na występowanie zależności pomiędzy stanem czynnościowym naczyń wewnątrznerkowych a wskaźnikami uszkodzenia cewek i stanu czynnościowego śródmiaższu ocenianego na podstawie stężenia erytropoetyny w osoczu. Stan

czynnościowy naczyń nerkowych oceniany był na podstawie zmiany klirensu kreatyniny przed i podaniem dopaminy w dawkach nie powodujących zmian ciśnienia tętniczego (26, 27), czyli badania DIR. Zakładaliśmy, że naczyniorozszerzające działanie dopaminy powinno doprowadzić do zmian stężenia erytropoetyny w osoczu i na tej podstawie można ocenić zależność pomiędzy stanem czynnościowym naczyń i śródmiaższu a wielkością białkomoczu, filtracji kłębuszkowej u pacjentów z glomerulopatią IgA i dobrze zachowaną czynnością nerek.

W miarę postępu choroby nerek wewnątrznerkowa produkcja a zarazem stężenie EPO obniża się. Mając na uwadze te dane, postawiliśmy hipotezę, że u pacjentów z nefropatią IgA i zachowaną prawidłową funkcją nerek podwyższone stężenie kwasu moczowego może wiązać się z upośledzoną reakcją naczyń nerkowych na dopaminę podczas badania DIR oraz wyższymi stężeniami EPO.

W badaniu wzięło udział 46 pacjentów z nefropatią IgA (grupa badana) potwierdzoną biopsją nerki, ze średnim stężeniem kreatyniny $1,07 \pm 0,30$ md/dl, w średnim wieku $33,7 \pm 8,9$ lat, z białkomoczem dobowym $2,09 \pm 1,54$. Pacjenci nie byli leczeni lekami hipotensyjnymi, nie przyjmowali leków obniżających stężenie kwasu moczowego. Grupa kontrolna składała się z 15 zdrowych ochotników w średnim wieku $33,5 \pm 6,9$ lat.

W porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów z nefropatią IgA stwierdzono wyższe stężenia kwasu moczowego w surowicy, niższy średni klirens kwasu moczowego i niższą filtrację kłębuszkową (liczoną na podstawie klirensu kreatyniny podczas dwóch pierwszych godzin badania DIR, kiedy pacjentom nie podawano dopaminy).

Głównym celem kolejnego etapu naszych badań było ustalenie związku pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w osoczu oraz jego wydalaniem, stężeniem EPO oznaczanej przed i po podaniu dopaminy oraz oceną funkcji naczyń nerkowych (test DIR).

W obu grupach wyższy poziom kwasu moczowego wykazywał ujemną korelację z klirensem kwasu moczowego, jednak frakcyjne wydalanie kwasu moczowego było podobne w obu grupach i w żadnej z grup nie stwierdzono znaczącej korelacji między stężeniem kwasu moczowego w osoczu i klirensem kreatyniny.

Odnotowano natomiast istotną różnicę w korelacjach pomiędzy wielkością filtracji kłębuszkowej, klirensem kwasu moczowego oraz frakcyjnym wydalaniem kwasu moczowego. W przeciwieństwie do grupy kontrolnej u pacjentów z nefropatią IgA klirens kreatyniny korelował dodatnio z klirensem kwasu moczowego oraz ujemnie z frakcyjnym wydalaniem kwasu moczowego. W obu grupach odnotowano dodatnią korelację pomiędzy klirensem kwasu moczowego a jego frakcyjnym wydalaniem, jednak był on silniej wyrażony w grupie kontrolnej.

Przeanalizowano współczynniki korelacji pomiędzy klirensem kwasu moczowego oraz stężeniem EPO, wielkością DIR oraz stosunku DIR/EPO w grupach badanych. Statystycznie znamienne korelacje stwierdzono między klirensem kwasu moczowego oraz EPO, DIR i DIR/EPO wyłącznie u pacjentów z nefropatią IgA. Przy porównywalnym wyjściowym stężeniu EPO reakcja na dopaminę wyrażająca się wzrostem klirensu kreatyniny była wyższa u osób z grupy kontrolnej niż u pacjentów z nefropatią IgA. Przeanalizowano związek pomiędzy ciśnieniem krwi a stężeniem kwasu moczowego i EPO i tylko u pacjentów z nefropatią IgA stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym a stężeniem kwasu moczowego w osoczu oraz ujemną pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym a stężeniem EPO.

Pacjenci z nefropatią IgA i niższym klirensem kreatyniny charakteryzowali się wyższym frakcyjnym wydalaniem kwasu moczowego, co sugeruje wzrost wydalania kwasu moczowego przez cewki jako mechanizm kompensujący zmniejszoną filtrację wynikającą z pogarszającej się funkcji nerek. Stwierdzono, że niższa filtracja kłębuszkowa wpływa na wydalanie kwasu moczowego, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono klirens kreatyniny na poziomie poniżej 60 ml/min (48, 49, 50).

Istotnym spostrzeżeniem stwierdzonym w naszych badaniach było wykazanie zależności pomiędzy stężeniem EPO oznaczanym w surowicy krwi pobieranej na początku testu DIR a klirensem kwasu moczowego u pacjentów z IgA i w grupie kontrolnej. Wyjściowe stężenie EPO były podobne w obu grupach. Wykazano jednak dodatnią korelację pomiędzy stężeniem EPO a klirensem kwasu moczowego wyłącznie u pacjentów z nefropatią IgA. Najprawdopodobniej wynika to z większej wazokonstrykcji naczyń nerkowych oraz względnego niedotlenienia śródmiąższu u osób chorych, co powodowałoby zwiększoną produkcję EPO oraz obniżenie klirensu kwasu moczowego. Być może mechanizmy te odzwierciedlają wpływ angiotensyny II, która może stymulować syntezę EPO oraz obniżyć klirens kwasu moczowego, poprzez wywołanie skurczu naczyń oraz spadek dostępności tlenu transportowanego przez cewki (41, 43, 51, 52, 53, 54).

Na dowód zwiększonej wazokonstrykcji naczyń nerkowych u pacjentów z nefropatią IgA odnotowaliśmy istotniejszy związek między wyjściowym stężeniem EPO i wartością DIR oraz niższy współczynnik DIR/EPO. U tych pacjentów odnotowano o 44% niższą reakcję na dopaminę w porównaniu z grupą kontrolną, co wiąże się z większą wazokonstrykcją naczyń nerkowych. Te badania są zgodne z wynikami opublikowanymi w pierwszej powyżej wymienionej pracy, które wykazały, że reakcja naczyń krwionośnych odprowadzających kłębuszka jest upośledzona u pacjentów z nefropatią IgA w porównaniu z grupą kontrolną (55).

Pacjenci we wczesnym stadium nefropatii IgA charakteryzują się większą wazokonstrykcją naczyń nerkowych, co skutkuje podwyższonym poziomem kwasu moczowego w osoczu i wpływa na stężenie EPO oraz jej zmienność podczas testu DIR.

Dlatego pomimo, że wyjściowy klirens kreatyniny pozostaje względnie na tym samym poziomie, zwiększone wydzielanie kwasu moczowego w przebiegu nefropatii IgA może wiązać się z niższym klirensiem kwasu moczowego. Te zależności mogą wynikać i być zależne ze zwiększoną wazokonstrykcją naczyń nerkowych oraz stężeniem EPO. Natomiast w przypadku istotnie niższego klirensu kreatyniny klirens kwasu moczowego także się zmniejszy i towarzyszyć mu będzie wzrost stężenia kwasu moczowego w osoczu oraz frakcyjnego wydalania kwasu moczowego pomimo, iż dochodzi do wazokonstrykcji naczyń nerkowych oraz uszkodzenia cewek. Wzrost frakcyjnego wydalania kwasu moczowego mógłby stanowić reakcję kompensacyjną do podwyższonego stężenia kwasu moczowego. Z drugiej jednak strony istnieje podejrzenie, że może to być symptomem wtórnym uszkodzenia cewek, które może upośledzać zdolność cewki proksymalnej do efektywnej reabsorpcji kwasu moczowego (stwierdzone na podstawie wzrostu poziomów N-acetylo- β -D-glukozaminidazy, markera uszkodzenia cewek). Uszkodzenie cewek może także wpływać na zmniejszanie poziomu EPO oraz hamować reakcję EPO na bodziec jakim jest podanie dopaminy.

Pacjenci z nefropatią IgA mieli również wyższe ciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, a wyższe wartości ciśnienia wykazywały dodatnią korelację ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy nawet u osób z prawidłowym wyjściowym klirensiem kreatyniny. Te dane są zgodne z coraz liczniejszymi dowodami na powiązania stężenia kwasu moczowego w osoczu z nadciśnieniem oraz jego ewentualnej roli przyczynowej w rozwoju nadciśnienia (56)

Podsumowując, istnieje związek między stężeniem kwasu moczowego w osoczu, upośledzeniem czynności naczyń nerkowych (ocenianej testem DIR) oraz stężeniem EPO u pacjentów z nefropatią IgA, które obserwowane są jeszcze u pacjentów z prawidłowym klirensiem kreatyniny.

W trzeciej opublikowanej przez nas pracy kontynuowaliśmy nasze obserwacje (55, 57), nadal utrzymując hipotezę, że przebieg kliniczny wielu przewlekłych glomerulopatii w tym również IgA zależy od zaawansowania i nieodwracalności zmian cewkowo-śródmiażdżowych w nerce (58).

W prezentowanym badaniu celem było ustalenie zależności pomiędzy zmianą stężenia erytropoetyny (EPO) w osoczu podczas testu DIR a stanem czynnościowym naczyń wewnątrznerkowych u chorych z nefropatią IgA (grupa 46 pacjentów). Pierwszym spostrzeżeniem wynikającym z naszych badań było stwierdzenie, że pod wpływem takiego samego bodźca jakim było podanie wszystkim chorym dopaminy w dawce 2 $\mu\text{g/kg m.c/min}$, u części z badanych stwierdzono spadek EPO w porównaniu do

wartości wyjściowych, u pozostałych zaś stężenie erytropoetyny pozostało niezmiennie czy wręcz wzrosło. Należało oczekiwać, że podanie dopaminy powodując rozszerzenie naczyń wewnątrznerkowych powoduje zwiększone dostarczenie ładunku tlenu do miejsca syntezy erytropoetyny w komórkach okołocewkowych i spowoduje zmniejszenie stężenia hormonu w osoczu u wszystkich badanych (47). Drugim istotnym i nowym spostrzeżeniem było stwierdzenie, że stan czynnościowy naczyń i śródmiąszu może być różny u osób, u których filtracja kłębuszkowa jest taka sama.

Oceniając w naszych badaniach stan czynnościowy naczyń wewnątrznerkowych poprzez pomiar zmiany klirensu kreatyniny po podaniu dopaminy stwierdzono, że u osób należących do grupy „spadek” EPO stan czynnościowy naczyń wewnątrznerkowych był lepszy (wyższa wartość DIR) w porównaniu z grupą „wzrost” EPO. Również kierunek zmian stężenia erytropoetyny pod wpływem dopaminy był taki jakiego należy spodziewać się w warunkach fizjologicznych (czyli spadek EPO) i wynikał z lepszego stanu czynnościowego naczyń wewnątrznerkowych, w tym również mikrokrążenia. Przeprowadzone badania nie odpowiadają, w jakiej mierze gorszy stan czynnościowy naczyń w grupie „wzrost” był wynikiem nieodwracalnego uszkodzenia, a na ile miał charakter czynnościowy (59, 60). Angiotensyna II, której wewnątrznerkowe stężenie wzrasta u chorych z glomerulopatią IgA, poza działaniem naczyniokurczącym jest również czynnikiem regulującym produkcję erytropoetyny w nerkach (61, 62, 63). O zwiększonej wewnątrznerkowej aktywności angiotensyny II u osób należących do grupy „spadek” może świadczyć zarówno wyższe wyjściowe stężenie erytropoetyny, jak i najwyższy w porównaniu z pozostałymi grupami spadek jej stężenia po podaniu dopaminy, co jak stwierdzono to w innych badaniach hamuje aktywność układu renina-angiotensyna w nerkach (64). W związku z tym, że podanie we wszystkich badanych grupach tej samej dawki dopaminy spowodowało różną pod względem ilościowym odpowiedź, należy przypuszczać, że udział angiotensyny II w regulacji czynności naczyń (DIR) jak i śródmiąszu (pośrednio oceniane poprzez stężenie erytropoetyny) był odmienny. Zakładając, że w grupie „spadek” wewnątrznerkowe stężenie angiotensyny II mogłoby być podwyższone w porównaniu z osobami zdrowymi (grupa kontrolna) to zwiększone spoczynkowe stężenie erytropoetyny byłoby mechanizmem kompensacyjnym hipoksji rozwijającej się w następstwie zaburzeń hemodynamicznych mikrokrążenia w obrębie śródmiąszu (59, 60, 65).

Pomiar wydalania z moczem angiotensinogenu lub enzymu konwertującego przed i po podaniu dopaminy we wszystkich badanych grupach pozwoliłyby określić rzeczywisty udział angiotensyny II w regulacji produkcji erytropoetyny (66, 67). Niestety w przeprowadzonych badaniach nie mierzono wydalania angiotensynogenu lub enzymu konwertującego z moczem.

Natomiast w grupie „wzrost” nie tylko wyjściowe stężenie erytropoetyny było niższe niż w pozostałych dwóch grupach, ale również po podaniu dopaminy kierunek zmian jej stężenia w osoczu były odmienny niż w grupie „spadek” i kontrolnej. Można zatem domniemywać, że zdolność nerek do produkcji erytropoetyny, jak i stan czynnościowy naczyń różnił się zdecydowanie w porównaniu z pozostałymi badanymi grupami. Świadczyć to może o bardziej zaawansowanym uszkodzeniu śródmiaższu, wyrażającym się upośledzoną produkcją erytropoetyny oraz znacznym uszkodzeniu naczyń wewnątrznerkowych. Przypuszczenie to potwierdzają badania, w których stwierdzono, że ekspresja VEGF oraz HIF-1 α zmniejsza się wraz z procesem włóknienia śródmiaższu, między innymi w przebiegu glomerulopatii IgA (45, 59, 60). W naszej pracy przedstawiliśmy graficznie zależność pomiędzy pogorszeniem się stanu czynnościowego naczyń a czynnością śródmiaższu wyrażoną jako spoczynkowe stężenie erytropoetyny. Zależność ta w równym stopniu dotyczy grupy „spadek” jak i „wzrost”. Stężenie erytropoetyny stanowi kontinuum od wartości powyżej do poniżej tych obserwowanych w grupie kontrolnej, odzwierciedlając różny stan czynnościowy śródmiaższu. Przeprowadzone badania nie udzielają odpowiedzi na to czy obserwowane różnice w stężeniu erytropoetyny, odzwierciedlają różne stadia naturalnego przebiegu choroby jakemu podlega każdy pacjent z nefropatią IgA. Jak również na podstawie tych samych badań nie można wykluczyć, że chorzy z nefropatią IgA stanowią niejednorodną grupę, różniącą się pod względem mechanizmów prowadzących do uszkodzenia śródmiaższu, a tym samym dynamiką przebiegu choroby.

Zarówno stężenie erytropoetyny w osoczu jak i odpowiedź naczyń wewnątrznerkowych na dopaminę można traktować jako wskaźniki stanu czynnościowego przedziału cewkowo-śródmiaższowego, które to wskaźniki różniły się pomiędzy obu grupami „spadek” i „wzrost” przy takiej samej wielkości filtracji kłębuszkowej. Obie grupy różniły się również wielkością białkomoczu i być może w grupie „wzrost” to właśnie większy białkomocz był przyczyną bardziej rozległych zmian zapalnych jak i nieodwracalnych zmian w przedziale cewkowo-śródmiaższowym nerki czy też nacieków zapalnych (68, 69). Stan ten wyrażał się nie tylko zmniejszoną produkcją erytropoetyny, upośledzoną czynnością naczyń wewnątrznerkowych, ale również zwiększonym wydalaniem z moczem NAG, traktowanego jako wskaźnik uszkodzenia cewek nerkowych.

Grupa „spadek” i „wzrost” nie różniła się pod względem spoczynkowej wartości filtracji kłębuszkowej. W obliczu braku tych różnic interesującym wydaje to, że odpowiedź na dopaminę była wyraźnie i statystycznie znamienne większa w grupie „spadek” wskazując tym samym, na lepszy stan czynnościowy naczyń wewnątrznerkowych w tej grupie w porównaniu z grupą „wzrost”. Spostrzeżenia te nawiązują do wyników innych autorów, którzy stwierdzili, że budowa i czynność naczyń w obrębie śródmiaższu u zwierząt z 5/6 nefrektomii może w trakcie eksperymentu ulec istotnym zmianom, bez towarzyszących równocześnie zmian w filtracji kłębuszkowej (70, 71).

Badania nasze nie dostarczyły dowodów potwierdzających związek pomiędzy wielkością nacieków zapalnych i zmian w śródmiaższu a stanem czynnościowym naczyń nerkowych w grupie pacjentów z nefropatią IgA. Pomocnym w rozstrzygnięciu tego problemu byłaby ocena histopatologiczna biopsji nerek w grupie kontrolnej. Odstąpiono od tego, ponieważ z przyczyn oczywistych nie wykonywano biopsji u nich biopsji nerki a jedynie test DIR.

Tym samym brak możliwości porównania stopnia zaawansowania procesów zapalnych w śródmiaższu u chorych z IgA ze zdrową grupą kontrolną uniemożliwia obiektywną ocenę w jakim zakresie czynność naczyń wewnątrznerkowych zmienia się w zależności od rozległości procesu zapalnego czy też włóknienia toczącego się w ich sąsiedztwie.

Grupy „spadek” i „wzrost” różniły się między sobą wielkością białkomoczu, przy czym w tej drugiej średnie wydalanie białka na dobę było ponad dwukrotnie większe niż w grupie „spadek”.

W oparciu o zmiany stężenia erytropoetyny podzielono chorych na dwie grupy i porównano je między sobą. Czynnikiem determinującym stopień uszkodzenia śródmiaższu nerek, w tym również i naczyń w jego obrębie z jednej strony byłaby wielkość białkomoczu, która spowodowana jest pierwotną przyczyną, jaką jest rozległość i zaawansowanie uszkodzenia kłębuszków nerkowych.

Z drugiej zaś strony nie można wykluczyć innego mechanizmu, polegającego na pierwotnym uszkodzeniu naczyń wewnątrznerkowych. Czynnikiem uszkadzającym w pierwotnym mechanizmie naczynia nerkowe mógł być kwas moczowy, którego stężenie w grupie „wzrost” było wyższe niż w grupie „spadek” i grupie kontrolnej. Szereg badań klinicznych i doświadczalnych potwierdza, że u części chorych z nefropatią IgA występować mogą pierwotne zaburzenia w przemianie kwasu moczowego i to one mogą być z kolei czynnikiem decydującym o stopniu rozległości uszkodzenia śródmiaższu oraz dynamice przebiegu choroby nerek (7, 72, 73). Jednym z mechanizmów łączących hiperurikemię z uszkodzeniem naczyń jest wzrost stężenia angiotensyny II, powodującej między innymi pogorszenie czynności naczyń doprowadzających i odprowadzających kłębuszka, co prowadzi do wystąpienia masywnego białkomoczu (74). Należy podkreślić, że tylko w grupie „wzrost,” stwierdzono ujemną liniową korelację pomiędzy DIR a stężeniem kwasu moczowego. Wprawdzie we wszystkich badanych grupach stwierdzono podobną zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a jego klirensiem nerkowym czy frakcyjnym wydalaniem, niemniej jednak tylko w grupie „spadek” stwierdzono zwiększone jego frakcyjne wydalanie w porównaniu z kontrolą. Świadczy to być może o odmienności mechanizmów regulujących transport cewkowy kwasu moczowego w grupach „spadek” i „wzrost”.

Wydalanie NAG z moczem w grupie „spadek” i grupie kontrolnej było takie samo, niemniej jednak było statystycznie niższe w obu tych grupach w porównaniu z chorymi należącymi do grupy „wzrost”. Jak już wspomniano NAG jest enzymem lizosomalnym, uznawanym za bardzo czuły wskaźnik uszkodzenia cewek, przede wszystkim proksymalnych (75). Nasze wcześniejsze obserwacje wskazują, że wydalanie tego enzymu z moczem jest proporcjonalne do ilości wydalanego białka jak również odwrotnie proporcjonalne do stanu czynnościowego naczyń nerkowych (DIR). Z drugiej zaś strony, brak różnic w wydalaniu NAG pomiędzy grupą kontrolną a grupą „spadek”, nie wyklucza istotnego z punktu widzenia klinicznego uszkodzenia śródmiaższu nerek, które być może by wykazano stosując inny, bardziej czuły wskaźnik uszkodzenia śródmiaższu.

Dlatego też nie można wykluczyć, że zarówno u chorych należących do grupy „spadek” jak i „wzrost” doszło w każdej z grup do różnego stopnia uszkodzenia śródmiaższu i wtórnie do tego rozwoju sodowrażliwości oraz wystąpienia nadciśnienia tętniczego.

Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy stwierdzili, że sodowrażliwość i nadciśnienie tętnicze w przebiegu nefropatii IgA wzrasta proporcjonalnie do rozległości komórkowych nacieków zapalnych w śródmiaższu natomiast w nieznacznym stopniu wynika to z upośledzonej filtracji kłębuszkowej (76, 77).

Podsumowując, w przebiegu glomerulopatii IgA ze względnie dobrze zachowaną filtracją kłębuszkową oraz towarzyszącym białkomoczem, z taką samą wielkością filtracji kłębuszkowej, występują różnice stanu czynnościowego naczyń oraz śródmiaższu. Stan czynnościowy naczyń wyrażający się zmniejszoną odpowiedzią na naczyniorozszerzające działanie dopaminy towarzyszy większemu białkomoczowi i obniżonemu klirensowi kwasu moczowego oraz mniejszemu stężeniu erytropoetyny w osoczu. Na podstawie przeprowadzonych badań nie można jednoznacznie ustalić, czy hiperuricemia jest następstwem czy też przyczyną zaburzeń czynności śródmiaższu.

Podsumowując nasze badania można stwierdzić, że oznaczanie badania DIR wraz z oznaczaniem podczas tego test stężeń erytropoetyny może być przydatnym, nieinwazyjnym badaniem pozwalającym na ocenę stanu czynnościowego naczyń wewnątrznerkowych oraz jak się wydaje przedziału cewkowo-śródmiaższowego. Zarówno wielkość DIR jak i zmienność stężeń erytropoetyny podczas tego testu może być przydatnym badaniem oceniającym szybkość progresji choroby w tej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Klinger M, Mazanowska O: Choroby kłębuszków nerkowych. [W:] Myśliwiec M (red.): Choroby nerek, wyd. I, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008

2. Haas M: IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 24: 177–295, 2004
3. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al: A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1541–1548, 2003
4. Rutkowski B, Zdrojewski Z, Lizakowski S: Rozplemowe choroby kłębuszków nerkowych. [W:] Książek A, Rutkowski B (red): *Nefrologia*, wyd I, Lublin, Wydawnictwo Czelej 2004.
5. Barratt J, Feehally J: IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2088–2097.
6. D'Amico D: Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-237.
7. Myllymaki J, Honkanen T, Syrjanen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 89-95.
8. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternak A. Hypertriglyceridemia and hypeuricemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 34-42.
9. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2888-2897.
10. Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35: 153-160.
11. Bohle A, Mackensenhaen S, Gise H, et al. The consequences of tubule-interstitial changes for renal function in glomerular patients. *Pathol Res Pract*. 1990; 186: 135-144.
12. Eknoyan G, McDonald MA, Appel D, et al. Chronic tubule-interstitial nephritis: correlation between structural and functional changes. *Kidney Int*. 1990; 38:736-743.

13. Hirschberg R.: Wound healing in the kidney: Complex interactions in renal interstitial fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 9-11. (14)
14. Kaissling B., Hir M.L.: The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects. *Histochem Cell Biol*. 2008; 130: 247-262.
15. Mimura I, Nangaku M: The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6: 667-678.
16. Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1819-1834.
17. Campanholle G, Ligresti G, Gharib SA, et al. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 3. Novel mechanisms of kidney fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013; 304: 591-603.
18. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*. 2003; 9: 653-660.
19. Maeshima Y, Makino H. Angiogenesis and chronic kidney disease. *Fibrogenesis and Tissue Repair*. 2010; 3: 13-30.
20. Matsumoto Y, Ueda S, Yamagishi S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase prevents progression of renal dysfunction by inhibiting loss of peritubular capillaries and tubulointerstitial fibrosis in a rat model of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1525-1533.
21. Basile D.P., Zeng P., Fredrich J.L., et al: Low proliferative potential and impaired angiogenesis of cultured rat kidney endothelial cells. *Microcirculation*. 2012; 19: 598-609.
22. Mayer G. Capillary rarefaction, hypoxia, VEGF and angiogenesis in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1132-1137.

23. Kang D.H., Hughes J., Mazzali M., et al: Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1448-1457.
24. Evans RG, Goddard D, Eppel GA, et al. Factors that render the kidney susceptible to tissue hypoxia in hypoxemia. *Am J Physiol Integr Comp*. 2011; 300: R931-R940.
25. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1753-1758.
26. Sulikowska B, Niewegłowski T, Manitius J, et al. Effect of 12-month therapy with omega-3 polyunsaturated acids on glomerular filtration response to dopamine in IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 474-482.
27. Smit AJ, Meijer S, Wessling H, et al. Impaired renal hemodynamics but conserved natriuretic response to dopamine in patients with renal disease. *Nephron* 1989; 52: 338-346.
28. Bosh JP. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol* 1995; 15: 381-385.
29. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, et al. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990; 15: 257-261.
30. Bosomworth MP, Aparico SR, Hay AW: Urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase. A marker of tubular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 620-626.
31. Bazzi C, Petrini C, RizzaV, et al. N-acetyl- β -D-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1890-1896.
32. Nangaku M: Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17-25.

33. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; F991-F997.
34. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, et al. Uric acid and the state of intrarenal rennin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 2004; 66: 1465-1470.
35. Mercurio G, Vitale C, Cerqentani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94: 932-935.
36. Pericone F, Maio R, Tripepi G, et al. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. 2004; 110: 821-825.
37. Kang DH, Kanellis J, Hugo C, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 806-816.
38. Sannches-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-247.
39. Messerli FH, Frochlich ED, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-821.
40. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H, et al. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 200621: 1876-1882.
41. Radcliffe PJ. Molecular biology of erythropoietin. *Kidney Int* 1993; 44: 887-904.
42. Hand MF, Haynes WG, Johnstone HA, et al. Erythropoietin enhances vascular responsiveness to norepinephrine in renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 806-813.

43. Nowicki M, Kokot F, Wiecek A. Influence of the rennin-angiotensin system stimulation on erythropoietin production in patients with various forms of arterial hypertension. *Nephron* 1993; 65: 527-532.
44. Machiguchi T, Yoshida H, Yonemoto S, et al. Does circulating erythropoietin reflect progression of IgA nephropathy? Comparison with urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 635-640.
45. Maxwell PH, Ferguson DJP, Nicholls LG, et al. The interstitial response to renal injury: Fibroblast-like cells show phenotypic changes and have reduced potential for erythropoietin gene expression. *Kidney Int*. 1997; 52: 715-724.
46. Langenfeld MRW, Veelken R, Scobel HP, et al. RE. Is endogenous erythropoietin a pathogenetic factor in the development of essential hypertension? *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 1155-1160.
47. Bauer C, Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu Rev Physiol*. 1989; 51: 845-856.
48. Gracia-Puig J, Mateos-Anton F, Munos-Sanz A, et al. Renal handling of uric acid in normal subject by means of pyrazynamide and probenecid tests. *Nephron* 1983; 35: 183-186.
49. Steele TH, Rieselbach RE: The contribution of residual nephrons within chronically diseased kidney to urate homeostasis in man. *Am J Med* 1967; 43: 876-886.
50. Maly J, Schuck O: Renal uric acid excretion in patients with chronic pyelonephritis. *Int Urol Nephrol* 1973; 5: 209-216.
51. Vlahakos DV, Bolodimos C, Papachristopolus V, et al. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43: 53-59.
52. Ferris TF, Gorden P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am J Med* 1968; 44: 359-365.

53. Welch WJ, Blau J, Xie H, et al. Angiotensin- induced defects in renal oxygenation stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H22-H28.

54. O' Connor PM, Kett MM, Anderson WP, et al. Renal medullary tissue oxygenation is dependent on both cortical and medullary blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F688-694.

55. Sulikowska B, Manitius J, Odrowąż-Sypniewska G, et al: Uric acid excretion and dopamine-induced glomerular filtration response in patients with IgA glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2008;28:391-396.

56. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens* 2008; 26: 381-391.

57. Sulikowska B, Johnson RJ, Odrowąż-Sypniewska G, et al Uric acid vasoconstriction and erythropoietin relationship in IgA nephropathy revealed by dopamine-induced glomerular filtration response. *Kidney Blood Pres Res* 2012;35:161-166.

58. Alamartine F, Sabatier JC, Guerin C, et al: Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991;18:12-19.

59. Namikoshi T, Satoh M, Horike H, et al: Implication of peritubular loss and altered expression of vascular endothelial growth factor in IgA nephropathy. *Nephron Physiol* 2006;102:p9-p16.

60. Lindenmeyer MT, Kretzler M, Boucherort A, et al: Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in human diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1765-1776.

61. Chan YL, Leung JC, Tang SC, et al: Tubular expression of angiotensin II receptors and their regulation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2306-2317.

62. Kobori H, Katsurada A, Ozawa Y, et al: Enhanced intrarenal oxidative stress and angiotensinogen in IgA nephropathy.

Biochem Biophys Res Commun 2007;358:156–163.

63. Ichikawa I, Harris RC: Angiotensin action in the kidney: Renewed insight into old hormone. *Kidney Int* 1991;40:583-596.

64. Zeng C, Liu Y, Wang Z, He D, et al: Activation of D₃ dopamine receptor decreases angiotensin II type 1 receptor expression in rat renal proximal tubule cells. *Circ Res* 2006;99:494-500.

65. Song YR, You SJ, Lee Y-M, et al: Activation of hypoxia-inducible factor attenuates renal injury in rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:77-85.

66. Ohashi N, Yamamoto T, Huang Y, et al: Intrarenal RAS activity and urinary angiotensinogen excretion in anti-thymocyte serum nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1512-F1518.

67. Kato I, Takada Y, Nishimura K, et al: Increased urinary excretion of converting enzyme in patients with renal disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982;20:473-476.

68. Hsueh I-H, Couser WG: Chronic progression of tubulointerstitial damage in proteinuric renal disease is mediated by complement activation: A therapeutic role for complement inhibitors? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:186-191.

69. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G: How does proteinuria cause progressive renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974-2984.

70. Remuzzi G, Zoja C, Gagliardini E, et al: Combining an antiproteinuric approach with mycophenolate mofetil fully suppresses progressive nephropathy of experimental animals. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1542–1549.

71. Fujihara CK, De Lourdes Noronha I, Malheiros DMAC, et al: Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:283–290.

72. Wang L, Zhang, Y, Chen S, et al: Association of metabolic syndrome and IgA nephropathy J Clin Pathol 2010;63:697-701.

73. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al: Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephron 2001;87:333-339

74. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Johnson RJ, et al: Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation Kidney Int 2003;64 (suppl 86):S9-S14.

75. Bosomworth MP, Aparici SR, Hay AWM: Urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase-A marker of tubular damage? Nephrol Dial Transplant 1999;14:620-626.

76. Franco M, Martínez F, Quiroz Y, et al: Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;293: R251–R256.

77. Konishi Y, Okada N, Okamura M, et al: Sodium sensitivity of blood pressure appearing before hypertension and related to histological damage in immunoglobulin A nephropathy. Hypertension 2001;38:81-85.

5. Wykaz innych opublikowanych prac naukowych, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt. 4 oraz wskaźniki dokonań naukowych

A. Publikacje naukowe znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

1.

Tytuł oryginału: The role of interstitial changes in the progression of chronic kidney disease.

Autorzy: Beata Sulikowska, B. Rutkowski, Andrzej Marszałek, Jacek Manitus.

Źródło: - Postępy Hig. Med. Dośw. 2015 T. 69 s. 830-837.

Charakt. formalna: PA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 0.573

Punktacja ministerstwa: 15.000

Index Copernicus: 13.780

2.

Tytuł oryginału: Safety of enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition with aliskiren in nondiabetic patients with chronic kidney disease.

Autorzy: S. Lizakowski, L. Tylicki, P. Rutkowski, M. Renke, **Beata Sulikowska**, Z. Heleniak, Rafał Donderski, Rafał Bednarski, M. Przybylska, Jacek Manitius, B. Rutkowski.

Źródło: - Pol. Arch. Med. Wewn. 2013 T. 123 nr 5 s. 221-227.

Charakt. formalna: PA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 2.052

Punktacja ministerstwa: 30.000

Index Copernicus: 21.460

3.

Tytuł oryginału: The enhanced renin-angiotensin-aldosterone system pharmacological blockade - which is the best?

Autorzy: L. Tylicki, S. Lizakowski, P. Rutkowski, M. Renke, **Beata Sulikowska**, Z. Heleniak, Rafał Donderski, Rafał Bednarski, M. Przybylska, Jacek Manitius, B. Rutkowski.

Źródło: - Kidney Blood Press. Res. 2012 Vol. 35 s. 335-343.

Charakt. formalna: ZA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 1.596

Punktacja ministerstwa: 20.000

4.

Tytuł oryginału: Polyunsaturated fatty acid (PUFA) in IgA patients.

Autorzy: **Beata Sulikowska**, Jacek Manitius.

Źródło: - Nephrol. Dial. Transplant. 2009 Vol. 24 s. 2950-2954.

Charakt. formalna: ZL

Wskaźnik Impact Factor ISI: 3.371

Punktacja ministerstwa: 24.000

5.

Tytuł oryginału: Effect of sulodexide on albuminuria, NAG excretion and glomerular filtration response to dopamine in diabetic patients.

Autorzy: B[eaata] Sulikowska, H. Olejniczak, M. Muszyńska, G[rażyna] Odrowąż-Sypniewska, A. Gaddi, C. Savini, A.F.G. Cicero, L. Laghi, J[acek] Manitius.

Źródło: - Am. J. Nephrol. 2006 Vol. 26 nr 6 s. 621-628.

Charakt. formalna: ZA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 2.879

Punktacja ministerstwa: 15.000

Index Copernicus: 12.460

6.

Tytuł oryginału: Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal anemia.

Autorzy: Beata Sulikowska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius.

Źródło: - Kidney Int. 2005 Vol. 67 s. 1635.

Charakt. formalna: ZL

Wskaźnik Impact Factor ISI: 4.927

Punktacja ministerstwa: 24.000

7.

Tytuł oryginału: Effect of 12-month therapy with Omega-3 polyunsaturated acids on glomerular filtration response to dopamine in IgA nephropathy.

Autorzy: Beata Sulikowska, T. Niewęglowski, Jacek Manitius, W. Łysiak-Szydłowska, B. Rutkowski.

Źródło: - Am. J. Nephrol. 2004 Vol. 24 nr 5 s. 474-482.

Charakt. formalna: ZA

Wskaźnik Impact Factor ISI: 1.342

Punktacja ministerstwa: 9.000

Index Copernicus: 10.000

Sumaryczna wartość punktacji prac naukowych, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt. IV, a znajdują się w bazie Journal Citation Reports wynosi:

IF: 16,740 (w tym 13,092 jako pierwszy autor)

Punktacja KBN/MNiSzW: 138,000

B. Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych, innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w punkcie V A:

Poza pracami przedstawionymi w punktach IV oraz V A mój dorobek obejmuje następujące publikacje:

- Prace oryginalne: 6
- Prace poglądowe: 12
- Prace kazuistyczne: 2
- Rozdziały w książkach i podręcznikach: 9
- Publikacje w suplementach: 3
- Międzynarodowe referaty zjazdowe: 2
- Krajowe doniesienia zjazdowe: 20
- Międzynarodowe doniesienia zjazdowe: 14
- Publikacje popularno-naukowe i inne: 2

Wykaz wszystkich publikacji przygotowany przez Bibliotekę Medyczną Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu stanowi Załącznik nr 6 do wniosku.

Tematyka publikacji, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt. IV

Poza problematyką wymienioną powyżej głównymi obszarami mojej działalności naukowo-badawczej były:

1. **Wpływ leczenia małymi dawkami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na rezerwę nerkową i zaburzenia metaboliczne u pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek typu nefropatii IgA.**
2. **Działanie moczopędne torasemidu u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek**
3. **Rola czynników metabolicznych, dietetycznych oraz rola tkanki śródmiąższowej w progresji przewlekłej choroby nerek**

C. Sumaryczny *impact factor* według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania:

Łączna wartość punktacji KBN/MNiSzW: 345.500

Wartość wskaźnika IF: 23.188 (19,54 jako pierwszy autor)

D. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 43

E. Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 4

F. Kierowanie projektami badawczymi oraz udział w projektach badawczych:

- Kierowanie projektem badawczym BW 38/2001 „Ocena czynnościowa oraz wpływ wybranych czynników metabolicznych na przebieg niewydolności nerek u chorych z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek i nadciśnieniem tętniczym”
- Kierowanie projektem badawczym BW 59/2006 „Morfometryczna ocena biopsji nerek oraz markerów procesu zapalnego pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek w ocenie i rokowaniu przewlekłej niewydolności nerek”
- Udział w projekcie badawczym BW 24/2002 „Ocena wybranych parametrów immunologicznych u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek i nadciśnieniem tętniczym oraz ich wpływ na progresję przewlekłej choroby nerek”.

G. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych.

1. Beata Sulikowska.
Wczesna opieka nefrologiczna - konieczność czy racjonalny wybór?
VII Krakowskie Dni Dializoterapii. Kraków, 7-9 IX 2002 r.
2. Beata Sulikowska, A. Stefańska, G. Sypniewska, M. Grajewska, Manitius.
Relation between Tubulo-Interstitial (T-I) Function and Renal Functional Reserve (RFR) in primary glomerulonephritis.
The 9th Asian Pacific Congress of Nephrology. Pattaya Thailand 2003 r.
3. Beata Sulikowska, H. Olejniczak, M. Muszyńska, M. Grajewska, A. Stefańska, G. Sypniewska, J. Manitius.
Renal Functional Reserve (RFR) and vascular damage in patients with Diabetes Mellitus Type-1 (DM-1).
The 9th Asian Pacific Congress of Nephrology. Pattaya Thailand 2003 r.
4. Beata Sulikowska, Jacek Manitius.
Tytuł oryginału: Fizjologiczne aspekty gospodarki wodnej i sodowo-potasowej.
Konferencja Intensywna Terapia Poznań 2006 r.

5. Autorzy: Beata Sulikowska, J. Czarny, Danuta Rość, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius, Danuta Miścicka-Śliwka.
Wybrane czynniki metaboliczne i genetyczne a progresja nefropatii IgA - doniesienie wstępne.
Posiedzenie naukowe Polskiej Akademii Nauk 2006r
6. Beata Sulikowska.
Postępowanie terapeutyczne w nadciśnieniu tętniczym .
Konferencja Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Bydgoszcz 2008 r.
7. Beata Sulikowska.
Pacjent z przewlekłą chorobą nerek, nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem- podwójna blokada RAA: za i przeciw.
XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Szczecin 2010r.
8. Beata Sulikowska.
Długoterminowe perspektywy terapii hipotensyjnej u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą.
XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Szczecin 2010r.
9. Beata Sulikowska.
Nadciśnienie tętnicze u pacjentów dializowanych.
XI Konferencja Dydaktyczna Czasopisma „Nadciśnienie Tętnicze” 2010r
10. Beata Sulikowska.
Nadciśnienie tętnicze a zaburzenia funkcji seksualnych
XII Konferencja Dydaktyczna Czasopisma „Nadciśnienie Tętnicze” 2011r
11. Andrzej Marszałek, Beata Sulikowska.
Nefropatia IgA.
X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Bydgoszcz 2010 r.
12. Beata Sulikowska.
Przypadek Pacjenta leczonego telmisartanem z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym.
X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Bydgoszcz 2010 r.
13. Beata Sulikowska i inni.
Postępy w nefroprotekcji. Konferencja okrągłego stołu.
X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Bydgoszcz 2010 r.
14. Beata Sulikowska.
Uszkodzenie śródmiąższu jako przyczyna zaburzeń hormonalnych w PChN.
X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Bydgoszcz 2010 r.

15. Beata Sulikowska.

Nefrotoksyczność diuretyków

XX Jubileuszowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Ryn 2012

H. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1.

Beata Sulikowska, A. Stefańska, Jadwiga Korenkiewicz, Magdalena Grajewska, Grażyna Sypniewska, Jacek Manitius.

Is there any relationships among tubulo-interstitial function and blood pressure in patients with IgA glomerulonephritis.

Thirteenth European Meeting on Hypertension. Milan, Italy, 13-17 VI 2003. Plakat

2.

Beata Sulikowska, Jakub Czarny, A. Stefańska, Grażyna Sypniewska, Jacek Manitius, Danuta Miścicka-Śliwka.

Association among Polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (ccNOS) and Insertion/Deletion Polymorphism of the Human Angiotensin Converting Enzyme Gene (DCP 1) and 12 months therapy of patients with primary IGA glomerulonephritis.

The American Society of Nephrology. San Diego, CA, USA, 12-17 XI 2003. Plakat

3.

H. Olejniczak, Beata Sulikowska, A. Stefańska, M. Polaszewska-Muszyńska, Jacek Manitius, Grażyna Dymek.

Effect of glycosaminoglycans sulodexide on diabetic thrombophilia (DT), renal functional reserve (RFR) in type I diabetic patients with nephropathy (DN).

37th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Verona, Italy 2-5 IV 2003. Plakat.

4.

Beata Sulikowska, M. Kozłowski, Jadwiga Korenkiewicz, Witold Doroszewski, Jacek Manitius.

Relations between histologic grading of renal biopsy patients with primary nephropathy, IL-6 and RANTES concentration in serum and other markers of renal damage.

The American Society of Nephrology. St. Louis, MO, USA, 27 X -1 XI 2004. Plakat.

5.

Beata Sulikowska, B. Rutkowski, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Magdalena Grajewska, Grzegorz Grześk, Jacek Manitius.

Tytuł oryginału: An attempt to establish the relationship between uric acid and risk factors of renal

failure progression in patients with IgA nephropathy.

The American Society of Nephrology. St. Louis, MO, USA, 27 X -1 XI 2004. Plakat

6.

Beata Sulikowska, Witold Doroszewski, Magdalena Grajewska, Anna Stefańska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Danuta Rość, Jacek Manitius.

An attempt of evaluation of inflammatory process activity assessed by the level of cytokins Il-6 and RANTES and endothelial injure in patients with IgA nephropathy..

3rd World Congress of Nephrology. 18th Congress of the International Society of Nephrology. 10th Asian Pacific Congress of Nephrology. 15th Renal Update of the Singapore Society of Nephrology. Singapore, 26-30 VI 2005. Plakat

7.

M. Kozłowski, Beata Sulikowska, Jadwiga Korenkiewicz, Anna Stefańska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius.

Association among the histological grading of renal biopsy and response to the treatment of patients with IgA nephropathy. The American Society of Nephrology. Philadelphia, PA, USA, 8-13 XI 2005. Plakat.

8.

Beata Sulikowska, Anna Stefańska, Grażyna Sypniewska, Grzegorz Grześk, Magdalena Grajewska, Jacek Manitius.

Association among tubulo-interstitial function and renal functional reserve (RFR) and 12 months therapy of patients with primary IgA glomerulonephritis.

39th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Athens, Greece, 6-9 IV 2005. Plakat.

9.

Beata Sulikowska, M. Kozłowski, Jadwiga Korenkiewicz, Grzegorz Grześk, Witold Doroszewski, Jacek Manitius.

Relations between histologic grading of renal biopsy patients with primary nephropathy, Il-6 and RANTES concentration in serum and other markers of renal damage.

39th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Athens, Greece, 6-9 IV 2005. Plakat.

10.

Beata Sulikowska, J. Czarny, M. Kozłowski, Jacek Manitius, Danuta Miścicka-Śliwka.

An attempt to establish the relationship between polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene (ec NOS) and insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (ACE) and risk factors of renal failure progression in patients with IgA nephropathy.

56 ERA-EDTA Congress July 15-18, 2006. Glasgow. Plakat

11.

Magdalena Grajewska, Beata Sulikowska, Paweł Stróżecki, Rafał Donderski, Jacek Manitius.

Is the relationship between blood pressure, endothelial dysfunction, oxidative stress, inflammatory status and progression of chronic renal failure in conservative treatment patients.

Renal Week 2007. The American Society of Nephrology. San Francisco, California, 31 X-5 XI 2007.

Plakat

12.

Beata Sulikowska, M. Kozłowski, Jacek Manitius, D. Miścicka-Śliwka.

Tytuł oryginału: An attempt to establish the relationship between polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene (ec NOS) and insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (ACE) and risk factors of renal failure.

Seventeenth European Meeting on Hypertension. Milan, 15-19 VI 2007. Plakat.

13.

Autorzy: Jacek Manitius, Beata Sulikowska, M. Kozłowski, Anna Stefańska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska.

Does tubulo-interstitial function affect serum uric acid concentration and blood pressure control in patients with IgA nephropathy?

20th European Meeting on Hypertension. Oslo, Norway, 18-21 VI 2010. Plakat

14.

Beata Sulikowska, H. Olejniczak, M. Kretowicz, M. Muszyńska, A. Stefańska, G. Sypniewska, J.

Manitius. Wpływ 4-miesięcznej terapii sulodeksem na wielkość rezerwy nerkowej pacjentów z nefropatią cukrzycową.

VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Poznań: 17-19 X 2002. Plakat.

15.

Autorzy: Beata Sulikowska, A. Stefańska, G. Sypniewska, J. Manitius. Stężenie erytropoetyny (EPO) w surowicy jako wskaźnik niedokrwienia śródmieższu i próba ustalenia zależności z przerwą nerkową (RFR) u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek (KZN).

XIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Szczecin, 13-15 VI 2002. Prezentacja ustna.

16.

Beata Sulikowska, A. Stefańska, G. Odrowąż-Sypniewska, G. Grześk, M. Grajewska, J. Manitius.

Próba określenia wybranych czynników metabolicznych progresji choroby u pacjentów z nefropatią IgA - doniesienia wstępne.

Ogólnopolska Konferencja "Zaburzenia odżywiania w chorobach nerek". Bydgoszcz, 5-7 IX 2003.

Plakat.

17.

Beata Sulikowska, B. Rutkowski, G. Odrowąż-Sypniewska, G. Grześk, J. Manitius.

Hiperurykemia i ciśnienie tętnicze jako czynniki ryzyka progresji u chorych z nefropatią IgA.

IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Warszawa, 21-23 X 2004. Plakat.

18.

Beata Sulikowska, M. Kozłowski, B. Rutkowski, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius.

Stan czynnościowy naczyń wewnątrznerkowych i jego związek z innymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi u pacjentów z nefropatią IgA.

Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego "Nadciśnienie tętnicze - pomiędzy sercem a nerką". Bydgoszcz, 29 IX-1 X 2005. Plakat.

19.

Michał Kozłowski, Beata Sulikowska, Jadwiga Korenkiewicz, Anna Stefańska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius. Czy istnieje zależność pomiędzy stopniem zaawansowania zmian morfometrycznych w biopsji nerek pacjentów z nefropatią IgA a odpowiedzią na stosowane leczenie?

Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego "Nadciśnienie tętnicze - pomiędzy sercem a nerką". Bydgoszcz, 29 IX-1 X 2005. Plakat

20.

Beata Sulikowska, M. Kozłowski, Magdalena Grajewska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius. Stan czynnościowy naczyń wewnątrznerkowych i jego związek z innymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi u pacjentów z nefropatią IgA.

IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Wisła, 23-26 V 2007. Prezentacja ustna.

21.

Jacek Manitius, Beata Sulikowska, Anna Stefańska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska.

Tytuł oryginału: Czy uszkodzenie tkanki cewkowo-śródmiąższowej ma wpływ na gospodarkę purynową i kontrolę ciśnienia tętniczego u pacjentów z nefropatią IgA?

X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Bydgoszcz, 26-29 V 2010. Plakat.

22.

Autorzy: Beata Sulikowska, Anna Stefańska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Jacek Manitius.

Czy uszkodzenie tkanki cewkowo-śródmiąższowej ma wpływ na gospodarkę purynową i kontrolę ciśnienia tętniczego u pacjentów z nefropatią IgA?

XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Wrocław, 20-22 VI 2013. Prezentacja ustna.

6. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta

A. Działalność dydaktyczna:

1. Przygotowanie i prowadzenie ćwiczeń i seminariów ze studentami III, IV i V roku Wydziału Lekarskiego.
2. Kierowanie specjalizacją w zakresie chorób wewnętrznych 2 lekarzy (2 zakończone).
3. Kierowanie specjalizacją w zakresie nefrologii 2 lekarzy (2 zakończonych).
4. Kierowanie specjalizacją w zakresie hipertensjologii 3 lekarzy (3 zakończonych).
5. Udział w kształceniu podyplomowym lekarzy w trakcie specjalizacji z medycyny rodzinnej.
6. Wykłady na kursie do specjalizacji z hipertensjologii „Diagnostyka laboratoryjna w hipertensjologii”.
7. Udział w kształceniu podyplomowym pielęgniarek – wykłady w ramach kursów doskonalących oraz specjalizacji z pielęgniarstwa nefrologicznego.
8. Udział w kształceniu podyplomowym diagnostów laboratoryjnych – wykłady oraz kierowanie stażem w Klinice Nefrologii
9. Kierowanie 1 pracami licencjacką
Znaczenie czynników ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Toruń 2008.

B. Działalność popularyzatorska

Wykład popularno - naukowy „Nadciśnienie Tętnicze” w ramach cyklu „Medyczna środa”. Bydgoszcz, 2007r.

Wykłady na konferencjach organizowanych przez regionalne oddziały:
Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

Udział w akcjach społecznych „Światowy Dzień Nerki” oraz „Światowy Dzień Nadciśnienia Tętniczego”.

C. Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych:

Konferencja Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego „Zaburzenia odżywienia w chorobach nerek”, Bydgoszcz, 5-7.09.2003. **Sekretarz Komitetu Organizacyjnego**

Konferencja Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego „Nadciśnienie tętnicze – pomiędzy sercem a nerką”. Bydgoszcz, 29.09.-01.10.2005. **Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego**

Konferencja Naukowa Oddziału Gdańsko-Pomorskiego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Bydgoszcz, 27-28.09.2008.

X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Bydgoszcz, 26-29.05.2010. **Sekretarz Komitetu Organizacyjnego**

7th Congress of the International Association for the History of Nephrology, Toruń, 17-19.06 2010. **Członek Komitetu Organizacyjnego**

D. Udział w projektach realizowanych we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych:

Udział w realizacji międzynarodowych badań klinicznych dotyczących badań u pacjentów z Nefropatią IgA we współpracy z Prof. Richard J Johnson, University of Colorado, Aurora Colorado, USA,

E. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych:

Polskie Towarzystwo Nefrologiczne

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

F. Otrzymane nagrody i wyróżnienia.

Nagroda Indywidualna Rektora Stopnia 3 za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowej 2004r.

Medal Komisji Edukacji Narodowej nadany przez Ministra Edukacji Narodowej 2008r.

7. Inne:

Funkcja Konsultanta:

Pełnię funkcję Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hipertensjologii.

Działalność lecznicza

Moja działalność lecznicza obejmuje chorych hospitalizowanych w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, od 2002r odpowiedzialność za funkcjonowanie części klinicznej Oddziału oraz pracę w Poradni Nefrologicznej.

Od 2012r. pełniłam funkcję zastępcy Kierownika Kliniki, natomiast od 1.09.2014r. pełnię funkcję p.o. Ordynatora-Kierownika Kliniki Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych ze Stacją Dializ.

W ramach działalności leczniczej zajmowałam się wdrożeniami nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych do praktyki klinicznej. Szczególnymi obszarami moich zainteresowań są: kłębuszkowe zapalenia nerek, leczenie immunosupresyjne, diagnostyka i leczenie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Beata Saliłkowska