

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

AUTOREFERAT

Dr n. med. Marcin Barylski

Łódź, 2019

1. Imię i Nazwisko

Marcin Barylski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 07.08.2002 - **Uzyskanie dyplomu lekarza** (Nr 15061/14974/2002), Akademia Medyczna w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny w Łodzi)

- 03.07.2007 - **Otrzymanie stopnia doktora nauk medycznych** na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Zespół metaboliczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym", **dyplom z wyróżnieniem**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Jan H. Goch

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

- 10.11.2009 - **Uzyskanie dyplomu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych** (Nr 0705/2009.2/201), wydanego przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Lucjan Pawlicki

3. Dotychczasowe zatrudnienie w jednostkach naukowych

2011 - Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, stanowisko - adiunkt

2009 - 2011 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, stanowisko - starszy asystent

2007 - 2009 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, stanowisko - młodszy asystent

- 2004 - 2007 Studia Doktoranckie, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- 2002 - 2003 Staż podyplomowy - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi

4. Osiągnięcie wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789)

a) Tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl 5 publikacji pod zbiorczym tytułem: „**Ocena wpływu określonych czynników biochemicznych oraz zaburzeń lipidowych na ryzyko sercowo-naczyniowe w wybranych grupach chorych**”

b) Autorzy, tytuły, dane bibliograficzne, punktacja Impact Factor ISI oraz punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW)

1. **Barylski M**, Kowalczyk E, Banach M, Ciecwierz J, Pawlicki L, Kowalski J. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome. *Angiology* 2009; 60(1): 87-92. doi: 10.1177/0003319708327165.
(IF: 1,097; punktacja MNiSW: 13 pkt)

Mój udział w pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, opracowaniu bazy danych, rekrutacji pacjentów, wykonywaniu procedur zgodnie z protokołem badania, analizie wyników, analizie statystycznej,

przełgądaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

2. **Barylski M**, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013; 72C: 35-44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.007.

(IF: 3,976; punktacja MNiSW: 40 pkt)

Mój udział w pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, opracowaniu bazy danych, analizie wyników, analizie statystycznej, przełgądaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

3. Kowalski J, Krzemińska A, Banach M, Pawlicki L, Śliwczyńska-Rodziewicz D, **Barylski M**. The concentration of uric acid in patients with metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Centr Eur J Med* 2009; 4(3): 272-278. doi.org/10.2478/s11536-009-0026-5.

(IF: 0,224; punktacja MNiSW: 13 pkt)

Mój udział w pracy polegał na zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, opracowaniu bazy danych, analizie wyników, analizie statystycznej, przełgądaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. Irzmański R, **Barylski M**, Banach M, Piechota M, Kowalski J, Cierniewski Cz, Pawlicki L. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. *Med Sci Monit* 2007; 13(10): 449-456.

(IF: 1,607; punktacja MNiSW: 10 pkt)

Mój udział w pracy polegał na przygotowaniu niezbędnych dokumentów, opracowaniu bazy danych, analizie wyników, analizie statystycznej, przeglądaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

5. **Barylski M**, Toth PP, Nikolic D, Banach M, Rizzo M, Montalto G. Emerging therapies for raising high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and augmenting HDL particle functionality. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28(3): 453-461. doi: 10.1016/j.beem.2013.11.001.

(IF: 4,602; punktacja MNiSW: 35 pkt)

Mój udział w pracy polegał na pomyśle jej opracowania, przeglądaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

Wszystkie wymienione publikacje składające się na powyższy cykl stanowią moje indywidualne osiągnięcie naukowe. Ich łączna punktacja Impact Factor (ISI) wynosi **11,506**, zaś łączna punktacja MNiSW wynosi **111 pkt**.

c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Problem znaczenia wskaźników biochemicznych dla określania ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) jest złożony, trudny i wielowątkowy. Nawet proste badania biochemiczne krwi powodują, że ilość ewentualnych zmiennych istotnych dla wskazania tendencji negatywnych dla układu krążenia jest duża. Analiza określonych czynników biochemicznych ma istotne znaczenie w kształtowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Wydaje się ponadto, że taki punkt ujęcia kwestii prognostycznego

i informacyjnego znaczenia czynników biochemicznych jest właściwy i pozwala na - przynajmniej częściowe - wskazanie najważniejszych elementów związanych z poruszonymi zagadnieniami. Zaprezentowany dobór wskaźników, poprzez ukazanie ich w populacyjnych badaniach kardiologicznych, pozwolił na wyciągnięcie wniosków o dużym znaczeniu mogących mieć istotny wpływ na dalsze postępowanie w praktyce klinicznej.

Jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy jest dysfunkcja śródbłonna, której sprzyja stres oksydacyjny związany z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i dyslipidemią. Niezwykle ważną rolę w patogenezie miażdżycy odgrywa peroksydacja lipidów. Zmodyfikowane lipoproteiny o małej gęstości (oksy-LDL, *oxidized low-density lipoprotein*) uszkodzają śródbłonek naczyniowy, a ponadto utlenianie uszkadza również lipoproteiny o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*), które tracą zdolność do transportowania cholesterolu z powrotem do wątroby. Co więcej, reaktywne formy tlenu powodują inaktywację tlenku azotu (NO, *nitric oxide*). W moim badaniu (***Barylski M, Kowalczyk E, Banach M, Cieciewicz J, Pawlicki L, Kowalski J. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome. Angiology 2009; 60(1): 87-92. doi: 10.1177/0003319708327165.***) przeprowadzonym na grupie 50 pacjentów (24 kobiet i 26 mężczyzn, ze średnią wieku $55,9 \pm 11,8$ lat), ze zdiagnozowanym zespołem metabolicznym (ZM) na podstawie kryteriów NCEP/ATP III, wykazałem, że pacjenci z ZM mieli znacznie niższą całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza w porównaniu z osobami zdrowymi. Zmniejszone zdolności antyoksydacyjne osocza mogą prowadzić do zaburzenia homeostazy oksydacyjno-redukcyjnej, powodując uszkodzenie komórek śródbłonna i przyspieszając proces miażdżycowy. Neowaskularyzacja jest naczyniową odpowiedzią na niedotlenienie i proces

zapalny. Proces ten zaczyna się od stymulacji komórek śródbłonka oraz degradacji błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do proliferacji komórek endotelialnych i tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Główną cytokiną, która inicjuje angiogenezę, jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), który rozszerza naczynia krwionośne i zwiększa ich przepuszczalność, co prowadzi do stymulacji produkcji NO przez aktywowany śródbłonek naczyniowy. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu aktywuje również enzymy proteolityczne, będące istotnym elementem infiltracji komórkowej i rekonstrukcji naczyń krwionośnych. Istnieje zatem ścisła zależność między aktywnością VEGF a syntezą NO. W mojej pracy wykazałem znacznie niższe stężenie NO u pacjentów z ZM w porównaniu z grupą kontrolną. Podobne różnice zaobserwowałem również w odniesieniu do stężenia VEGF. Upośledzona aktywność NO i zwiększona synteza VEGF jest prawdopodobnie wynikiem ciężkiej dysfunkcji śródbłonka, która występuje w zespole metabolicznym. Upośledzona funkcja endotelium naczyń wieńcowych prowadzi do zaburzeń ich funkcji zależnej od NO. Ponadto inhibicja wytwarzania śródbłonkowego NO powoduje szybszy rozwój miażdżycy, zwiększa adhezję leukocytów do śródbłonka, nasila agregację płytek krwi, upośledza fibrylizę i zwiększa proliferację komórek mięśni gładkich ściany naczynia. Zmniejszone stężenie VEGF wskazuje na obniżoną indukcję angiogenezę, co prowadzi do nasilenia tkankowej hipoksji. Zmniejszone stężenia NO i VEGF w osoczu u pacjentów z ZM mogą powodować znaczną dysfunkcję śródbłonka. Wydaje się, że zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, które zaobserwowano u tych pacjentów, mogą odgrywać ważną rolę w tym procesie.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności nie tylko wśród populacji ogólnej, ale także w grupie pacjentów z przewlekłą

chorobą nerek (PChN). W wielu badaniach klinicznych wykazano, że inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) - statyny, powinny stanowić podstawową terapię przeciwmiażdżycową, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Jednak rola statyn w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN nadal wymaga wyjaśnienia, bowiem żadne z dużych randomizowanych badań klinicznych nie dostarczyło dowodów, że statyny zmniejszają ryzyko CV w tej grupie chorych. Sugeruje się jednocześnie, że statyny są skuteczne i wydają się bezpieczne w prewencji wtórnej zdarzeń CV u osób z PChN, szczególnie w stadiach 1-3. Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów poprzez które statyny mogą wywierać korzystne efekty immunomodulacyjne: ograniczenie dysfunkcji śródbłonna, poprawa perfuzji nerkowej i zmniejszenie przepuszczalności dla białek osocza. Większość dostępnych danych dotyczących wpływu statyn na PChN pochodzi z analiz *post-hoc* dużych badań interwencyjnych i wskazuje na potencjalne korzyści płynące z zastosowania statyn w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i CV u pacjentów z PChN, szczególnie w grupie chorych nie wymagających jeszcze leczenia nerkozastępczego. Dlatego postanowiłem zaprojektować i przeprowadzić metaanalizę (***Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacol Res 2013; 72C: 35-44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.007.***) mającą na celu ocenę wpływu terapii statynami na zdarzenia sercowo-naczyniowe i śmiertelność ze wszystkich przyczyn u pacjentów z PChN. Analizą objęto 21 295 chorych z PChN wymagających bądź nie leczenia nerkozastępczego, pochodzących z 11

randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ statyn na twarde punkty końcowe. W mojej metaanalizie potwierdziłem efekt ochronny stosowania statyn na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z PChN nie wymagających dializ. Zastosowanie statyn skutkowało znaczącym 34-procentowym zmniejszeniem śmiertelności ze wszystkich przyczyn, 31-procentowym zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, 45-procentową redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz 34-procentową redukcją udarów mózgu. Wśród pacjentów dializowanych leczenie statynami nie miało wpływu na śmiertelność całkowitą i częstość występowania udarów mózgu, ale zmniejszyło umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 21%, a częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 19%. Przewlekła choroba nerek w stadium 5. (lub wymagająca dializoterapii) jest w istocie stanem bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, w którym na rokowanie wpływają różne czynniki. Wyniki mojej metaanalizy, a także innych wcześniejszych prób klinicznych (4D, *Die Deutsche Diabetes Dialyse*; AURORA, *Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events*) sugerują inny mechanizm patogenetyczny zdarzeń CV u chorych w końcowym stadium niewydolności nerek (ESRD, *end stage renal disease*) w porównaniu z osobami z łagodną lub umiarkowaną PChN. Potwierdzono bowiem, że połowa zgonów u pacjentów hemodializowanych spowodowana jest zdarzeniami niezwiązanymi bezpośrednio z chorobą miażdżycową, takimi jak: nagły zgon sercowy, arytmia, choroba zastawkowa, kalcyfikacja naczyń krwionośnych, na które terapia statyną nie ma wpływu. Podsumowując, moja metaanaliza dostarczyła dowodów, że stosowanie statyn w zapobieganiu incydentom CV u pacjentów z PChN, którzy nie wymagają dializoterapii, jest wskazane i w pełni uzasadnione. Należy również podchodzić ostrożnie do oczekiwania

w zakresie zmniejszenia liczby zdarzeń CV przy rozpoczynaniu leczenia statyną u pacjentów poddawanych hemodializie, jednak u chorych, którzy w momencie rozpoczynania dializoterapii otrzymują już statyny, należy kontynuować podawanie tych leków, zwłaszcza u osób ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto wskazałem, że wciąż potrzebujemy dużych, randomizowanych prób klinicznych na dobrze wyselekcjonowanej populacji pacjentów z PChN poddawanych dializie, aby ostatecznie potwierdzić lub odrzucić koncepcję potencjalnych korzyści z terapii statynami w tej grupie chorych. Pragnę również zauważyć, że potwierdzeniem wartości i ważności mojej metaanalizy było umieszczenie jej wśród badań mających wpływ na wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku (*pozycja piśmiennictwa: 394: Catapano AL, Graham I, De Backer G i wsp. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37(39): 2999-3058.*).

Związek podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy (hiperurykemia, dna moczanowa) z obecnością klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego był analizowany w wielu badaniach epidemiologicznych. Liczne obserwacje ujawniły, że nadciśnienie tętnicze, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), zaburzenia lipidowe (szczególnie podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone stężenie HDL-C), a także podwyższone stężenie kreatyniny lub insuliny, mogą prowadzić do hiperurykemii. Ponadto dna moczanowa często występuje z typowymi zaburzeniami charakterystycznymi

dla zespołu metabolicznego. Zaobserwowano również, że stężenie kwasu moczowego w surowicy ściśle koreluje z obecnością choroby niedokrwiennej serca i wielkością zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Dlatego postanowiłem przeprowadzić badanie **(Kowalski J, Krzezińska A, Banach M, Pawlicki L, Śliwczyńska-Rodziewicz D, Barylski M. *The concentration of uric acid in patients with metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Centr Eur J Med 2009; 4(3): 272-278. doi.org/10.2478/s11536-009-0026-5.*)** w celu oszacowania stężenia kwasu moczowego u pacjentów z zespołem metabolicznym i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Badaniem objęto 137 pacjentów (72 mężczyzn i 65 kobiet) ze średnią wieku $42 \pm 10,8$ lat. Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były: otyłość (89,78%), nadciśnienie tętnicze (89,78%), hipertriglicerydemia (61,31%), obniżone stężenie HDL-C (56,93%), hiperglikemia (54,01%), podwyższone stężenie fibrynogenu (31,39%) i hiperurykemia (30,40%). U pacjentów z ZM i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło $5,82 \pm 1,55$ mg/dl. Najwyższe średnie stężenie kwasu moczowego zaobserwowano w grupie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca ($5,91 \pm 1,57$ mg/dl). W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym średnie stężenie kwasu moczowego wynosiło $5,78 \pm 1,32$ mg/dl, a w grupie z cukrzycą typu 2 - $5,76 \pm 1,93$ mg/dl. Najwyższy odsetek pacjentów z ZM i hiperurykemią dotyczył grupy z chorobą niedokrwinną serca (34,04%), następnie z cukrzycą typu 2 (28,57%) i nadciśnieniem tętniczym (28%). Różnice między tymi grupami nie były statystycznie istotne. Dodatkowo stwierdziłem dodatnią korelację między wskaźnikiem talia-biodra (WHR, *waist-hip ratio*) a stężeniem kwasu moczowego w surowicy oraz ujemną korelację między stężeniem HDL-C a stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Podwyższone stężenie kwasu moczowego u pacjentów z ZM

i chorobami układu sercowo-naczyniowego może powodować zwiększoną syntezę wolnych rodników tlenowych, co może ostatecznie doprowadzić do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego poprzez zmniejszenie produkcji NO. W podsumowaniu mojego badania stwierdziłem, że hiperurykemia u osób z ZM i chorobami sercowo-naczyniowymi występuje częściej niż w pozostałej populacji, jest wynikiem procesów zapalnych prowadzących do szybszego rozwoju miażdżycy, a terapia chorób układu krążenia w tej grupie pacjentów powinna obejmować w szczególności leki metabolicznie obojętne.

Przerost lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) jest istotnym powikłaniem nadciśnienia tętniczego, a także silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka ostrych incydentów wieńcowych, niewydolności serca, zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wczesne wykrycie LVH ma ogromne znaczenie dla dalszego leczenia i skutecznego zapobiegania powikłaniom systemowym towarzyszącym nadciśnieniu. Podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych, w tym przedsionkowego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i mózgowego (BNP, *brain natriuretic peptide*), zaobserwowano w niewydolności oraz innych organicznych chorobach serca. Duże znaczenie ANP i BNP w patofizjologii nadciśnienia tętniczego związane jest z ich aktywnością natriuretyczną, diuretyczną i naczyniorozszerzającą. Mogą być one również wrażliwym detektorem powikłań narządowych towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu. Celem badania w którym brałem aktywny udział (***Irzmański R, Barylski M, Banach M, Piechota M, Kowalski J, Cierniewski Cz, Pawlicki L. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. Med Sci Monit 2007; 13(10): 449-456.***) była ocena stężeń ANP i BNP u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym oraz określenie ewentualnego związku między stężeniem tych peptydów a morfologią mięśnia sercowego u pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym i LVH. Badaniem objęto 76 chorych (21 z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym, 18 z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym i przerostem ekscentrycznym lewej komory, 14 z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym i przerostem koncentrycznym lewej komory, 23 bez nadciśnienia tętniczego, organicznej choroby serca lub przewlekłych chorób układu oddechowego). W badaniu wykazano, że u osób z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym stężenia ANP i BNP są podwyższone. Wykazano również, że uwolnienie do krwi testowanych peptydów natriuretycznych zależy od zmian morfologicznych w sercu obserwowanych w przebiegu przewlekłego nadciśnienia tętniczego. Dynamika wzrostu stężeń ANP i BNP wydaje się ponadto w istotny sposób zależeć od zmiany geometrii lewej komory. W grupie pacjentów z LVH obserwowano znacząco wyższe stężenia ANP w porównaniu do grupy osób z nadciśnieniem tętniczym bez LVH. Dodatkowo, zaobserwowano również dodatnią korelację między stężeniem ANP a wymiarem lewego przedsionka (LAd, *left atrium diameter*). We wszystkich grupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano również istotną korelację między stężeniem ANP a parametrami morfologicznymi lewej komory: grubością ściany tylnej (PWT, *posterior wall thickness*), grubością przegrody międzykomorowej (IVST, *interventricular septum thickness*), wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) i względną grubością ściany lewej komory (RWT, *relative wall thickness*). Powyższe wyniki sugerują znaczący udział lewej komory w sekrecji ANP. Potwierdzeniem tej tezy jest również fakt, że w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, ale bez LVH stwierdzono istotnie podwyższone stężenie ANP w porównaniu z osobami zdrowymi, ale jednocześnie było ono o 60-100% niższe w porównaniu z grupą z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym LVH. Warto również zauważyć, że w grupie pacjentów z koncentrycznym przerostem lewej komory, wykazano

ujemną korelację między stężeniem ANP i frakcją skracania (MWS, *midwall shortening*), co zdaje się podkreślać hipotezę ekspresji komorowej ANP w przerośniętym miokardium. W omawianym badaniu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazałem również znacząco podwyższone stężenie BNP, które w głównej mierze dotyczyło chorych z koncentrycznym przerostem lewej komory. Stężenie BNP (podobnie jak ANP) istotnie korelowało z parametrami morfologicznymi lewej komory: PWT, IVST, LVMI oraz RWT. To oczywiście pokazuje istotną rolę lewej komory w sekrecji BNP, ale biorąc pod uwagę, że wysokie stężenie BNP dotyczyło przeważnie chorych z koncentrycznym LVH, przydatność BNP jako swoistego i czułego wskaźnika diagnostycznego w wykrywaniu LVH u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może być ograniczona. Podobnie jak w przypadku ANP, w grupie chorych z koncentrycznym LVH wykazałem ujemną korelację między stężeniem BNP i MWS oraz dodatnią korelację między stężeniem BNP i LAd, co sugeruje znaczącą rolę lewego przedsionka w sekrecji BNP w przerośniętym mięśniu sercowym. Analiza regresji wielokrotnej wykazała, że RWT niezależnie koreluje ze stężeniem ANP i BNP, ale stężenie BNP było ściślej związane z RWT, co sugeruje, że wzrost masy lewej komory odgrywa istotną rolę w wydzielaniu obu peptydów w nadciśnieniu idiopatycznym z LVH. W świetle powyższych wyników wydaje się, że ocena stężeń peptydów natriuretycznych może być przydatnym narzędziem diagnostycznym u chorych z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie, że badanie elektrokardiograficzne lub echokardiograficzne nie zawsze jest precyzyjne.

Lipoproteiny o dużej gęstości charakteryzują się dużą różnorodnością wielkości, gęstości struktury, ładunku i stopnia dojrzałości. Jest to populacja cząstek niezwykle heterogennych, a dokładna charakterystyka funkcjonalna poszczególnych podgrup w dużej mierze pozostaje niezbadana. Obserwacje pochodzące z dużych badań populacyjnych

wskazujące na ateroprotekcyjną rolę HDL-C zapoczątkowały dociekania dotyczące molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za korzystny wpływ „dobrego cholesterolu” na układ sercowo-naczyniowy. Wydaje się, że najważniejszą przeciwmiażdżycową funkcją cząstki HDL jest zdolność do odwrotnego transportu cholesterolu ze ściany naczynia do wątroby. Różnorodne wyniki analiz *post-hoc* z badań klinicznych i szereg metaanaliz sugerowały, że wzrost stężenia HDL-C koreluje ze zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak również progresji zmian miażdżycowych. Niestety, duże prospektywne, randomizowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści ze stosowania leków podwyższających stężenie HDL-C w zakresie wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Pomimo tych niepowodzeń, opracowywane i testowane są nowe formy farmakologicznej interwencji ukierunkowane na zmianę metabolizmu i funkcjonalności HDL, w nadziei na redukcję ryzyka rezydualnego, pozostającego po osiągnięciu docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL. Te innowacyjne podejścia przedstawione są w artykule mojego autorstwa (***Barylski M, Toth PP, Nikolic D, Banach M, Rizzo M, Montalto G. Emerging therapies for raising high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and augmenting HDL particle functionality. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28(3): 453-461. doi: 10.1016/j.beem.2013.11.001.***), które omawia: kompleksy rekombinowanej apoA-I Milano i fosfolipidów (ETC-216), wlewy z autologicznych komórek HDL, mimetyki HDL, molekuly zwiększające endogenną syntezę apoA-I, syntetycznych agonistów wątrobowego receptora X (LXR), syntetycznych agonistów receptora X farnesoidów (FXR), terapię genową. Być może część z nich okaże się w przyszłości cenną opcją terapeutyczną wpływającą na zmiany miażdżycowe i ryzyko sercowo-naczyniowe.

Podsumowując, w moich badaniach udowodniłem, że:

- u pacjentów z zespołem metabolicznym występuje niskie stężenie NO i zmniejszona synteza VEGF, co wskazuje na obniżoną indukcję angiogenezy, nasilenie tkankowej hipoksji, sprzyjając jednocześnie znacznej dysfunkcji śródbłonna i zwiększając ryzyko rozwoju miażdżycy;
- zastosowanie statyn u pacjentów z PChN nie wymagających dializ skutkowało znaczącym 34-procentowym zmniejszeniem śmiertelności ze wszystkich przyczyn, 31-procentowym zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, 45-procentową redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz 34-procentową redukcją udarów mózgu. Wśród pacjentów dializowanych leczenie statynami nie miało wpływu na śmiertelność całkowitą i częstość występowania udarów mózgu, ale zmniejszyło umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 21%, a częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 19%;
- hiperurykemia u osób z zespołem metabolicznym i chorobami sercowo-naczyniowymi występuje częściej niż w pozostałej populacji, jest wynikiem procesów zapalnych prowadzących do szybszego rozwoju miażdżycy, a terapia chorób układu krążenia w tej grupie pacjentów powinna obejmować w szczególności leki metabolicznie obojętne;
- ocena stężeń peptydów natriuretycznych (ANP i BNP) może być w pewnych sytuacjach przydatnym narzędziem diagnostycznym u chorych z nadciśnieniem tętniczym w kontekście powikłania w postaci przerostu mięśnia lewej komory.

Analiza wybranych czynników biochemicznych pozwoliła uzyskać wyniki, które wskazują na patogenezę niektórych powikłań jakie wiążą się z zespołem metabolicznym, dyslipidemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek oraz nadciśnieniem tętniczym.

Konieczne jest zatem podjęcie intensywnych działań prewencyjnych w celu jak największego zminimalizowania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w tych grupach chorych.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Podsumowanie dorobku naukowego:

Dane bibliometryczne (stan na dzień 25.04.2019 r.):

Mój dorobek naukowy (jako pierwszy autor i współautor) na dzień wykonania dołączonej do autoreferatu analizy bibliometrycznej obejmuje:

- 54 pełnotekstowych prac oryginalnych, w tym 17 z IF (w tym 12 prac z IF po doktoracie) i 19 jako pierwszy autor lub korespondencyjny;
- 154 prace poglądowe (22 przed doktoratem, 132 po doktoracie), w tym 98 jako pierwszy autor lub korespondencyjny;
- 24 opisów przypadków;
- 6 monografii;
- 42 rozdziały w podręcznikach, w tym 24 jako pierwszy autor.

Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji (oryginalne pełnotekstowe prace naukowe, prace poglądowe i opisy przypadków): **62,585**.

Sumaryczna punktacja MNiSW wszystkich publikacji (oryginalne pełnotekstowe prace naukowe, prace poglądowe i opisy przypadków): **1500**.

Sumaryczny Impact Factor publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism: **5,002**.

Liczba cytowań (bez autocytowań) według bazy Web of Science z dn. 25.04.2019: **702**

Indeks Hirscha (według bazy Web of Science z dn. 25.04.2019): **15**

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	4,574	97	20,857	414
Opisy przypadków	-	-	-	125
Prace poglądowe	-	60	37,154	804
RAZEM	4,574	157	58,011	1343

Szczegółowa lista publikacji i analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przedstawiona jest w odrębnym dokumencie.

5.2. Przebieg działalności naukowej

Działalność naukową rozpocząłem już w trakcie VI roku studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi, pracując w ramach Koła Naukowego przy Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 3 im. dr. Seweryna Sterlinga. Po studiach kontynuowałem swoje zainteresowania aktywnie uczestnicząc w badaniach dotyczących między innymi okołoperacyjnego ryzyka migotania przedsionków i będąc współautorem kilku prac oryginalnych, publikowanych również w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jednocześnie, od 2004 roku byłem autorem lub współautorem wielu prac poglądowych dotyczących zaburzeń rytmu serca, choroby wieńcowej czy leczenia hipolipemizującego. W 2004 roku rozpocząłem studia doktoranckie w Klinice Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Lucjana Pawlickiego. W 2007 roku obroniłem z wyróżnieniem pracę doktorską pt. „Zespół metaboliczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”. Istotą rozprawy była ocena częstości występowania składowych ZM u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, oszacowanie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, ocena funkcji śródbłonna naczyniowego za pomocą wybranych wskaźników biochemicznych krwi, ocena wybranych zaburzeń równowagi oksydacyjno-redukcyjnej krwi oraz ocena echokardiograficzna funkcji skurczowej oraz rozkurczowej lewej komory. W moim badaniu udowodniłem, że wśród chorych z ZM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym największy odsetek stanowiły osoby z czterema i pięcioma czynnikami ryzyka miażdżycy. Wykazałem, że podwyższone wartości czynności spoczynkowej serca (HR, *heart rate*), ciśnienia tętna (pp, *pulse pressure*) i obniżone wartości filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) u chorych z ZM wskazują na bardzo złożone mechanizmy odpowiedzialne za zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Dodatkowo udowodniłem, że obniżone stężenie tkankowego inhibitora metaloproteinaz-1 (TIMP-1, *tissue inhibitor of metalloproteinases 1*) wskazuje na zaburzenia kontroli aktywności metaloproteinaz macierzy, które biorą udział w destabilizacji blaszki miażdżycowej. Ponadto, zmniejszone stężenia NO i VEGF w osoczu u chorych z ZM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przemawiały za nasiloną dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Istotną rolę w tym procesie odgrywają zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej krwi. U znacznego odsetka chorych zaobserwowałem zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory, co najprawdopodobniej związane było z obniżonym stężeniem NO w osoczu. Wyniki moich badań wskazują, że farmakologiczna korekcja

dysfunkcji śródbłonna naczyniowego powinna być istotnym elementem leczenia chorych z ZM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W 2007 roku rozpocząłem pracę w Klinice Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie kontynuowałem pracę naukową. Wielokierunkowe badania w których uczestniczyłem potwierdziły, że:

- zwiększone stężenie ANP u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym może wskazywać na współistnienie LVH, a zwiększone stężenie BNP wskazywać na koncentryczny LVH [1];
- dysfunkcja śródbłonna naczyniowego u septycznych pacjentów powoduje wzrost osocznego stężenia endoteliny-1 [2];
- stężenie N-końcowego prohormonu pro-BNP (NT-proBNP, *N-terminal fragment of prohormone BNP*) dodatnio koreluje ze stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i prokalcytoniny u chorych septycznych [3];
- ciśnienie tętna jest prostą i pomocną metodą w ocenie zmian naczyniowych oraz ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z ZM [4];
- obwód talii i BMI są najsilniejszymi determinantami zależności między otyłością a innymi składowymi zespołu metabolicznego [5];
- karwedilol wzmacnia mechanizmy obrony antyoksydacyjnej u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową [6];
- pogorszenie czynności nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z ZM [7];
- simwastatyna, kwas acetylosalicylowy, metoprolol i monoazotan izosorbidu znacząco zmniejszają całkowitą aktywność adenozyliny w osoczu [8];

- u osób z ZM częstość i nasilenie chorób przyzębia są większe niż w populacji bez ZM, w związku z czym w tej grupie chorych profilaktyka i leczenie chorób przyzębia powinny stanowić istotny element terapii [9];
- choroby przyzębia nasilają zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej krwi u chorych na ZM, w związku z czym w tej grupie chorych korzystne może być stosowanie leków o dodatkowym działaniu antyoksydacyjnym [10];
- ZM u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego stwierdza się istotnie częściej niż w populacji ogólnej [11];
- u chorych z ZM najczęściej występującym powikłaniem o charakterze makroangiopatii była choroba niedokrwienna serca, której częstość wzrastała wraz ze stopniem nasilenia retinopatii [12];
- obniżone stężenie TIMP-1 w osoczu chorych z ZM kwalifikowanych do rehabilitacji kardiologicznej wskazuje na zaburzenia kontroli aktywności metaloproteinaz, które biorą udział w destabilizacji blaszki miażdżycowej, wobec czego w programie rehabilitacji kardiologicznej u chorych z ZM należy zwrócić uwagę na rodzaj, czas i intensywność ćwiczeń ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [13];
- u chorych z ZM istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za powikłania naczyniowe wydaje się być dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, która przejawia się zwiększeniem stężenia VEGF oraz zmniejszeniem stężenia NO w osoczu [14];
- dodatnia korelacja między zwiększoną częstością rytmu serca a skurczowym ciśnieniem krwi lub ciśnieniem tętna u pacjentów z ZM może nasilać zaburzenia metaboliczne, co zwiększa ryzyko ostrych epizodów sercowo-naczyniowych [15];

- u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zmniejszona wartość powysiłkowego powrotu częstości rytmu serca do normy (HRR, *Heart Rate Recovery*) przemawia za upośledzoną sprawnością układu przywspółczulnego oraz wskazuje na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe [16];
- spoczynkowa częstość rytmu $\geq 72,5/\text{min}$ jest niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a zarazem zwiększa ponad 9-krotnie ryzyko ich wystąpienia [17];
- u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zwiększone wartości pp stwierdzone są istotnie częściej niż u osób bez tych zaburzeń, a ryzyko ich wystąpienia zwiększa się ponad trzykrotnie u osób z pp $\geq 52,5 \text{ mmHg}$ [18];
- ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych z ZM w porównaniu do grupy osób zdrowych jest prawie czterokrotnie większe, a obniżone GFR może świadczyć o uszkodzeniu śródbłonna naczyniowego, co wiąże się z faktem występowania w tej grupie chorych licznych czynników ryzyka będących składowymi zespołu metabolicznego [19];
- podwyższone stężenie D-dimerów i obniżone stężenie HDL-C są niezależnymi czynnikami ryzyka ostrej zatorowości płucnej [20].

W 2010 roku nawiązałem współpracę z Kliniką Pulmonologii i Alergologii oraz Kliniką Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, która skutkowałą wspólnym opublikowaniem 8 prac oryginalnych, w których wykazaliśmy, że:

- montelukast w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi powoduje stopniowy wzrost poprawy objawów nosowych w ciągu 6 tygodni leczenia u pacjentów z przetrwałym alergicznym nieżytem nosa [21];

- status atopowy nie ma wpływu na późniejszy przebieg zapalenia alergicznego, a profil zapalenia u osób starszych istotnie różni się od tego obserwowanego u osób młodych [22];
- niska ekspresja antygenu CD127, będącego receptorem dla IL-7 na powierzchni limfocytów regulacyjnych TCD4CD25, koreluje z ekspresją czynnika transkrypcyjnego FoxP3, a jej ocena może być pomocna w izolacji limfocytów regulacyjnych z krwi obwodowej [23];
- jednoczesna terapia montelukastem i lekiem przeciwhistaminowym może przynosić więcej korzyści w zakresie hamowania zapalenia alergicznego i redukcji objawów nieżytowych niż leczenie każdym z tych leków oddzielnie [24];
- montelukast nie wpływał na wielkość odczynów w testach skórnych i dlatego nie ma potrzeby zaprzestania przyjmowania leku przed badaniem [25];
- zastosowanie prawidłowej diety u chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku wiąże się z wieloma problemami takimi jak trudności w zmianie nawyków żywieniowych, ograniczenia związane z występowaniem licznych chorób towarzyszących, mniejszą sprawnością psychiczną a także niskimi dochodami [26];
- ocena przesiewowa występowania objawów depresyjnych, zwłaszcza w podeszłym wieku powinna być elementem całościowej oceny geriatrycznej u ludzi starszych, a także częścią kompleksowej opieki nad chorym na cukrzycę [27];
- stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku nie jest zadawalający, a szczególnie niski stopień współpracy występuje u pacjentów z towarzyszącymi objawami depresyjnymi [28].

Oprócz prac oryginalnych, jestem również autorem lub współautorem licznych artykułów poglądowych z dziedziny kardiologii, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii kardiologicznej, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca, publikowanych również w czasopismach zagranicznych o wysokim impact factor, a dotyczących:

- białka szoku cieplnego (HSP 70) i jego roli w patogenezie miażdżycy [29];
- roli peptydów natriuretycznych u pacjentów septycznych [30];
- różnic w terapii choroby niedokrwiennej serca u kobiet i u mężczyzn [31];
- roli terapii statynami u pacjentów septycznych [32];
- leczenia dyslipidemii [33];
- terapii statynami i ryzyka rozwoju cukrzycy [34];
- niskiego stężenia HDL-C [35].

Szczegółową listę publikacji przedstawiłem w odrębnym dokumencie.

Literatura:

1. Irzmański R, Banach M, Piechota M, Kowalski J, Barylski M, Cierniewski Cz, Pawlicki L. Atrial and Brain Natriuretic Peptide and Endothelin-1 concentration in patients with idiopathic arterial hypertension. The dependence on the selected morphological parameters. Clin Exp Hypertens 2007; 29(3): 149-164.
2. Piechota M, Banach M, Irzmański R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J, Pawlicki L. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. J Intensive Care Med 2007; 22(4): 232-239.
3. Piechota M, Banach M, Irzmański R, Misztal M, Rysz J, Barylski M, Piechota-Urbańska M, Kowalski J, Pawlicki L. N-terminal brain natriuretic propeptide levels correlate with procalcitonin and C-reactive protein levels in septic patients. Cell Mol Biol Lett 2007; 12(2):162-175.
4. Kowalski J, Barylski M, Krzemińska A, Irzmański R, Pawlicki L. Ocena ciśnienia tętna u pacjentów z zespołem metabolicznym. Pol Merk Lek 2007; 23(133): 36-40.

5. Kowalski J, Barylski M, Banach M, Irzmański R, Piechota M, Pawlicki L. Evaluation of obesity in patients with metabolic syndrome. Clin Exp Med Lett 2007; 48(4): 235-241.
6. Kowalski J, Banach M, Barylski M, Irzmański R, Pawlicki L. Carvedilol modifies antioxidant status of patients with stable angina. Cell Mol Biol Lett 2008; 13(2): 230-239.
7. Barylski M, Banach M, Mikhailidis DP, Pawlicki L, Kowalski J. Decreased kidney function as a risk factor for cardiovascular events in subjects with metabolic syndrome – a pilot study. Arch Med Sci 2008; 4: 417-423.
8. Kowalczyk E, Kopff M, Kowalski J, Kopff A, Mikhailidis DP, Barylski M, Banach M. Effect of cardiovascular drugs on adenosine deaminase activity. Angiology 2008; 59(6): 740-744.
9. Kowalski M, Brocka E, Barylski M, Kowalczyk E, Pawlicki L, Kowalski J. Ocena stanu przyzębia u chorych na zespół metaboliczny. Pol Merk Lek 2009; 26(156): 620-625.
10. Kowalski M, Brocka E, Barylski M, Kowalczyk E, Pawlicki L, Kowalski J. Ocena równowagi oksydacyjno-redukcyjnej krwi u chorych na zespół metaboliczny z towarzyszącymi chorobami przyzębia i bez tych chorób. Pol Merk Lek 2009; 26(156): 626-630.
11. Kowalski J, Barylski M, Ciećwierz J, Pawlicki L. Charakterystyka zespołu metabolicznego u osób bez i z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Pol Merk Lek 2009; 27(160): 279-283.
12. Kowalski J, Sliwczyńska-Rodziewicz D, Ciećwierz J, Kowalczyk E, Pawlicki L, Irzmański R, Mejer A, Szadkowska I, Barylski M. Powikłania naczyniowe u chorych na zespół metaboliczny. Pol Merk Lek 2011; 30(178): 241-245.
13. Barylski M, Kowalczyk E, Pawlicki L, Irzmański R, Mejer A, Szadkowska I, Kowalski J. Ocena stężenia tkankowego inhibitora metaloproteinaz u chorych na zespół metaboliczny zakwalifikowanych do rehabilitacji kardiologicznej. Pol Merk Lek 2011; 30(178): 246-248.
14. Kowalski J, Sliwczyńska-Rodziewicz D, Kowalczyk E, Ciećwierz J, Irzmański R, Pawlicki L, Mejer A, Barylski M. Stężenie tlenu azotu i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu w osoczu chorych na zespół metaboliczny ze współistniejącymi powikłaniami naczyniowymi. Pol Merk Lek 2011; 30(178): 249-252.
15. Barylski M, Chartusz M, Pawlicki L, Kowalski J, Irzmański R. Heart rate (HR) evaluation in patients with metabolic syndrome (MS). Clin Exp Med Lett 2011; 52(3-4): 119-123.

16. Kowalski J, Brylik A, Barylski M, Kowalczyk E, Pawlicki L, Mejer A, Irzmański R. Exercise testing to estimate dysfunction of the autonomic nervous system in subjects with carbohydrate disorders. *Pol Merk Lek* 2012; 32(187): 18-21.
17. Kowalski J, Brylik A, Irzmański R, Pawlicki L, Ciećwierz J, Jarzabek K, Barylski M. Resting heart rate in subjects with carbohydrate disorders. *Pol Merk Lek* 2012; 32(188): 93-97.
18. Kowalski J, Brylik A, Irzmański R, Ciećwierz J, Jarzabek K, Pawlicki L, Barylski M. Estimation of pulse pressure in subjects with carbohydrate disorders. *Pol Merk Lek* 2012; 32(189): 154-158.
19. Barylski M, Ciebiada M, Górską-Ciebiada M, Kowalski J. Ocena poziomu filtracji kłębuszkowej u pacjentów w podeszłym wieku z zespołem metabolicznym. *Geriatrics* 2013; 7: 78-85.
20. Kowalski J, Jędrzejczyk JT, Barylski M, Ciećwierz J, Sienkiewicz M, Kowalczyk E. Value of D-dimer and HDL cholesterol concentrations in predicting the occurrence of acute pulmonary embolism. *Pol Merk Lek* 2016; 40(239): 283-287.
21. Ciebiada M, Górską-Ciebiada M, Barylski M, Kmiecik T, Górski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 1: e1-e6.
22. Górską-Ciebiada M, Barylski M, Ciebiada M. Ocena występowania atopii oraz stężenia sICAM-1 i TNF- α w surowicy chorych na astmę w podeszłym wieku. *Geriatrics* 2012; 6: 224-231.
23. Ciebiada M, Kasztalska K, Górską-Ciebiada M, Barylski M, Górski P. Expression of IL-7 receptor in human peripheral regulatory T cells. *Arch Med Sci* 2013; 9(3): 555-560.
24. Ciebiada M, Barylski M, Ciebiada-Górską M. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(2): e58-e62.
25. Górską-Ciebiada M, Barylski M, Ciebiada M. Wheal and flare reactions in skin prick tests of patients treated with montelukast alone or in combination with antihistamines. *Inflamm Res* 2014; 63(3): 191-195.
26. Górską-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J. Zwyczaje żywieniowe u osób starszych chorych na cukrzycę. *Geriatrics* 2015; 9: 7-14.

27. Górńska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J. Objawy depresyjne u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku podeszłym. *Geriatrics* 2015; 9: 15-21.
28. Ciebiada M, Barylski M, Górńska-Ciebiada M. Ocena stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich u starszych chorych na cukrzycę z towarzyszącymi objawami depresyjnymi. *Geriatrics* 2017; 11(3): 163-170.
29. Bielecka-Dąbrowa A, Barylski M, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. HSP 70 and atherosclerosis - protector or activator ? *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13(3): 307-317. (IF 3.713, MNiSW 32)
30. Piechota M, Barylski M, Hannam S, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. Natriuretic peptides in septic patients. *Curr Med Chem* 2009; 16(30): 4020-4031. (IF 4.708, MNiSW 40)
31. Barylski M, Mikhailidis D, Ciebiada M, Banach M. Gender Differences in the Treatment of Ischemic Heart Disease. *Curr Pharm Des* 2011; 17(11): 1059-1069. (IF 3.87, MNiSW 40)
32. Piechota M, Barylski M, Hannam S, Piechota-Urbańska M, Banach M. Rationale of statin therapy in septic patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11(5): 795-800. (IF 2.908, MNiSW 30)
33. Rizzo M, Barylski M, Rizvi AA, Montalto G, Mikhailidis DP, Banach M. Combined Dyslipidemia: Should the Focus be LDL Cholesterol or Atherogenic Dyslipidemia? *Curr Pharm Des* 2013; 19(21): 3858-3868. (IF 3.288, MNiSW 35)
34. Barylski M, Nikolic D, Banach M, Toth PP, Montalto G, Rizzo M. Statins and new-onset diabetes. *Curr Pharm Des* 2014; 20(22): 3657-3664. (IF 3.452, MNiSW 35)
35. Toth PP, Barylski M, Nikolic D, Rizzo M, Montalto G, Banach M. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28(3): 353-368. (IF 4.602, MNiSW 35)

5.3. Wyróżnienia i nagrody

2015 Nagroda zespołowa naukowa 1-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl publikacji pt. „Znaczenie HDL-C i subfrakcji LDL w prewencji chorób sercowo-naczyniowych”

- 2014 Nagroda zespołowa naukowa 1-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl prac oryginalnych pt. „Rola statyn u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek”
- 2014 Nagroda zespołowa naukowa 1-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl publikacji dotyczących markerów zapalenia u chorych na alergiczny nieżyt nosa
- 2013 Nagroda zespołowa naukowa 2-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl publikacji dotyczących udziału mediatorów zapalnych w patogenezie chorób autoimmunologicznych i alergicznych
- 2013 Nagroda zespołowa naukowa 1-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl publikacji pt. „Otyłość i zaburzenia lipidowe - czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych”
- 2013 Nagroda zespołowa naukowa 1-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za monografię „Nadciśnienie tętnicze a nerki. Kontrowersje wokół nefropatii nadciśnieniowej”
- 2012 Nagroda zespołowa naukowa 2-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl publikacji dotyczących patogenezy i farmakoterapii astmy i alergicznego nieżytu nosa
- 2012 Nagroda zespołowa naukowa 2-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za publikację „Gender differences in the treatment of ischemic heart disease” - IF 3.87, MNiSW 40

- 2012 Nagroda zespołowa naukowa 1-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl publikacji dotyczących diagnostyki i postępowania terapeutycznego u chorych z zaburzeniami lipidowymi
- 2010 Nagroda 1-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia naukowe
- 2009 Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia za cykl 5 publikacji dotyczących okołoperacyjnego migotania przedsionków u pacjentów poddanych operacjom kardiologicznym
- 2008 Zespołowa Nagroda Naukowa 2-go stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2008 Nagroda za najlepszy artykuł oryginalny - 2008 konkursu *Kardiologii po Dyplomie „Piszący z sercem”*

5.4. Wygłaszanie referatów na krajowych i zagranicznych konferencjach tematycznych

Od wielu lat aktywnie uczestniczę jako wykładowca w konferencjach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Towarzystwa Internistów Polskich.

- 2018 - XXII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - przewodniczenie Sesji Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej pt. „Naturopatia czy szarlataneria? Krytyczne spojrzenie kardiologa na proponowane terapie medycyny alternatywnej”
- 2017 - XXI Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - wykłady pt. „Nowe leki w chorobach układu sercowo-naczyniowego - czy spełnią pokładane w nich nadzieje? Inhibitory PCSK-9 - konkurent czy partner statyn?” oraz „Czy codzienna praktyka potwierdza wyniki badań?”
- 2016 - XX Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - wykład pt. „Nowe horyzonty kardioprotekcji - czy i co stosować poza kanonem podstawowych leków?”

Trimetazidina” oraz „Nowoczesna farmakoterapia kardiologiczna - kiedy, u kogo i dlaczego?
Torasemid”

2015 - XIX Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - wykład pt. „Leki przeciwplatekcyjne poza kwasem acetylosalicylowym - czym dysponujemy? Prasugrel”

2014 - XVIII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - wykład pt. „Ważne rejestry u chorych z migotaniem przedsionków w Europie i na świecie, co z nich wynika?”

2013 - XVII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - przewodniczenie Sesji Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej pt. „Konsensusy, deklaracje, stanowiska ekspertów w ostatnich latach - co warto wiedzieć?”

2019 - INTERNA 2019 - XVIII Krajowa Konferencja Szkoleniowa TIP „Postępy w chorobach wewnętrznych” - wykłady pt. „Dbaj o serce - pozwól przeżywać emocje. Podwyższona częstość akcji serca a ryzyko chorób sercowo-naczyniowych” oraz „Fakty i mity na temat nadciśnienia tętniczego”

2018 - INTERNA 2018 - XVII Krajowa Konferencja Szkoleniowa TIP „Postępy w chorobach wewnętrznych” - wykłady pt. „Jak zmniejszyć, by zwiększyć? - proste sposoby na poprawę skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego” oraz „Trudne pytania - istotne odpowiedzi...”

Od wielu lat uczestniczę również jako wykładowca w innych konferencjach krajowych m.in.: „Choroby Serca i Naczyń”, „Folia Cardiologica”, „Cardiolipid”, „Postępy Terapii Przeciwnadciśnieniowej i Przeciwpłytkowej”, „Top Medical Trends”, „Pułapki codziennej praktyki lekarskiej”, „Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej”, „Podhalańskie Dialogi Medyczne”, „Forum Lekarza Praktyka”, „Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej”. Prowadzę również warsztaty dla lekarzy dotyczące głównie leczenia hipolipemizującego i hipotensyjnego.

Jestem autorem lub współautorem 24 doniesień zjazdowych przedstawianych na kongresach krajowych (Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Zjazd Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego) i międzynarodowych (Heart Failure Congress, International Symposium on Atherosclerosis, ERS Annual Congress, International Congress on “PREDIABETES” and the METABOLIC SYNDROME, Congress of the European

Atherosclerosis Society, ESC Congress). Pełna lista doniesień zjazdowych przedstawiona jest w osobnym dokumencie.

5.5. Udział w komitetach naukowych i organizacyjnych zjazdów i konferencji naukowych

2019 - przewodniczący komitetu naukowego IV konferencji „CARDIOLIPID”

2019 - członek komitetu naukowego VIII konferencji „Postępy terapii przeciwkrzepliwej i przeciwplatekowej”

2019 - członek komitetu organizacyjnego konferencji „Forum Internistów 2019”

2018 - przewodniczący komitetu naukowego III konferencji „CARDIOLIPID”

2018 - członek komitetu naukowego VII konferencji „Postępy terapii przeciwkrzepliwej i przeciwplatekowej”

2018 - członek komitetu organizacyjnego konferencji „Forum Internistów 2018”

2017 - członek komitetu organizacyjnego konferencji „Forum Internistów 2017”

2016 - członek komitetu organizacyjnego konferencji „Forum Internistów 2016”

2015 - członek komitetu organizacyjnego konferencji „Forum Internistów 2015”

2015 - członek komitetu naukowego konferencji „LIPIDOLOGIA 2015 z elementami prawidłowego żywienia”

2014 - członek komitetu naukowego konferencji „LIPIDOLOGIA 2014 z elementami prawidłowego żywienia”

2013 - członek komitetu naukowego konferencji „LIPIDOLOGIA 2013”

2012 - członek komitetu naukowego konferencji „LIPIDOLOGIA 2012”

5.6. Członkostwo w radach redakcyjnych, recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

od 2014 - Redaktor działu medycznego „*Kardiologia*” czasopisma „*Medical Tribune*”

od 2012 - Redaktor Tematyczny (Theme Editor) czasopisma „*Geriatrics*”

2007-2012 - Redaktor Prowadzący (Managing Editor) czasopisma „*Archives of Medical Science (AMS)*”

W mojej dotychczasowej pracy zawodowej recenzowałem artykuły w następujących czasopismach:

- *Kardiologia Polska* (IF 1,213, MNiSW 15) - tytuł złotego recenzenta w 2016 roku - 6 recenzji
- *Archives of Medical Science* (IF 2,344, MNiSW 30)
- *Cardiology Journal* (IF 1,339, MNiSW 20)
- *Folia Cardiologica* (MNiSW 9)
- *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* (IF 2,658, MNiSW 30)
- *Geriatrics* (MNiSW 6)
- *The International Journal of Cardiovascular Imaging* (IF 2,036, MNiSW 25)

5.7. Działalność dydaktyczna

Od 2004 do 2007 roku w ramach Studiów Doktoranckich w Klinice Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, prowadziłem praktyczne zajęcia przy łóżku chorego oraz wykłady i seminaria dla studentów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zakres seminariów i wykładów obejmował patogenezę, rozpoznawanie i leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego. Od 2011 roku pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego

i odpowiedzialny jestem za program dydaktyczny realizowany w Klinice Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Działalność ta obejmuje praktyczne zajęcia przy łóżku chorego oraz wykłady i seminaria z zakresu diagnostyki funkcjonalnej i programowania rehabilitacji w kardiologii oraz fizjoterapii klinicznej w chorobach wewnętrznych i kardiologii, dla studentów 3. i 5. roku na Kierunku Fizjoterapii Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od 2017 roku prowadzę również zajęcia z praktycznego nauczania klinicznego w chorobach wewnętrznych dla studentów polskich i anglojęzycznych 6. roku Kierunku Lekarskiego Wydziału Wojskowo-Lekarskiego. Uczestniczę ponadto aktywnie w przygotowywaniu i przeprowadzaniu zaliczeń i egzaminów. Od czasu studiów do chwili obecnej uczestniczyłem w licznych szkoleniach i kursach w zakresie kardiologii oraz chorób wewnętrznych.

5.8. Recenzja prac magisterskich i licencjackich

Byłem recenzentem pracy dyplomowej Piotra Głuszka pt. „Codzienna aktywność fizyczna w odniesieniu do oceny klinicznej u osób w podeszłym wieku ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego” oraz Marty Sójki pt. „Ocena zachowań zdrowotnych u osób w podeszłym wieku z wybranymi chorobami układu sercowo-naczyniowego”. Ponadto byłem recenzentem dwóch prac licencjackich.

5.9. Członkostwo w towarzystwach i organizacjach naukowych

1. Członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) - od 2005 roku
2. Członek Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) - od 2005 roku

3. Członek ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy - od 2015 roku
4. Przewodniczący Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w latach 2017-2019
5. Przewodniczący-Elekt Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w latach 2015-2017
6. Sekretarz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w latach 2013-2015
7. Skarbnik Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w latach 2011-2013
8. Członek Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - od 2010 roku
9. Członek Towarzystwa Internistów Polskich (TIP) - od 2009 roku
10. Członek Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) - od 2009 roku
11. Członek założyciel Polish Lipid Association
12. Członek Zespołu Specjalistycznego Nauk Przyrodniczych i Medycznych do spraw projektów badawczych w Ministerstwie Nauki i Szkolnictwa Wyższego - od 04.2011 do 05.2012 roku

Łódź, 26.04.2019
Marek Pranyński