

## AUTOREFERAT

**1. Imię i nazwisko:** Agnieszka Janina Gala-Błądzińska

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

- 1997 rok - dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarskim, Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu)
- 2005 rok – dyplom specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, kierownik specjalizacji: lek. med. Renata Paławska
- 2010 rok – dyplom specjalisty w dziedzinie nefrologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, kierownik specjalizacji: prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz
- 2015 rok - stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie na podstawie rozprawy pt.: "Oznaczanie stężenia lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilów (NGAL) w moczu jako wczesny wskaźnik cukrzycowej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2". Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Marek Kuźniewski, natomiast recenzentami: prof. dr hab. n. med. Marian Klinger oraz prof. dr hab. n. med. Beata Kuśnierz-Cabala. Pracę doktorską oraz jej publiczną obronę uznano za wyróżniającą.
- 2016 rok – tytuł specjalisty w dziedzinie transplantologii klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, kierownik specjalizacji: prof. dr hab. med. Magdalena Durlik.

**3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

Po ukończeniu studiów na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich i uzyskaniu dyplomu lekarza w 1997 roku, rozpoczęłam staż podyplomowy a następnie podjęłam pracę w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 2 im Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie. W latach

1998–2005 byłam zatrudniona w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii na stanowisku młodszego asystenta. W tym czasie, pod nadzorem ówczesnego Kierownika Kliniki, prof. dr hab. n. med. Marka Grzywy odbyłam staż specjalizacyjny z chorób wewnętrznych. Po uzyskaniu specjalizacji z chorób wewnętrznych w latach 2005-2010 pracowałam w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii na stanowisku starszego asystenta. W latach 2008–2010 odbywałam pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Władysława Sułowicza staż specjalizacyjny z nefrologii w Klinice Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Po uzyskaniu specjalizacji z nefrologii, od 2010 roku pełniłam funkcję kierownika Ośrodka Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie. Od 2009 roku diagnozowałam i leczyłam chorych również w przyszpitalnej poradni nefrologicznej. W latach 2013-2015 odbywałam staż specjalizacyjny z zakresu transplantologii klinicznej w Klinice Nefrologii i Transplantologii Szpitala Dzieciątka Jezus w Warszawie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Magdaleny Durlik. Po zdaniu egzaminu specjalizacyjnego z transplantologii klinicznej, od 2016 roku utworzyłam przyszpitalną poradnię transplantacyjną, w której przyjmuję chorych po przeszczepach narządowych. Od 2017 roku do chwili obecnej jestem zatrudniona na etacie adiunkta w grupie pracowników badawczo-dydaktycznych w Zakładzie Patofizjologii Człowieka Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego kierowanego przez prof. dr hab. n. med. Macieja Machaczkę. Od 2018 roku pełnię funkcję kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej oraz Ośrodkiem Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie.

#### **4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.**

##### **a. tytuł osiągnięcia naukowego**

„Badania nad użytecznością kliniczną oznaczania wybranych biopskaźników w surowicy i moczu w ocenie ryzyka rozwoju, diagnostyce progresji oraz monitorowaniu leczenia przewlekłych chorób nerek”

Cykl prac stanowiący podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego składa się z czterech monotematycznych prac oryginalnych. Prace te poświęcone są badaniom nad przydatnością kliniczną wybranych biopskaźników celem oceny funkcji nerek oraz monitorowania efektów leczenia u chorych z cukrzycową

chorobą nerek lub przewlekłym zespołem sercowo – nerkowym. Publikacje te pozostają w obszarze wiodącym moich zainteresowań badawczych i stanowią mój indywidualny wkład w rozwój medycyny. W ramach osiągnięcia przedstawiam cztery prace oryginalne, w których jestem pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Wymienione prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Łączna punktacja przedłożonego osiągnięcia wynosi IF 9.147 oraz 255 punktów MNiSsW zgodnie z rokiem opublikowania (340 punktów MNiSzW po zastosowaniu równoważników punktów dla dorobku z okresu przed wprowadzeniem aktualnej punktacji).

**b. publikacje składające się na cykl stanowiący osiągnięcie naukowe**

- 1. Agnieszka Gala-Błądzińska, Paulina Dumnicka, Beata Kuśnierz-Cabala, Katarzyna Rybak, Ryszard Drożdż, Agnieszka Żyłka, Marek Kuźniewski.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is complementary to albuminuria in diagnosis of early-stage diabetic kidney disease in type 2 diabetes. *BioMed Res Int.* 2017;2017:4691389. doi:10.1155/2017/4691389 (**IF 2.583; MNiSzW 25** zgodnie z rokiem opublikowania; **MNiSzW 70** po zastosowaniu równoważników punktów dla dorobku z okresu przed wprowadzeniem aktualnej punktacji)

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy oraz przebiegu eksperymentu, rekrutacji i leczeniu pacjentów, pozyskaniu wyników badań, analizie wyników badań we współpracy ze statystykiem, przygotowaniu oraz wysłaniu manuskryptu do druku, prowadzeniu korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów, odpowiedzialności merytorycznej za całość pracy, pozyskaniu środków na publikację.

- 2. Agnieszka Gala-Błądzińska, Agnieszka Żyłka, Paulina Dumnicka, Beata Kuśnierz-Cabala, Magdalena Barbara Kaziuk, Marek Kuźniewski.** Sterile leukocyturia affects urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in type 2 diabetic patients. *Arch Med Sci.* 2017;13(2):321-327. doi:10.5114/aoms.2016.64043 (**IF 2.344; MNiSzW 30** zgodnie z rokiem opublikowania; **MNiSzW 70** po zastosowaniu równoważników punktów dla dorobku z okresu przed wprowadzeniem aktualnej punktacji)

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, rekrutacji i leczeniu pacjentów, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem, ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku, korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów, odpowiedzialności merytorycznej za całość pracy, pozyskaniu środków na publikację.

- 3. Agnieszka Gala-Błądzińska, Joanna Justyna Czech, Marcin Braun, Marzena Skrzypa, Krzysztof Gargas, Artur Mazur, Izabela Zawlik.** Association of 18bp insertion/deletion polymorphism, at-2549 position of VEGF gene, with diabetic vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Adv Med Sci.* 2019;64(1):137-143. doi:10.1016/j.advms.2018.08.011 (**IF 2.080; MNiSzW 100**)

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy oraz przebiegu eksperymentu, koordynacji prac zespołu badawczego, rekrutacji i leczeniu pacjentów, pozyskaniu wyników badań, analizie wyników badań we współpracy ze statystykiem, przygotowaniu oraz wysłaniu manuskryptu do druku, prowadzeniu korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów, odpowiedzialności merytorycznej za całość pracy, pozyskaniu środków na publikację.

- 4. Agnieszka Gala-Błądzińska, Janusz Romanek, Danuta Mazur, Tomasz Stepek, Marcin Braun, Piotr Szafarz, Marcin Chlebuś, Andrzej Przybylski.** Reduced Albuminuria and Potassemia Indicate Early Renal Repair Processes after Resynchronization Therapy in Cardiorenal Syndrome Type 2. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:2727108. Published 2020 Mar 21. doi:10.1155/2020/2727108 (**IF 2.140; MNiSzW 100**)

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy oraz przebiegu eksperymentu, rekrutacji i leczeniu pacjentów, pozyskaniu wyników badań, koordynacji prac zespołu badawczego, analizie wyników badań we współpracy ze statystykiem, przygotowaniu oraz wysłaniu manuskryptu do druku, prowadzeniu korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów, odpowiedzialności merytorycznej za całość pracy.

**c. omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

**Wprowadzenie**

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest definiowana jako utrzymująca się powyżej trzech miesięcy nieprawidłowość budowy lub czynności nerek mająca znaczenie dla zdrowia. Dotyczy ona globalnie od 10 do 16% wszystkich dorosłych. Zaawansowanie PChN oceniane jest na podstawie wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR; *glomerular filtration rate*) oraz albuminurii. Z praktyki klinicznej wiadomo, że oba te biopskażniki mają swoje ograniczenia. Szacowanie GFR (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi nie jest dokładne z powodu wpływu wielu czynników zmieniających stężenie kreatyniny we krwi niezależnie od funkcji nerek (masa mięśniowa, zawartość białka w diecie, wykonywany wysiłek fizyczny, wydzielanie kreatyniny z cewek proksymalnych do moczu) oraz dokładności wzorów szacujących GFR. Albuminuria również może zmieniać się niezależnie od funkcji nerek np. w stanach gorączkowych czy po wysiłku fizycznym. Ponadto, ocena eGFR i albuminurii nie pozwala na precyzyjną ocenę patomechanizmu uszkodzenia nefronu. W praktyce nefrologicznej ustalenie patomechanizmu uszkodzenia nerek jest kluczowe dla dalszego leczenia przyczynowego pacjenta. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych przydatna jest biopsja nerki, której użyteczność ze względu na inwazyjny charakter procedury jest ograniczona. Od czasu wprowadzenia do diagnostyki kardiologicznej na początku XX wieku oznaczania troponiny, nefrolodzy próbują poszukiwać biopskażników przydatnych w diagnostyce nefrologicznej.

Dlatego w swojej pracy postanowiłam ocenić przydatność wybranych, nieinwazyjnych biopskażników oznaczanych zarówno w surowicy krwi jak i w moczu, o najlepszej specyficzności dla miejsca uszkodzenia nefronu, celem precyzyjniejszego rozpoznania choroby nerek, przewidywania postępu PChN oraz personalizacji leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM) oraz z przewlekłym zespołem sercowo-nerkowym typu 2 (T2-CRS).

**Omówienie prac zawartych w cyklu habilitacyjnym**

Pierwsza praca z cyklu, zatytułowana *Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is complementary to albuminuria in diagnosis of early-stage diabetic kidney disease in type 2 diabetes* została opublikowana w BioMed Research International w 2017 roku. Była ona kontynuacją badań zapoczątkowanych w mojej pracy doktorskiej. Cukrzycowa choroba nerek (CChN) pozostaje niezmiennie główną przyczyną niewydolności nerek oraz

konieczności wdrażania leczenia nerkozastępczego, którego konsekwencje od lat obserwuję w stacji dializ. Od lat 80-tych ubiegłego stulecia, dzięki pracom Mogensena i wsp., CChN była postrzegana jako choroba przebiegająca od prawidłowej albuminurii, przez podwyższoną albuminurię do jawnego białkomoczu z pojawieniem się zespołu nerczycowego z jego wszystkimi brzemionami dla zdrowia konsekwencjami oraz z przyspieszonym, nieodwracalnym ubytkiem filtracji kłębuszkowej. Od kilku lat, zarówno nefrologi jak i diabetolodzy są zgodni co do tego, że istnieje nowy, odmienny fenotyp CChN w populacji chorych z T2DM, który zmienia dotychczasowy, klasyczny pogląd na przebieg tej nefropatii. W ostatnich latach poczyniono obserwacje, że chorzy z T2DM mogą rozwijać niewydolność nerek bez obecności podwyższonej albuminurii.

Celem omawianej pracy oryginalnej była ocena przydatności klinicznej lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w pojedynczej porcji moczu (uNGAL) w rozróżnieniu fenotypu uszkodzenia nerek w heterogennej populacji chorych z T2DM. NGAL jest białkiem o małej masie cząsteczkowej (25 kDa) pozwalającej na swobodną filtrację w kłębuszku nerkowym. Następnie NGAL jest niemal całkowicie resorbowany w cewce proksymalnej w mechanizmie endocytozy zależnej od megaliny. Wzrost stężenia NGAL w moczu może być skutkiem zarówno uszkodzenia cewki bliższej nefronu i zaburzeń resorpcji zwrotnej, ale również może wynikać ze zwiększonej syntezy NGAL. Taka sytuacja ma miejsce na skutek zwiększonej ekspresji mRNA w dystalnej części nefronu. Wzrost syntezy NGAL w dystalnej części nefronu i jego sekrecja do moczu stanowi główną frakcję NGAL w moczu. W badanej grupie 123 pacjentów z T2DM, oceniono uNGAL oraz wskaźnik uNGAL do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu (uNCR) w korelacji z klasycznymi biochemicznymi wskaźnikami pozwalającymi na ocenę funkcji nerek jak: kreatynina w surowicy krwi, filtracja kłębuszkowa szacowana za pomocą formuły CKD-EPI ( $eGFR_{CKD-EPI}$ , ang.: *estimated glomerular filtration rate using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation*), albumina w pojedynczej porcji moczu, wskaźnik albumina do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu (uACR; ang.: *urine albumin to creatinine ratio*) oraz danymi klinicznymi i demograficznymi. Do badania zakwalifikowałam chorych z  $eGFR$  powyżej  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  oraz uACR do  $300\text{mg}/\text{g}$ . Grupę kontrolną stanowiły 22 osoby niechorujące na cukrzycę, zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym do grupy badanej. Kryteria wykluczenia z udziału w badaniu stanowiły min. czynniki mogące mieć wpływ na stężenie NGAL w moczu niezależnie od funkcji nerek jak: obecność infekcji, choroba nowotworowa, stosowanie leków potencjalnie nefrotoksycznych, obecność innych chorób nerek lub alergii lub chorób tkanki łącznej, nieregulowane

nadciśnienie tętnicze, ciąża. Na podstawie przeprowadzonych analiz oszacowałam, że wzrost uNCR powyżej maksymalnej wartości stwierdzonej w grupie kontrolnej (to jest powyżej 39.64  $\mu\text{g/g}$ ) świadczy o uszkodzeniu nerek w badanej populacji chorych z T2DM. Ponadto, wykazałam, że 19.5% pacjentów w grupie z T2DM oraz z uNCR powyżej 39.64  $\mu\text{g/g}$  charakteryzowało się istotnie wyższą albuminurią w pojedynczej porcji moczu oraz uACR. U podstawy tej obserwacji może leżeć kilka patomechanizmów. 1. Jeśli przyjmiemy, że w przebiegu cukrzycy pierwszym objawem PChN jest hiperfiltracja kłębuszkowa, to zwiększone wydalanie NGAL z moczem oraz wzrost biopskaźnika uNCR może wynikać z zakłócenia mechanizmów transportu białek z udziałem megaliny i kubuliny, wywołanym przez długotrwałe, nadmierne wchłanianie zwrotne albuminy w cewkach proksymalnych. 2. Przyjmując teorię pierwotnego uszkodzenia kłębuszków nerkowych w mechanizmie nefropatii towarzyszącej T2DM (teoria glomerulocentryczna), również inne substancje, które przedostają się do moczu pierwotnego przez uszkodzoną barierę filtracyjną, mogą być potencjalnie toksyczne dla cewek nerkowych i mogą inicjować stan zapalny i proces zwłóknienia śródmiąższowego nerek, które z kolei przyczynia się do dalszego rozwoju uszkodzenia nerek powodujące współwystępowanie albuminurii białkomocz cewkowego i zwiększonego wydalanie NGAL z moczem. W przebiegu cukrzycy może dochodzić również do pierwotnego uszkodzenia cewek nerkowych (teoria tubulocentryczna), czego wyrazem może być wzrost uNCR w moczu przy prawidłowej albuminurii. W naszym badaniu u 10,5% chorych zaobserwowano wzrost uNCR powyżej maksymalnej wartości zmierzonej w grupie kontrolnej ( $\text{uNCR} \leq 39.64 \mu\text{g/g}$ ) mimo prawidłowej albuminurii ( $\text{uACR} < 30\text{mg/g}$ ). Zaobserwowałam również istotny statystycznie wzrost uNCR w grupie kobiet, u chorych z wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL. Ponadto wykazałam, że uNCR wzrasta istotnie wraz ze wzrostem uACR oraz wraz ze wzrostem HbA1c. Część z tych obserwacji może wpływać na decyzje terapeutyczne u chorych z T2DM i cechami uszkodzenia cewek nerkowych wyrażonych wzrostem uNCR. Wyniki tej pracy badawczej były konsekwencją mojej kilkuletniej współpracy z zespołem badawczym z Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum.

Praca oryginalna zatytułowana: *Sterile leukocyturia affects urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in type 2 diabetic patients* została opublikowana w Archives of Medical Science w 2017 roku. Publikacja ta była również kontynuacją moich badań prowadzonych we współpracy z zespołem Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, dotyczących patomechanizmów uszkodzenia nerek w przebiegu T2DM.

W trakcie tych prac zaobserwowałam, że u około 15% chorych z T2DM występuje izolowana jałowa leukocyturia. W badaniu obserwacyjnym oceniałam wpływ leukocyturii na wyniki badań uNGAL oraz uNCR w korelacji z oceną funkcji nerek za pomocą klasycznych biowskaźników, stopnia wyrównania cukrzycy, danymi klinicznymi i antropometrycznymi. Do badania zakwalifikowałam 115 chorych z rozpozną T2DM, w wieku powyżej 18 lat, z eGFR powyżej 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> oraz bez jawnego białkomoczu. W tej pracy badawczej dokładnie dobrałam grupę badawczą celem wyeliminowania przyczyn jałowej leukocyturii niezwiązanych z T2DM jak: wpływ leków, odczyny toksyczno-alericzne w przebiegu niektórych chorób zakaźnych lub czynniki fizyczne jak: wysiłek fizyczny, stany gorączkowe, znaczne odwodnienie oraz zmiany zapalne narządów sąsiadujących z układem moczowym. Na podstawie przeprowadzonych analiz zaobserwowałam, że chorzy z T2DM oraz współistniejącą leukocyturią mieli istotnie statystycznie wyższy uNGAL i albuminurię niż chorzy bez T2DM. Ponadto, istotnie częściej jałowa leukocyturia pojawiała się w grupie kobiet. Oprócz tego, bez względu na obecność leukocyturii, kobiety z T2DM wykazywały istotnie wyższe wartości uNGAL oraz wskaźnika uNGAL do kreatyniny (uNCR) niż mężczyźni z T2DM, odpowiednio: 18.3 (8.7-44.8) ng/ml versus 14.2 (6.1-24.8) ng/ml (p=0.035) oraz 28.1 (9.0-65.7) µg/g versus 11.3 (3.3-18.0) µg/g (p<0.001). Ponadto, w analizie wieloczynnikowej zaobserwowałam istotne zależności uNGAL nie tylko z leukocyturią ale również ze stopniem wyrównania cukrzycy wyrażonym wartością HbA<sub>1c</sub> oraz albuminurią. W dostępnej literaturze pojawiały się nieliczne prace opisujące związek między wyższym stężeniem NGAL w moczu u osób z leukocyturią związaną z zakażeniem układu moczowego. Natomiast u chorych z T2DM, jałowa leukocyturia może być wynikiem uszkodzenia cewek nerkowych, które może także indukować wzrost ekspresji NGAL w cewkach nerkowych nawet we wczesnym etapie rozwoju CChN. Komórki cewek u chorego z cukrzycą poddawane są niekorzystnemu działaniu środowiska hiperglikemicznego, oddziaływaniu filtrowanych białek, cytokin, glikowanych białek i angiotensyny II i reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS) co w konsekwencji prowadzi do rozwoju stanu zapalnego w tkance cewkowo-śródmieższej, zwiększonej produkcji macierzy pozakomórkowej i transformacji epitelialno-mezenchymalnej komórek cewek nerkowych. W tkance cewkowo śródmieższej na skutek toczącego się zapalenia dochodzi do infiltracji tego obszaru przez leukocyty i monocyty, które przekształcając się w makrofagi tkankowe prowadzą do uruchomienia zmian naprawczych oraz indukcji włóknienia. Ten proces staje się przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia nerek w przebiegu T2DM. Tą tubulocentryczną hipotezę rozwoju CChN popiera kilku autorów prac oryginalnych. Natomiast wyższe wartości wskaźników uNGAL oraz uNCR u kobiet z PChN w

stadium G1/A1 lub G2/A2 mogą wynikać ze zwiększonej predyspozycji do uszkodzenia nerek w przebiegu DMt2 związanej z płcią w tej grupie chorych. Spostrzeżenie to jest zgodne z wynikami badania United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), w którym zaobserwowano, że u kobiet z T2DM częściej dochodzi do postępującego spadku filtracji kłębuszkowej w przebiegu T2DM, mimo braku albuminurii.

Dalsze prace badawcze dotyczące znaczenia wybranych biopskaźników uszkodzenia nerek u chorych z T2DM kontynuowałam w zespole badawczym w ramach pełnionej przeze mnie funkcji promotora pomocniczego dr n. med. Agnieszki Żyłki we współpracy z Uniwersytetem Jagiellońskim Collegium Medicum oraz Kliniką Szpitala Wojewódzkim Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie.

Kolejna publikacja zatytułowana: *Association of 18bp insertion/deletion polymorphism, at -2549 position of VEGF gene, with diabetic vascular complications in type 2 diabetes mellitus* ukazała się w *Advances in Medical Sciences* w 2019 roku i stanowiła efekt prac badawczych prowadzonych w ramach mojej współpracy z Laboratorium Biologii Molekularnej Collegium Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz Katedrą Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Celem pracy była ocena zależności polimorfizmu insercyjno-delecyjnego 18 par zasad w pozycji-2549 w sekwencji promotora genu dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF; ang.: *vascular endothelial growth factor*), w grupie 100 pacjentów z T2DM w wieku od 31 do 91 ( $65.7 \pm 11.4$ ) lat, na powikłania naczyniowe, w tym również nefropatię towarzyszącą T2DM. Do badania zakwalifikowałam chorych w różnych stadiach PChN (od G1-G5 oraz od A1-A3 wg KDIGO 2012). W badaniu zaobserwowałam, że polimorfizm I/D genu VEGF stanowi niezależny czynnik ryzyka niewydolności mięśnia serca oraz udaru mózgu lub przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA; ang.: *transient ischemic attack*) mimo, że bardziej aterogenny lipidogram (z istotnie wyższym stężeniem cholesterolu LDL) zaobserwowano u osób z polimorfizmem DD. W praktyce klinicznej obserwujemy, że u chorych z T2DM obecność retinopatii cukrzycowej współistnieje z obecnością nefropatii cukrzycowej. Podczas prac badawczych zaobserwowałam, że polimorfizm DD badanego genu jest niezależnym czynnikiem ryzyka retinopatii cukrzycowej, natomiast nie ma wpływu na funkcję nerek ocenianą za pomocą stężenia kreatyniny we krwi, eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, uACR a także uNCR. Przyczyną tej rozbieżności może być brak występowania CChN u części chorych z T2DM. Spostrzeżenie to próbowałam potwierdzić w kolejnej pracy badawczej, w której

podsumowałam wyniki biopsji nerki osób z cukrzycą. W materiale badawczym przedstawionym na zjeździe Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w sierpniu 2020 roku zaobserwowałam, że spośród chorych z cukrzycą u których wykonałam biopsje nerki, tylko u 6% pacjentów potwierdzono histopatologiczne cechy CChN lub kłębuszkowego zapalenia nerek nałożonego na CChN.

Praca zatytułowana *Reduced Albuminuria and Potassemia Indicate Early Renal Repair Processes after Resynchronization Therapy in Cardiorenal Syndrome Type 2*, opublikowana w *Cardiology Research and Practice* w 2020 roku, stanowi pierwszą część projektu badawczego podejmującego zagadnienie oceny funkcji nerek u osób z przewlekłym zespołem sercowo-nerkowym typu 2 (T2-CRS) zakwalifikowanych z powodów kardiologicznych do implantacji urządzenia resynchronizującego (CRT). Pracę tą wykonałam we współpracy z zespołami badawczymi Zakładu Patofizjologii Człowieka Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz Kliniki Kardiologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie. Do czasu ukazania się tej pracy w dostępnej literaturze nie pojawiły się doniesienia, w których zespół badawczy próbował ocenić funkcję nerek przy zastosowaniu biopskaźników specyficznych dla miejsca uszkodzenia nefronu z uwzględnieniem patofizjologii T2-CRS. Dlatego w zespole nefrologiczno – kardiologicznym próbowaliśmy odpowiedzieć na pytanie, w jaki sposób terapia resynchronizująca, wpłynie na funkcję nerek w krótkim czasie (48 godzin) po implantacji CRT. Hipoteza badawcza, zakładająca poprawę funkcji nerek na skutek poprawy funkcji serca po skutecznej implantacji CRT, nie była oczywista w aspekcie stosowania wysokoosmolalnego ( $726 \pm 34$  mOsm/kg wody) środka kontrastowego podczas implantacji CRT, słabego wypełnienia łożyska naczyniowego u chorych z ciężką niewydolnością serca oraz utraty krwi podczas procedury implantacji CRT. Do prospektywnego badania interwencyjnego zakwalifikowano 76 chorych (15% kobiet) w wieku  $69 \pm 9,56$  lat z objawami niewydolności serca w klasie New York Heart Association (NYHA) II-IV, frakcją wyrzutową lewej komory serca (EF)  $\leq 35\%$  oraz poszerzeniem w elektrokardiogramie zespołu QRS  $>130$ ms. Byli to chorzy z przewlekłą chorobą nerek G1-G3/A1-A3 wg KDIGO 2012. Pacjenci zostali zakwalifikowani przez kardiologa do implantacji CRT zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. W czasie implantacji CRT podano niejonowy środek kontrastujący w średniej dawce  $72.2 \pm 44.9$  ml. Przed oraz 48 godzin po zabiegu oceniano między innymi biopskaźniki funkcji nerek z surowicy jak: kreatynina, eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, elektrolity oraz z pojedynczej porcji moczu: albumina, uACR, NGAL. Zaobserwowano, że przed CRT chorzy z niewydolnością serca NYHA III/IV

mieli istotnie wyższe stężenie NGAL ( $43,63 \pm 60,02$  vs  $16,63 \pm 18,19$  ng/mL) niż chorzy z NYHA II. Natomiast, 48 godzin po implantacji CRT istotnie zmniejszyły się: albuminuria ( $16,89$  vs  $11,3$  mg/dL), uACR ( $18,37$  vs  $10,52$  mg/g) oraz kalemia ( $4,4$  vs  $4,1$  mmol/L). Objętość środka kontrastowego oraz ryzyko nefropatii pokontrastowej ocenianej w skali Mehran nie korelowały z badanymi biopskazanikami funkcji nerek ( $p > 0,05$ ).

Wyniki naszej pracy w czasie publikacji były pionierskie z uwagi na grupę badaną, którą stanowiły w większości pacjenci z ciężkimi chorobami przewlekłymi zwykle eliminowani z badań klinicznych, innowacyjność interwencji kardiologicznej oraz patofizjologiczne spojrzenie na mechanizmy uszkodzenia nerek w przebiegu przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego.

### **Wnioski z przedstawionych prac:**

1. U ponad 19% pacjentów z T2DM zaobserwowano w pojedynczej porcji moczu wzrost NGAL oraz uNCR (zdefiniowany jako wyższy niż maksymalny wynik w grupie kontrolnej, to jest  $> 39,64$   $\mu\text{g/g}$ ).
2. W populacji chorych z T2DM, u ponad 10% osób z podwyższonym wskaźnikiem uNCR charakteryzowało się prawidłową albuminurią (definiowaną jako uACR  $< 30$  mg/g).
3. W populacji chorych z T2DM, wzrost stężenia uNGAL obserwowany jest u kobiet, chorych z gorszym wyrównaniem cukrzycy (wyrażonym wartością HbA<sub>1c</sub>), hipercholesterolemią oraz wyższym wskaźnikiem uACR.
4. Obecność jałowej leukocyturii u chorych z T2DM we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek (G1-G2/A1-A2 wg KDIGO) stwierdzamy u 15% chorych, głównie płci żeńskiej. W grupie kobiet obserwuje się istotnie wyższe wartości uNGAL i uNCR niezależnie od leukocyturii.
5. W populacji chorych z T2DM oraz jałową leukocyturią wzrasta stężenie uNGAL oraz uNCR w moczu w porównaniu z grupą bez leukocyturii.
6. Obecność jałowej leukocyturii w populacji chorych z T2DM niweluje istotne dodatnie korelacje uNCR z albuminurią (uACR), wiekiem oraz wyrównaniem cukrzycy wyrażonym wartością HbA<sub>1c</sub>.

7. W populacji chorych z T2DM oraz genotypem ID polimorfizmu insercyjno-delecyjnego 18 par zasad w pozycji-2549 w sekwencji promotora genu dla VEGF zaobserwowano istotnie częściej niewydolność mięśnia serca oraz udar mózgu lub TIA.
8. W populacji chorych z T2DM oraz genotypem DD polimorfizmu insercyjno-delecyjnego 18 par zasad w pozycji-2549 w sekwencji promotora genu dla VEGF istotnie częściej występuje retinopatia cukrzycowa, bez względu na czas trwania cukrzycy czy stopień wyrównania cukrzycy oceniany wartością HbA<sub>1c</sub>, natomiast rodzaj genotypu badanego polimorfizmu nie koreluje z biopskazykami ocenijacyymi funkcję nerek jak: stężenie kreatyniny we krwi, eGFR<sub>CKD-EPI</sub>, albuminuria, wskaźnik uNGAL do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu (uNCR).
9. U chorych z zespołem sercowo-nerkowym typu 2 (T2-CRS) uNGAL jest biopskazykiem funkcji nerek korelujacyym z klasą NYHA niewydolności serca.
10. U chorych z T2-CRS oraz współistniejącą T2DM zaobserwowano istotne obniżenie albuminurii po implantacji CRT, szczególnie w grupie chorych z cukrzycą.
11. W populacji chorych po CRT, brak wzrostu uNGAL 48 godzin po implantacji CRT oraz stabilna funkcja filtracyjna nerek wyrażona wartością eGFR<sub>CKD-EPI</sub> sugeruje brak pojawiania się nefropatii pokontrastowej.
12. U chorych z T2-CRS, znaczący spadek stężenia potasu w 48 godzin po implantacji CRT należy uznać za biopskazyk subklinicznej poprawy czynności nerek na skutek zastosowanej interwencji.

### **Implikacje kliniczne uzyskanych wyników**

- u osób z T2DM, ocena w pojedynczej porcji moczu wskaźników uNCR łącznie z uACR pozwala na wyłonienie grupy chorych z podejrzeniem uszkodzenia cewek nerkowych, natomiast niespełniających klasycznych kryteriów rozpoznania cukrzycowej choroby nerek
- u kobiet z T2DM, wzrost wskaźnika uNCR powyżej 39.64  $\mu\text{g/g}$  może świadczyć zwiększonej predyspozycji do tubulopatii w przebiegu cukrzycy
- u osób z T2DM, należy dążyć do uzyskania zalecanych celów terapeutycznych w zakresie wyrównania glikemii oraz leczenia hipercholesterolemii, ponieważ może to mieć również korzystny wpływ na funkcje cewek nerkowych

- u pacjentów z T2DM, obecność jałowej leukocyturii we wczesnym stadium przewlekłej choroby nerek może być wyrazem cukrzycowej choroby nerek
- obecność jałowej leukocyturii ogranicza zastosowanie oznaczenia uNGAL oraz uNCR do oceny uszkodzenia cewek nerkowych w przebiegu T2DM
- wzrost uNGAL i uNCR w populacji kobiet, niezależnie od obecności leukocyturii, może świadczyć o zwiększonej podatności kobiet do uszkodzenia cewek nerkowych w przebiegu T2DM
- u chorych z T2DM, stwierdzenie obecności genotypu ID polimorfizmu insercyjno-delecyjnego 18 par zasad w pozycji-2549 w sekwencji promotora genu dla VEGF, może służyć do przewidywania pojawienia się niewydolności serca oraz udaru mózgu niezależnie od klasycznych czynników ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych
- u chorych z T2DM oraz genotypem DD polimorfizmu insercyjno-delecyjnego 18 par zasad w pozycji-2549 w sekwencji promotora genu dla VEGF należy zalecać odpowiednio częste kontrole okulistyczne od początku rozpoznania T2DM, ponieważ osoby te są szczególnie narażone na pojawienie się retinopatii cukrzycowej
- w populacji chorych na T2DM ocena polimorfizmu insercyjno-delecyjnego 18 par zasad w pozycji-2549 w sekwencji promotora genu dla VEGF nie może służyć do przewidywania niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy
- u chorych z zespołem sercowo-nerkowym typu 2 (T2-CRS), po 48 godzinach od implantacji CRT, ocena funkcji nerek oparta o stężenie kreatyniny oraz analizę eGFR<sub>CKD-EPI</sub> nie pozwala na wyciągnięcie nefrologicznych wniosków diagnostyczno-terapeutycznych
- u chorych z T2-CRS, analiza stężenia uNGAL w pojedynczej porcji moczu przed i po implantacji CRT może służyć do precyzyjnej oceny ryzyka nefropatii pokontrastowej w związku z procedurą
- u chorych z T2-CRS, ocena albuminurii 48 godzin po implantacji CRT pozwala na wnioskowanie o poprawie funkcji nerek (szczególnie w populacji chorych na T2DM) na skutek odpowiedzi na leczenie resynchronizujące i jest istotna

klinicznie w aspekcie korzystnego wpływu spadku albuminurii na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz progresji przewlekłej choroby nerek

- obniżenie kalemii 48 godzin po implantacji CRT świadczy o poprawie funkcji nerek we wczesnym okresie po skutecznej resynchronizacji co pozwala na bezpieczniejsze zastosowanie farmakologicznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu niewydolności serca oraz nefroprotekcji.

**5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.**

**a. zainteresowania naukowo-badawcze**

Stopień doktora nauk medycznych uzyskałam w 2015 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, na podstawie rozprawy: "Oznaczanie stężenia lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilów (NGAL) w moczu jako wczesny wskaźnik cukrzycowej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2". Pracę doktorską oraz jej publiczną obronę uznano za wyróżniającą. Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Marek Kuźniewski, kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Podczas realizacji projektów naukowo badawczych współpracuję z ośrodkami w Polsce oraz za granicą:

- od 2013 roku z Zespołem Zakładu Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
- od 2013 roku z Zespołem Zakładu Diagnostyki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
- od 2015 roku z Zespołem Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- od 2016 roku z Zespołem Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego Katedry Mechatroniki i Automatyki Uniwersytetu Rzeszowskiego

- od 2019 roku z Zespołem Katedry Badań Biofizycznych i Strukturalnych Kolegium Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Rzeszowskiego
- od 2020 roku rozpoczęłam współpracę z zespołem badawczym Karolinska Institutet w zakresie badań nad chorobami ultrazadkami.

#### **b. Analiza bibliometryczna**

Mój sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 44,245.

Sumaryczna punktacja MNiSW: 1029,0.

Liczba cytowań publikacji według bazy (bez autocytowań):

- Web of Science Core Collection: 86
- Scopus: 121

Indeks Hirscha według bazy:

- Web of Science Core Collection: 6
- Scopus: 7

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Bibliotekę Uniwersytetu Rzeszowskiego z dnia 8 października 2020 roku zamieszczona w załączniku Nr 7.

Listę publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia załączono w odrębnym dokumencie stanowiącym załącznik Nr 8.

#### **c. Główne obszary badań naukowych**

W moim dotychczasowym dorobku naukowym można wyróżnić siedem głównych nurtów badawczych.

##### **1. Badania nad przydatnością kliniczną biowskaźników w moczu i krwi w ocenie wtórnych nefropatii.**

Główny obszar mojej działalności naukowej stanowią zagadnienia związane z mechanizmami uszkodzenia nerek w schorzeniach ogólnoustrojowych jak: T2DM, ostre zapalenie trzustki czy niewydolność mięśnia serca. Omawiane poniżej prace nie zostały

włączone do cyklu wskazanego jako osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego.

Temat prac badawczych dotyczących patomechanizmów uszkodzenia nerek w T2DM kontynuuję od 2013 roku. Efektem tych badań była moja praca doktorska oraz publikacja, która ukazała się po obronie pracy doktorskiej, będąca jej konsekwencją: **Gala-Błądzińska A i wsp. *Użyteczność lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilów (NGAL) i wyliczanego wskaźnika NGAL do kreatyniny w moczu jako wczesnych predyktorów uszkodzenia nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2.*** Diag. Lab. 2015; 51(2): 97-104.

Prace, których celem było poszukiwanie nowych, wczesnych oraz nieinwazyjnych markerów laboratoryjnych uszkodzenia nerek u chorych z T2DM w przedklinicznym stadium choroby (przed pojawieniem się albuminurii), kontynuowałam pełniąc jednocześnie funkcję promotora pomocniczego pracy doktorskiej dr n. med. Agnieszki Żyłki zatytułowanej: „Znaczenie wybranych markerów uszkodzenia nerek u chorych z cukrzycą typu 2”.

Efektem tych prac były: jedna praca poglądowa (Żyłka A, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Role of new biomarkers for the diagnosis of nephropathy associated with diabetes type 2.* Folia Medica Cracoviensia. 2015; 55(4): 21-33) oraz trzy prace oryginalne:

- Gala-Błądzińska A., Żyłka A, et al. *Usefulness of measuring urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and calculating NGAL to creatinine ratio as early markers of kidney dysfunction in patients with type 2 diabetes.* Diagn Lab. 2015; 51: 1-8.
- Żyłka A, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Is Urinary NGAL Determination Useful for Monitoring Kidney Function and Assessment of Cardiovascular Disease? A 12-Month Observation of Patients with Type 2 Diabetes.* Disease Markers.2016; art. no. 8489543: 1-8
- Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients.* Mediators of Inflammation. 2018; art. no. 7659243: 1-12.

Praca poglądowa stanowi przegląd ówczesnej wiedzy na temat biomarkerów CChN z uwzględnieniem miejsca uszkodzenia nefronu. Przedstawiona w pracy charakterystyka wielokierunkowej diagnostyki uszkodzenia nerek w T2DM stanowi obiecującą zapowiedź

wykorzystania w przyszłości oznaczeń nowych biopskaźników w rutynowej diagnostyce CChN. Natomiast, wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdziły użyteczność oznaczania wybranych białkowych biopskaźników uszkodzenia cewki nerkowej w diagnostyce uszkodzenia nerek a także monitorowaniu efektów nerkowych kompleksowego leczenia T2DM. Ponadto, wykazano wysoką swoistość oznaczeń wskaźnika KIM-1 do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu w diagnostyce wczesnego uszkodzenia cewek nerkowych w badanej grupie chorych. Udowodniono również przydatność kliniczną oznaczania cystatyny C w surowicy w badanej populacji.

W związku z prowadzonymi pracami nad uszkodzeniem nerek w przebiegu T2DM, we współpracy z Zespołami badawczymi z Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie przygotowano streszczenia zjazdowe, które były przedstawiane na konferencjach międzynarodowych:

- **Gala-Błądzińska A, et al. *Sterile leukocyturia affects the urine gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentration in diabetic patients.*** Nephrology, Dialysis, Transplantation 2015; 30(suppl. 3): 146, abstr. FP238. 52nd ERA-EDTA Congress, May 28th-31st, 2015, London, United Kingdom.
- **Gala-Błądzińska A, et al. *Urinary neutrophil-associated lipocalin as complementary to albumin biomarker of early stage diabetic kidney disease in type 2 diabetes.*** ASN Kidney Week 2015 Annual Meeting, San Diego, USA, 5th-8th November, 2015 [FR-PO612].
- **Pater P, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, et al. *Urine electrophoresis suggests different mechanism of early renal impairment among patients with type 2 diabetes.*** The 4th Joint EFLM-UEMS Congress "Laboratory Medicine at the Clinical Interface", Warsaw, Poland, 21th-24th September, 2016.

W 2015 roku rozpoczęłam współpracę z Zespołem Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w projekcie badawczym dotyczącym oceny funkcji nerek u osób z T2DM. Celem toczących się nadal prac jest ocena przydatności diagnostycznej oceny mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EV) uwalnianych do moczu z komórek nabłonkowych kłębuszków nerkowych w diagnostyce cukrzycowej choroby nerek z zastosowaniem spektrometru Ramana. Zmiany w zawartości molekularnej EV związane ze stanem chorobowym sprawiają, że są one obiecującymi biopskaźnikami cukrzycowej choroby nerek. Efektem prowadzonych prac badawczych jest publikacja pracy

oryginalnej (Kamińska A, Platt M, Kasprzyk J, Kuśnierz-Cabala B, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Urinary Extracellular Vesicles: Potential Biomarkers of Renal Function in Diabetic Patients. Journal of Diabetes Research.* 2016; art. no. 741518: 1-12) oraz streszczenie na konferencji międzynarodowej (Kamińska A, Roman M, Wrobel A, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Raman spectral signature of urinary extracellular vesicles as a diagnostic biomarker for diabetic kidney disease.* Conference: ISEV2020 Virtual Annual Meeting. September 2020).

Kolejnym schorzeniem pozostającym w kręgu moich zainteresowań naukowych jest ostre uszkodzenie nerek (AKI; *ang.: acute kidney injury*) w przebiegu ostrego zapalenia trzustki (AP; *ang. acute pancreatitis*). Pacjent z AP jest zagrożony rozwinięciem niewydolności wielonarządowej. Wczesne jej rozpoznanie ma decydujący wpływ na przeżywalność pacjentów w tej grupie chorych. Połowa pacjentów z ciężką postacią ostrego zapalenia trzustki (SAP; *ang.: severe acute pancreatitis*) umiera w ciągu pierwszego tygodnia trwania choroby, a jedną z najczęstszych przyczyn śmiertelności w tej grupie chorych oprócz ostrego uszkodzenia płuc (ARDS; *ang.: acute respiratory distress syndrome*) jest AKI. Natomiast, do rozpoznania AKI stosowane są kryteria, które bazują na ocenie wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz spadku diurezy w czasie. Tymczasem, z praktyki klinicznej wiadomo, że parametry te posiadają swoje ograniczenia i nie spełniają kryteriów idealnego wskaźnika oceny czynności nerek w AKI. Dlatego celem prac badawczych było porównanie wartości diagnostycznej oznaczeń stężenia nowoczesnych biowskaźników z surowicy i moczu, związanych z patofizjologią AP u chorych z AKI rozwijającym się jako wczesne powikłanie AP. Ten projekt realizowałam w latach 2015-2017 we współpracy z Zespołami badawczymi z Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie im. Św. Królowej Jadwigi oraz Oddziału Chirurgii Szpitala w Suchej Beskidzkiej. Efektem tej współpracy było powstanie pięciu prac oryginalnych:

- Sporek M, Dumnicka P, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Angiopoietin-2 Is an Early Indicator of Acute Pancreatic-Renal Syndrome in Patients with Acute Pancreatitis. Mediators of Inflammation.* 2016; art. no. 5780903, s. 1-8.
- Sporek M, Dumnicka P, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Determination of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at the early stage of acute pancreatitis.* Folia Medica Cracoviensia. 2016; 56(2): 5-16.

- Sporek M, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Urine NGAL is useful in the clinical evaluation of renal function in the early course of acute pancreatitis*. Folia Medica Cracoviensia. 2016; 56(1): 13-25.
- Rybak K, Sporek M, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Badanie ogólne moczu u chorych z ostrym zapaleniem trzustki we wczesnej fazie rozwoju choroby*. Przegląd Lekarski 2016; 73(2):88-92.
- Kuśnierz-Cabala B, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Serum Uromodulin Levels in Prediction of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis*. Molecules 2017; 22(6); art. no. 988: 1-10.

Dodatkowo, w związku z prowadzonymi badaniami dotyczącymi tematyki oceny funkcji nerek w przebiegu AP powstały trzy doniesienia zjazdowe o zasięgu krajowym oraz międzynarodowym:

- **Gala-Błądzińska A** i wsp. *Zastosowanie kinetycznego oznaczania GFR (KeGFR) w ocenie funkcji nerek we wczesnej fazie ostrego zapalenia trzustki*. W: 12 Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Łódź, 16-18 czerwca 2016
- **Gala-Błądzińska A**, et al. *Evaluation of serum uromodulin as a marker of acute pancreatic-renal syndrome in the early phase of acute pancreatitis*. Nephrology, Dialysis, Transplantation 2017;32 (suppl3,): 537. 54th ERA-EDTA Congress, Madrid, Spain 3-6 June 2017
- Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Ząbek-Adamska A, Sporek M, Wajda J, Ceranowicz P, Kuźniewski M, **Gala-Błądzińska A** i wsp. *Znaczenie białka śladowego beta (BTP) w ocenie uszkodzenia nerek we wczesnej fazie ostrego zapalenia trzustki*. W: Diagnostyka Laboratoryjna 2017; T. 53, suppl. 1, s. 56, abstr. P-16. Uwagi: XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Kraków, 3-6 września 2017 roku.

Ponadto, w latach 2015-2016 koordynowałam prace badawcze w ramach funkcji promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim dr n. o zdr. Małgorzaty Laskowskiej na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, która zakończyła się obroną rozprawy doktorskiej pt.: „Ocena funkcji nerek u chorych z ostrym zapaleniem trzustki we wczesnej fazie rozwoju schorzenia”. W rozprawie doktorskiej dokonano oceny korelacji oraz zmian ilościowych w zakresie wybranych wskaźników oceny funkcji nerek jak cystatyna C, NGAL, uromodulina, albuminuria a także markerów zapalnych ocenianych

pod kątem ich potencjalnej użyteczności w przewidywaniu ciężkiego i powikłanego przebiegu AP.

Kolejne prace dotyczące przydatności klinicznej oznaczania biopskaźników z moczu i krwi w ocenie wtórnych nefropatii są efektem projektu badawczego pt.: „Ocena funkcji nerek u osób poddawanych terapii resynchronizującej serca (CRT; ang.: *cardiac resynchronization therapy*)”, realizowanego od 2017 roku przy współpracy Kliniki Kardiologii oraz Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie. Jestem pomysłodawcą tego projektu badawczego i pełnię w nim funkcję kierownika. To prospektywne badanie interwencyjne, którego zakończenie planowane jest w 2021 roku. Badanie ma na celu ocenę wpływu implantacji CRT oraz spersonalizowanej farmakoterapii niewydolności serca na funkcję nerek za pomocą klasycznych i nowoczesnych biopskaźników swoistych dla miejsca uszkodzenia nefronu. Do tej pory opublikowano jedną pracę oryginalną, która stanowi część cyklu mojego osiągnięcia naukowego. Natomiast, w związku z toczącymi się pracami powstały streszczenia zjazdowe prezentowane na konferencjach międzynarodowych i opublikowane w suplementach czasopisma *Nephrology Dialysis Transplantation* (**Gala-Błądzińska A**, et al. *Evaluation of renal function 48 hours after cardiac resynchronization therapy device implantation procedure*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018; 33 (suppl. 1); FP151. 55th ERA-EDTA CONGRESS Copenhagen Denmark May 24th - 27th 2018; **Gala-Błądzińska A**, et al. *Measurements of serum creatinine and EGFR in patients with chronic cardiorenal syndrome type 2 are insufficient to assess renal responses to resynchronization therapy during a three-month follow-up*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020; 35 (suppl. 3) s. 495).

Ponadto, efektem moich zainteresowań nad przydatnością kliniczną oceny biopskaźników w chorobach nerek jest również praca pogładowa opublikowana z Zespołem Kolegium Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego (Kubrak T, Podgórski R, Aebisher A, **Gala-Błądzińska A**. *The significance of NGAL and KIM-1 proteins for diagnosis of acute kidney injury (AKI) in clinical practice*. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018; 16 (1): 28-33).

## **2. Badania w grupie osób przewlekle hemodializowanych ze szczególnym uwzględnieniem zespołu niedożywienie – zapalenie – miażdżyca oraz zastosowania nowatorskich możliwości diagnostyki dostępu naczyniowego do hemodializ**

Prace badawcze z omawianego zakresu prowadziłam i nadal prowadzę min. we współpracy z Zespołem Oddziału Klinicznego Kliniki Nefrologii i Dializoterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Ośrodka Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie.

Pomysł na prowadzenie badań w zakresie oceny stanu odżywiania chorych przewlekle hemodializowanych wynika z praktycznej obserwacji tej grupy pacjentów w stacji dializ oraz wiedzy, że towarzyszące przewlekłej hemodializoterapii niedożywienie białkowo-kaloryczne oraz utrzymujący się przewlekły proces zapalny będące składową zespołu niedożywienie-zapalenie-miażdżyca (MIA; *ang.: malnutrition-inflammation-atherosclerosis*) zwiększają wielokrotnie ryzyko zgonu z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych w omawianej populacji chorych. Pierwsza z prac, która dotyczyła omawianego zagadnienia powstała w 2015 roku (Mazur-Laskowska M, **Gala-Błądzińska A** i wsp. *Serum pregnancy-associated plasma protein. A correlates with inflammation and malnutrition in patients treated with maintenance hemodialysis*. *Folia Medica Cracoviensia*. 2015; 55(3): 37-47). Autorzy pracy wykazali, że osoczowe białko ciążowe A (PAPP-A, *ang.: pregnancy-associated plasma protein A*) może być uznane za toksynę mocznicową, która koreluje z kalemią, natremią, zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej towarzyszącej wtórnej nadczynności przytarczyc oraz wydolnością układu krążenia ocenianą NT-proBNP. Ponadto dowiedziono, że PAPP-A koreluje ze stanem zapalnym ocenionym poprzez pomiar stężenia CRP a także stanem odżywiania chorych ocenianym za pomocą wskaźników odżywienia: surowiczego wskaźnika nowotworowego (CSI; *ang.: Cancer Serum Index*); wskaźnika białko C-reaktywne/prealbumina (CRP/PRE; *ang.: C-Reactive Protein to Prealbumin Ratio*), prognostycznego wskaźnika odżywienia i stanu zapalnego (PINI; *ang.: Prognostic Inflammatory and Nutrition Index*) oraz wskaźnika GPS (*ang.: Glasgow Prognostic Score*).

Kolejna praca oryginalna (Zegartowska P, Dumnicka P, Ząbek-Adamska A, **Gala-Błądzińska A** i wsp. *Zależności między markerami stanu odżywienia a wskaźnikami gospodarki żelazem u pacjentów przewlekle dializowanych*. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*. 2016; 20(3):183-188) poświęcona była zagadnieniu wpływu stanu odżywiania chorych przewlekle hemodializowanych ocenianych wskaźnikami niedożywienia (CSI, CRP/PRE, PINI, GPS) na

wybrane biopskaźniki opisujące stan zapalny w organizmie [białko C-reaktywnym (CRP), prealbumina (PRE), kwaśną 1-glikoproteiną (AAG)] oraz rutynowo oznaczane parametry morfologii krwi obwodowej. W pracy wykazano istotny związek niedożywienia i towarzyszącego mu stanu zapalnego z zaburzeniami metabolizmu żelaza oraz przydatność kliniczną oceny wielkości anizocytozy (RDW-CV) w ocenie niedożywienia u pacjentów hemodializowanych.

Celem kolejnej pracy badawczej (Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, **Gala-Błądzińska A** et al. *Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis*. Nutrients 2018; 10 (1): art. no. 69: 1-13) była ocena wybranych biopskaźników stanu zapalnego oraz nawyków żywieniowych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych przewlekłą hemodializoterpią. Badaniem objęto 98 przewlekle hemodializowanych pacjentów. Częstość spożycia owoców i warzyw oceniono za pomocą ankiety. Współistnienie stanu zapalnego wyrażonego wzrostem CRP potwierdzono u 53% pacjentów. Ponadto, ocena wskaźnika GPS wskazała na współwystępowanie stanu zapalnego i niedożywienia kalorycznego białka u 11% pacjentów, a obecność stanu zapalnego lub niedożywienia u 25%. Kwestionariusz nawyków żywieniowych ujawnił, że pacjenci hemodializowani często wykluczają z diety owoce i warzywa. Natomiast, najczęściej wybierane owoce i warzywa miały niską zdolność antyoksydacyjną. Ostatecznie zaobserwowano, że surowe ograniczenia dietetyczne u przewlekle hemodializowanych chorych są trudne do spełnienia i jeśli będą ściśle przestrzegane, mogą prowadzić do niedożywienia białkowo-kalorycznego.

W pracy pod redakcją: Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Gawlik K, Pawlica-Gosiewska D, **Gala-Błądzińska A** et al. *Redox balance correlates with nutritional status among patients with end-stage renal disease treated with maintenance hemodialysis*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019; art. no. 6309465, w zespole badawczym poruszyliśmy temat związku między wybranymi elementami stylu życia, odżywianiem i parametrami stresu oksydacyjnego u pacjentów przewlekle hemodializowanych. Badanie czynników środowiskowych, które mogą zaostrzać lub łagodzić stany chorobowe jak: aktywność fizyczna, dieta, czas snu, spożycie alkoholu lub palenie papierosów, mających wpływ na pojawienie się chorób współistniejących, jest zatem bardzo interesujące dla zespołu lekarzy, pielęgniarek, dietetyków i psychologów opiekujących się chorymi przewlekle hemodializowanymi. Dlatego w pracy tej sprawdzaliśmy, czy istnieje związek między modyfikowalnymi czynnikami stylu życia, stanem odżywienia, gospodarką wapniowo-

fosforanowy oraz parametrami redoks w grupie 97 osób przewlekle hemodializowanych w porównaniu z 42-osobową grupą kontrolną z prawidłową funkcją nerek. Na podstawie pracy badawczej wysunięto wniosek, że wpływ na modyfikowalne czynniki stylu życia jak: zaprzestanie palenia papierosów, leczenie dietetyczne, adekwatna dializoterapia, umiarkowana aktywność fizyczna oraz zindywidualizowana farmakoterapia mogą przyczyniać się do wolniejszego wyczerpywania się zdolności antyoksydacyjnych organizmu oraz wpływają korzystnie na jakość życia. Dlatego ważna jest interdyscyplinarna współpraca zespołu terapeutycznego w leczeniu chorego przewlekle dializowanego.

Kolejna praca oryginalna pod redakcją Chmiel E, Kuśnierz-Cabala B, **Gala-Błądzińska A**, et al. *Prognostic value of red cell volume distribution width in patients with stage 5 chronic kidney disease treated with maintenance dialysis*. Diagn. Lab. 2017; 53: art. no. 1: 17-22 poświęcona była prognostycznemu znaczeniu oznaczeń szerokości rozkładu objętości erytrocytów (RDW-CV) u pacjentów przewlekle hemodializowanych. Parametr ten oceniany jest rutynowo w morfologii krwi obwodowej, dzięki czemu jest łatwo dostępny i tani. Podwyższone wartości RDW-CV mogą być wyznacznikiem zaburzeń w krwiotworzeniu, korelować ze stanem zapalnym, utratą krwi lub hemolizą, a zatem odzwierciedlają działanie zmiennych uznanych za czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo – naczyniowego w badanej grupie chorych. Wykazano, że ocena wielkości anizocytozy w oparciu o wskaźnik RDW-CV może być czynnikiem rokowniczym związanym ze śmiertelnością w populacji chorych przewlekle hemodializowanych.

Rodzaj oraz sprawność dostępu naczyniowego do hemodializ ma istotny wpływ na przebieg leczenia chorego ze schyłkową niewydolnością nerek oraz może wpływać na jakość i długość życia tej osoby. Zatem, ocena sprawności funkcjonowania przetoki tętniczo-żylniej (AVF; *ang. arteriovenous fistula*) do prowadzenia przewlekłych hemodializ jest bardzo istotnym elementem monitorowania leczenia chorego. Dlatego w zespole przy współudziale badaczy z Kolegium Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Rzeszowskiego oceniliśmy przydatność kamery termowizyjnej w ocenie funkcji AVF u chorych hemodializowanych (Żyłka W, **Gala-Błądzińska A**. *Zastosowanie termowizji w diagnostyce chorób naczyń u chorych hemodializowanych*. Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna. 2016; 22(3):121-129). Ponadto, w tym samym zespole badawczym przeprowadziliśmy pilotażowe badania nad specjalnie skonstruowanym i opatentowanym urządzeniem, które poprzez przetworzone fale akustyczne pozwala na rozróżnienie zaburzeń funkcjonowania AVF (Grochowina M, Leniowska L, **Gala-Błądzińska A**. *The prototype device for non-invasive*

*diagnosis of arteriovenous fistula condition using machine learning methods*. Sci Rep. 2020 Oct 2;10(1):16387). Opisane w pracy oryginalnej zastosowanie urządzenia oraz specjalnego oprogramowania komputerowego pozwala na ocenę funkcjonowania AVF w sposób nieinwazyjny oraz niewymagający wysokospecjalistycznych umiejętności, co czyni go obiecującym narzędziem diagnostycznym przy łóżku chorego. Prace badawcze dotyczące zagadnienia oceny funkcjonowania AVF nadal się toczą.

### 3. Badania w populacji chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek

Od 2013 roku rozpoczęłam rutynowe wykonywanie biopsji nerek u pacjentów z Podkarpacia. W tym czasie zapoczątkowałam współpracę z Zespołem Zakład Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Efektem tej współpracy jest publikacja: Kaczmarczyk K, Musiał J, Soja J, Kuźniewski M, **Gala-Błądzińska A** et al. *Renal interstitial mast cell count is significantly higher in membranoproliferative glomerulonephritis than in class IV lupus nephritis*. Polish Journal of Pathology. 2015; 66(2):149-153. DOI: 10.5114/PJP.2015.53011.

Ponadto, na podstawie zebranych i przeanalizowanych danych klinicznych chorych, u których wykonałam biopsję nerki, opublikowano pracę oryginalną z moim współautorstwem: Kołodziej-Kłęk A, **Gala-Błądzińska A** et al. *Membranous nephropathy - the most commonly diagnosed glomerulopathy in patients who underwent renal biopsy in the Department of Internal Medicine, Nephrology and Endocrinology St. Queen Jadwiga Clinical District Hospital No. 2 in Rzeszów*. Przegląd Lekarski 2017; 74(2): 76-80.

Zebrany od 2013 roku materiał badawczy był również podstawą do zgłoszenia trzech doniesień zjazdowych na konferencjach ogólnopolskich oraz międzynarodowej:

- **Gala-Błądzińska A** i wsp. *Nefropatia toczniowa w materiale biopsyjnym Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie*. W: XXIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Białystok, 17-19 maja 2017 r. : abstr. 1
- **Gala-Błądzińska A** et al. *Endocrinopathy in patients with glomerulonephritis undergoing renal biopsy - single center observation*. ECE2020. Endocrine Abstracts (2020) 70 EP275)

- Rałowska K, Opalińska A, Nawrocka J, Pich A, Wojton K, **Gala-Błądzińska A**. *Nefropatia błoniasta główną przyczyną białkomoczu nerczycowego u chorych z cukrzycą poddanych biopsji nerki – obserwacja jednośrodkowa*. W: Diabetologia Praktyczna tom 6, suplement A Zjazdu Polskiego Diabetologicznego. XXI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2020).

#### 4. Badania w grupie chorych z ostrymi schorzeniami neurologicznymi

W związku z pojawieniem się w 2013 roku możliwości technicznych na przeprowadzanie plazmaferez w Ośrodku Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, którego byłam kierownikiem, rozpoczęliśmy leczenie chorych ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym za pomocą terapeutycznej wymiany osocza. Zebrany retrospektywnie materiał badawczy posłużył do przeprowadzenia analizy skuteczności oraz powikłań zabiegów terapeutycznej wymiany osocza w naszym ośrodku. Efektem pracy była publikacja: Mazur K, Kanik A, Kozłowska J, Bartosik-Psujek H, **Gala-Błądzińska A**. *The use of plasmapheresis in clinical practice. Summary of our own experience in the light of current guidelines*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2017; 21(3):1-6.

Ponieważ prawie 90% chorych, u których wykonaliśmy plazmaferezy, to pacjenci ze schorzeniami neurologicznymi, dlatego w zespole nefrologiczno – neurologicznym podsumowaliśmy zdarzenia niepożądane związane z leczeniem plazmaferezami w tej grupie chorych. Nasze obserwacje podsumowaliśmy w publikacji: **Gala-Błądzińska A**, Mazur K, Dębiec A, Gargas K, Bartosik-Psujek H. *Safety and tolerability of therapeutic plasma exchange in autoimmune neurological diseases - a retrospective single-centre analysis* [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. Neurol Neurochir Pol. 2020.

Będąc wieloletnim konsultantem internistycznym chorych leczonych w oddziale neurologii zaobserwowałam, współistnienie zaburzeń natremii u osób z udarem mózgu. Zaburzenie to obserwuje się często już przy przyjęciu chorego do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego. We współpracy z lekarzami neurologami dokonaliśmy retrospektywnej analizy wpływu natremii, stwierdzonej przy przyjęciu do szpitala u ponad 500 chorych z udarem mózgu, na powikłania pojawiające się w okresie do 30 dni od objawów udaru. Nasza praca (**Gala-Błądzińska A et al**. *Mild hyponatremia discovered within the first 24 hours of ischemic stroke is a risk factor for early post stroke mortality*. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; 28 (10):1321-1327) pozwoliła na wyciągnięcie wniosku, że nawet łagodna hiponatremia

stwierdzana we wczesnej fazie udaru mózgu stanowi czynnik prognostyczny śmiertelności i koreluje z wielością i lokalizacją ogniska udarowego.

## 5. Badania nad nowymi metodami diagnostycznymi w raku nerki

Temat badawczy zatytułowany: „Przydatność terapii fotodynamicznej i czasów relaksacji MRI w diagnostyce raka nerki” realizuję pełniąc rolę promotora pomocniczego pracy doktorskiej lak. med. Piotra Przyczyny. To obserwacyjno-prospektywne badanie obejmuje 50 pacjentów diagnozowanych i leczonych z powodu raka nerki w onkologicznych ośrodkach w Rzeszowie. W trakcie realizacji tego projektu, w pierwszym etapie wycinki raka nerki poddawane są analizie za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) a następnie, po poddaniu terapii fotodynamicznej *in vitro*, oceniane są histopatologicznie. Efektem przeprowadzonych dotychczas badań jest doniesienie zjazdowe (Przyczyna P, **Gala-Błądzińska A**, Aebisher D. *Przydatność czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki in vitro*. W: Kuczera M. (oprac.). Analiza zagadnienia, analiza wyników - wystąpienie młodego naukowca: edycja 1: Rzeszów, 21.05.2019, Łódź, 23.05.2019, Szczecin, 29.05.2019, Wrocław, 30.05.2019: materiały konferencyjne. Kraków: Creative Time, 2019).

## 6. Badania w grupie chorych po przeszczepieniu nerki

Badania w populacji chorych po przeszczepieniu nerki są kontynuacją moich zainteresowań transplantologicznych, które zostały zapoczątkowane w trakcie stażu specjalizacyjnego z transplantologii klinicznej. Efektem tych zainteresowań była praca pogładowa: **Gala-Błądzińska A**, Durlik M. *Leukopenia po przeszczepieniu narządów unaczynionych*. Forum Nefrologiczne 2015;8,4. 222–229.

Obecnie, we współpracy z Uniwersytetem Jagiellońskim Collegium Medicum w Krakowie, pełniąc funkcję promotora pomocniczego pracy doktorskiej mgr. Małgorzaty Kielar, prowadzę prace badawcze nad analizą użyteczności diagnostycznej wybranych markerów białkowych w okresowej laboratoryjnej ocenie pacjentów ze stabilną funkcją nerki przeszczepionej.

## 7. Badania nad przebiegiem, diagnostyką i leczeniem w schorzeniach rzadkich lub o nietypowym przebiegu

Pracując od 1997 roku w wieloprofilowym szpitalu miałam możliwość w wielospecjalistycznych zespołach lekarskich diagnozować i leczyć chorych, których przebieg schorzenia lub sposób leczenia sprawiał trudności diagnostyczno – terapeutyczne. Na podstawie tych obserwacji powstały publikacje z moim współautorstwem:

- **Gala-Błądzińska A**, Mrozek A, Kędzior A, Mazur A, Darmochwał-Kolarz D. *Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus in pregnancy*. Ginekologia Polska. 2018; 89(2): 112-113.
- Młodożeniec A, **Gala-Błądzińska A**. *SARS-CoV-2 infection masquerading as a possible pulmonary embolism*. Polish Archives of Internal Medicine. 2020, s. 1-9. Publish on-line 2020 Apr 24.
- Nowak P, **Gala-Błądzińska A**, Stybel K, Filip R. *Botulinum toxin in the treatment of intestinal pseudo-obstruction following a stroke*. Neurol Neurochir Pol. 2020 Oct 7.

Prace przedstawiające problematykę leczenia z zastosowaniem eksperymentalnego leczenia kobiet w ciąży były tematami doniesień zjazdowych na międzynarodowych konferencjach naukowych (Orłowska-Florek R, Sztembis J, **Gala-Błądzińska A**. *Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with Lanreotide*. ECE2020. Endocrine Abstracts (2020) 70 AEP710 oraz Kędzior A, Kędzior T, Mrozek A, **Gala-Błądzińska A**. *Congenital nephrogenic diabetes insipidus in pregnancy*. Nephrology Dialysis Transplantation 2016; 31 (suppl. 1):372. 53rd ERA-EDTA Congress, May 21st-24th, 2016, Vienna, Austria).

### d. recenzowanie publikacji w czasopismach naukowych

Recenzowałam prace naukowe w następujących czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

Plos One (IF 2.77)

Clinica Biochemistry (IF 2.43)

Renal Failure (IF 1.68)

Disease Markers (IF 2.76)

Kidney and Blood Pressure Research (IF 2.1)

Pediatrics Polska (IF 0.11).

**e. udział w projektach badawczych**

Biorę udział w wielośrodkowych projektach badawczych:

- Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych markerów białkowych w okresowej laboratoryjnej ocenie pacjentów ze stabilną funkcją nerki przeszczepionej. Projekt we współpracy z Uniwersytetem Jagiellońskim Collegium Medicum (wykonawca projektu).
- Opracowanie bezinwazyjnej metody oceny adekwatności leczenia nerkozastępczego pacjentów przewlekle dializowanych poprzez pomiar stężeń wybranych toksyn mocznicowych w dializacie. Projekt Zakładu Fizyki Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego (wykonawca projektu).
- Ocena funkcji nerek u osób z niewydolnością mięśnia serca, poddawanych terapii resynchronizującej. Projekt we współpracy z Kliniką Kardiologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie (kierownik projektu).
- Ocena wpływu metod znieczulenia oraz rodzaju i techniki zabiegu na ryzyko okołoperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek. Projekt we współpracy Kliniki Intensywnej Terapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr2 w Rzeszowie oraz Centrum Medycznego w Łąncucie (kierownik projektu).
- Poszukiwanie biomarkerów chorób nerek w moczu i krwi pacjentów poddawanych biopsji nerki. Projekt we współpracy z Zespołem Zakładu Diagnostyki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie (wykonawca projektu).
- Ocena biomarkerów wczesnej fazy zakażenia COVID - 19 ze szczególnym uwzględnieniem funkcji nerek we współpracy z Zespołami badawczymi: Zakładu Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Laboratorium Biologii Molekularnej Przyrodniczo Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, Kliniki Chorób Zakaźnych Centrum Medycznego w Łąncucie.

Realizuję również projekty statutowe Uniwersytetu Rzeszowskiego:

- Przydatność terapii fotodynamicznej i czasów relaksacji MRI w diagnostyce raka nerki (wykonawca projektu).
- Ocena polimorfizmów genów i analiza zaburzeń epigenetycznych w diagnostyce cukrzycowej choroby nerek (kierownik projektu).
- Ocena funkcji nerek u chorych na mukowiscydozę (wykonawca projektu).

**f. staże i kursy zagraniczne**

W okresie od 26 lipca do 03 sierpnia 2020 roku odbywałam staż naukowy w Karolinska Institutet w Sztokholmie, gdzie nawiązałam współpracę naukową z zespołami badawczymi zajmującymi się m.in. schorzeniami ultra-rzadkimi. Potwierdzenie odbycia stażu stanowi załącznik Nr 9.

**g. członkostwo w towarzystwach naukowych**

Jestem aktywnym członkiem krajowych oraz międzynarodowych towarzystw naukowych:

- Towarzystwa Internistów Polskich, gdzie w latach 2018–2020 pełniłam funkcję zastępcy przewodniczącego Oddziału Rzeszowskiego TIP
- Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, gdzie w latach 2013-2019 pełniłam funkcję członka Zarządu
- Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, którego jestem członkiem
- Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, którego jestem członkiem
- Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego (European Renal Association ERA-EDTA), którego jestem członkiem
- Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (European Society of Endocrinology), którego jestem członkiem.

## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.**

### **a. działalność dydaktyczna**

Dydaktyka stanowi bardzo istotną część mojej pracy zawodowej. Od 2017 roku jestem zatrudniona na etacie adiunkta w grupie pracowników badawczo-dydaktycznych w Zakładzie Patofizjologii Człowieka Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego kierowanej przez Pana prof. dr hab. n. med. Macieja Machaczkę. W ramach pracy dydaktycznej prowadzę ćwiczenia, seminaria i wykłady z patofizjologii, nefrologii oraz transplantologii klinicznej dla studentów Kierunku Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego. Od 2019 roku jestem koordynatorem przedmiotu „Transplantologia kliniczna” na Kierunku Lekarskim Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Byłam lub nadal jestem promotorem pomocniczym w przewodach doktorskich:

- w latach 2015-2018 - lek. med. Agnieszki Żyłki na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego UJCM. Temat pracy doktorskiej: „Znaczenie wybranych markerów uszkodzenia nerek u chorych z cukrzycą typu 2”. Przewód zakończony obroną pracy doktorskiej.
- w latach 2015–2016 - mgr Małgorzaty Laskowskiej na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Temat rozprawy doktorskiej „Ocena funkcji nerek u chorych z ostrym zapaleniem trzustki we wczesnej fazie rozwoju schorzenia”. Przewód zakończony obroną pracy doktorskiej.
- od 2019 roku - mgr Małgorzaty Kielar na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego UJCM. Temat rozprawy doktorskiej: “Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych markerów białkowych w okresowej laboratoryjnej ocenie pacjentów ze stabilną funkcją nerki przeszczepionej”.
- od 2019 roku - lek. med. Piotra Przyczyny w Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Temat pracy doktorskiej: „Przydatność czasów

relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki in vitro” .

W 2019 roku byłam promotorem pomocniczym pracy inżynierskiej mgr Patrycji Paśko, na Kierunku Systemy Diagnostyczne w Medycynie, która powstała w Kolegium Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Tytuł pracy inżynierskiej: Badanie efektywności procesów filtracji toksyn w zabiegu hemodializy. Promotorem pracy był dr hab. Paweł Jakubczyk, prof. UR.

W 2018 roku założyłam Studenckie Koło Patofizjologii Uniwersytetu Rzeszowskiego „Nefron”, którego jestem opiekunem naukowym. Członkowie Koła, pod moim nadzorem pracują w zespołach zajmujących się problematyką schorzeń ultra-rzadkich oraz chorób nerek. Wyniki prac naukowych przedstawiane są na konferencjach krajowych i międzynarodowych (VI International Medical and Pharmaceutical Congress of Students and Young Scientists w Czerniowcach na Ukrainie, XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego w Rzeszowie, 22nd European Congress of Endocrinology). Praca Studenckiego Koła Patofizjologii Uniwersytetu Rzeszowskiego „Nefron” została wyróżniona podczas 3. Interdyscyplinarnego Kongresu Studenckiego Ruchu Naukowego IKONA 2019, w kategorii: Debiut roku 2019 roku.

Kierując od 1918 roku Kliniką Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej oraz Ośrodkiem Dializoterapii zajmuję się także szkoleniem lekarzy rezydentów oraz lekarzy odbywających kursy specjalizacyjne w ramach specjalizacji z chorób wewnętrznych oraz nefrologii. Byłam lub nadal jestem kierownikiem specjalizacji 2 lekarzy z chorób wewnętrznych oraz 2 lekarzy z nefrologii.

Ponadto:

- dwukrotnie (w 2017 oraz 2018 roku) byłam wykładownicą podczas kursu z perinatologii w zakresie specjalizacji z ginekologii i położnictwa prowadzonego afiliowanego przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
- kilkakrotnie prowadziłam wykłady dla ludności z zakresu prawnych i etycznych aspektów transplantologii w Polsce oraz brałam udział w audycjach radiowych i lokalnych programach telewizyjnych poświęcony zagadnieniom nefrologicznym oraz transplantologicznym,
- corocznie od 2010 roku biorę udział jako wykładownica w lokalnych spotkaniach dla pielęgniarek dializacyjnych z Podkarpacia,
- kilkakrotnie od 2015 roku byłam wykładownicą na Małopolskich Spotkaniach Nefrologicznych organizowanych przez Klinikę Nefrologii CMUJ dla lekarzy z Małopolski i Podkarpacia,
- w 2018 roku byłam wykładownicą podczas Krakowskich Dni Dializoterapii organizowanych dla lekarzy i pielęgniarek z Polski,
- w 2017 roku prowadziłam kurs specjalistyczny w zakresie Dializoterapii dla pielęgniarek organizowanym przez Ośrodek Kształcenia Pielęgniarek i Położnych w Rzeszowie
- wielokrotnie uczestniczyłam w konferencjach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym, na których przedstawiałam w formie streszczeń wyniki swoich prac naukowo-badawczych.

**b. działalność organizacyjna:**

- od 2007 roku jestem koordynatorem pracy lekarzy stażystów w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie
- w latach 2010–2018 kierowałam Ośrodkiem Dializoterapii w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie
- od 2010 roku jestem założycielem i prezesem stowarzyszenia osób dializowanych i po przeszczepieniu nerki Custos Renis
- od 2013 roku, dzięki moim staraniom i osobistemu zaangażowaniu na Podkarpaciu wykonywane są biopsje nerek własnych i przeszczepionych zarówno u osób dorosłych jak i dzieci
- od 2015 roku pełnię funkcję pełnomocnika Dyrektora do spraw jakości w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie
- w 2016 roku dzięki moim staraniom powstała pierwsza na Podkarpaciu poradnia transplantacyjna
- od 2017 roku pełnię funkcję Konsultanta Wojewódzkiego w transplantologii klinicznej dla województwa podkarpackiego
- od 2018 roku pełnię funkcję kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii, Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie
- jestem przewodniczącą Komitetu Organizacyjnego XXVI konferencji Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zaplanowanego na czerwiec 2021 roku w Rzeszowie.

Rzeszów, 16 października 2020

Agnieszka Gala-Błądzińska

