



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

AUTOREFERAT PRZEDSTAWIAJĄCY OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Doktor nauk medycznych Artur Słomka

Dr n. med. Artur Słomka
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Wydział Farmaceutyczny
Katedra Patofizjologii, Zakład Zaburzeń Hemostazy
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz
e-mail: artur.slomka@cm.umk.pl

Spis treści

1. Imię i nazwisko	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	4
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	4
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.).....	5
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	5
4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego.....	5
4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	8
4.3.1. Wstęp	8
4.3.2. Ogólna charakterystyka mikrocząstek komórkowych i ich roli w hemostazie.....	9
4.3.3. Ogólna charakterystyka układu białka Z	9
4.3.4. Uzasadnienie podjęcia badań	10
4.3.5. Cel podjętych badań.....	10
4.3.6. Omówienie uzyskanych wyników	11
4.3.7. Podsumowanie wyników badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego	17
4.3.8. Piśmiennictwo.....	18
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	19
5.1. Wskaźniki bibliograficzne.....	19
5.2. Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych	19
5.3. Działalność naukowa po uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych	20
5.4. Staże zagraniczne	22
5.5. Podsumowanie współpracy międzynarodowej.....	23
5.6. Staże krajowe.....	23
5.7. Kierowanie projektami badawczymi	24
5.8. Udział w pracach badawczo-rozwojowych	24
5.9. Promotorstwo pomocnicze rozpraw doktorskich	25
5.10. Działalność dydaktyczna	25
5.11. Recenzje publikacji.....	26

5.12. Organizowanie konferencji i szkoleń naukowych.....	26
5.13. Aktywność popularyzująca na rzecz nauki	27
5.14. Nagrody i wyróżnienia	27
5.15. Udział w szkoleniach.....	28
5.16. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych	29
5.17. Członkostwo w towarzystwach naukowych.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

1. Imię i nazwisko

Artur Słomka

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

2013	Doktor nauk medycznych w zakresie biologii medycznej. Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Rozprawa doktorska powstała w Zakładzie Zaburzeń Hemostazy Katedry Patofizjologii. Temat rozprawy doktorskiej: <i>Hepcydyna i żelazo bezpośrednio chelatowane przez deferoksaminy na tle wybranych parametrów gospodarki żelazem we krwi pępowinowej wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie.</i> Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ewa Żekanowska
2008	Magister analityki medycznej. Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.
2006	Licencjat analityki medycznej, specjalność biomedycyna laboratoryjna. Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2013-obecnie	Adiunkt, Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Patofizjologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.
2010-2013	Asystent, Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Patofizjologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Zaburzenia procesu hemostazy w chorobach sercowo-naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem roli mikrocząstek komórkowych

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

Podstawę wniosku habilitacyjnego stanowi **6** publikacji: 5 oryginalnych i 1 pogładowa, opublikowanych w latach **2015-2018** o łącznym IF równym **18,982** oraz punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) równej **160**.

1. Świtońska M, **Słomka A**, Sinkiewicz W, Żekanowska E. Tissue-factor-bearing microparticles (MPs-TF) in patients with acute ischaemic stroke: the influence of stroke treatment on MPs-TF generation. Eur J Neurol. 2015;22(2):395-401.

IF=3,956; MNiSW=35

Indywidualny wkład w powstanie pracy: opracowanie koncepcji badania, udział w rekrutacji pacjentów i grupy kontrolnej oraz udział w pozyskiwaniu materiału biologicznego do badań, udział w przeprowadzaniu badań laboratoryjnych, opracowanie i analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Udział procentowy: 60%

2. **Słomka A**, Świtońska M, Sinkiewicz W, Żekanowska E. Assessing circulating factor VIIa-antithrombin complexes in acute ischemic stroke: a pilot study. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(4):351-359.

IF=1,852; MNiSW=15

Indywidualny wkład w powstanie pracy: opracowanie koncepcji badania, uzyskanie środków finansowych na przeprowadzenie badania, udział w rekrutacji pacjentów i grupy kontrolnej oraz udział w pozyskiwaniu materiału biologicznego do badań, udział w przeprowadzaniu badań laboratoryjnych, opracowanie i analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Udział procentowy: 70%

3. **Słomka A**, Świtońska M, Sinkiewicz W, Żekanowska E. Haemostatic factors do not account for worse outcomes from ischaemic stroke in patients with higher C-reactive protein concentrations. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(3):378-385.

IF=1,983; MNiSW=25

Indywidualny wkład w powstanie pracy: opracowanie koncepcji badania, udział w rekrutacji pacjentów i grupy kontrolnej oraz udział w pozyskiwaniu materiału biologicznego do badań, udział w przeprowadzaniu badań laboratoryjnych, opracowanie i analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Udział procentowy: 70%

4. **Słomka A**, Piekus A, Kowalewski M, Pawliszak W, Anisimowicz L, Żekanowska E. Assessment of the procoagulant activity of microparticles and the protein Z system in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Angiology.* 2018;69(4):347-357.

IF=3,022; MNiSW=20

Indywidualny wkład w powstanie pracy: opracowanie koncepcji badania, udział w rekrutacji pacjentów i grupy kontrolnej oraz udział w pozyskiwaniu materiału biologicznego do badań, udział w przeprowadzaniu badań laboratoryjnych, opracowanie i analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Udział procentowy: 70%

5. **Słomka A**, Korbal P, Piekus A, Pawliszak W, Anisimowicz L, Żekanowska E. Plasma levels of the A subunit of factor XIII in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(7-8):550-553.

IF=2,658; MNiSW=30

Indywidualny wkład w powstanie pracy: opracowanie koncepcji badania, udział w rekrutacji pacjentów i pozyskiwaniu materiału biologicznego do badań, udział w przeprowadzaniu badań laboratoryjnych, opracowanie i analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Udział procentowy: 70%

6. **Słomka A**, Urban SK, Lukacs-Kornek V, Żekanowska E, Kornek M. Large extracellular vesicles: have we found the Holy Grail of inflammation? *Front Immunol.* 2018;9:2723.

IF=5,511; MNiSW=35

Indywidualny wkład w powstanie pracy: opracowanie koncepcji pracy, przygotowanie literatury źródłowej, zredagowanie manuskryptu, opracowanie części graficznej i tabel.

Udział procentowy: 70%

Kopie powyższych prac znajdują się w Załączniku nr 4.

Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim znajdują się w Załączniku nr 5.

Liczbę cytowań publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Numer publikacji	Tytuł publikacji	Liczba cytowań według bazy Google Scholar	Liczba cytowań według bazy Scopus
1	Tissue-factor-bearing microparticles (MPs-TF) in patients with acute ischaemic stroke: the influence of stroke treatment on MPs-TF generation	16	12
2	Assessing circulating factor VIIa-antithrombin complexes in acute ischemic stroke: a pilot study	3	1
3	Haemostatic factors do not account for worse outcomes from ischaemic stroke in patients with higher C-reactive protein concentrations	5	3
4	Assessment of the procoagulant activity of microparticles and the protein Z system in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery	4	2
5	Plasma levels of the A subunit of factor XIII in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery	1	0
6	Large extracellular vesicles: have we found the Holy Grail of inflammation?	0	0
Σ		29	18

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

4.3.1. Wstęp

Dane epidemiologiczne wskazują, że choroby sercowo-naczyniowe (cardiovascular diseases, CVDs) stanowią jedną z głównych przyczyn śmierci oraz niepełnosprawności dorosłych osób [1-3]. Raport „European Cardiovascular Disease Statistics” z 2017 roku wskazuje, że 45% zgonów w Europie jest spowodowanych przez CVDs [2]. Pomimo tego, że w większości krajów europejskich obserwuje się spadek liczby zgonów pacjentów z CVDs [2], choroby te nadal stanowią najpoważniejszą przyczynę umieralności w Polsce [4].

Do najczęściej występujących postaci CVDs zalicza się chorobę niedokrwienną serca (coronary artery disease, CAD), udary mózgu oraz chorobę tętnic obwodowych (peripheral artery disease, PAD) [5]. Pomimo tego, że patogeneza tych jednostek chorobowych jest złożona i obejmuje wpływ czynników socjodemograficznych i genetycznych, kluczową rolę w ich patofizjologii odgrywa proces aterogenezy. Dwa istotne czynniki determinujące rozwój blaszki miażdżycowej to zapalenie oraz uszkodzenie śródbłónka tętnic. Do klasycznych czynników ryzyka rozwoju CVDs zalicza się nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość, zmiany w profilu lipidowym, palenie tytoniu, stres i niską aktywność fizyczną [6].

Istotną rolę w progresji CVDs odgrywają zaburzenia procesu hemostazy. Hemostaza jest złożonym, wieloetapowym zjawiskiem, którego główną funkcją jest utrzymanie krwi w stanie płynnym w łożysku naczyniowym oraz zatrzymanie krwawienia w przypadku uszkodzenia ściany naczynia krwionośnego. Zainicjowanie tworzenia czopu hemostatycznego rozpoczyna się od skurczu mięśni gładkich uszkodzonego naczynia krwionośnego, aktywacji i agregacji płytek krwi oraz aktywacji osoczowych czynników krzepnięcia krwi, prowadzących do wytworzenia sieci fibrynowej. W przebiegu CVDs dochodzi do uszkodzenia endothelium oraz aktywacji komórek zapalnych, co w konsekwencji nasila potencjał prozakrzepowy [7, 8].

Ocena zaburzeń procesu krzepnięcia krwi w przebiegu CVDs jest istotna ze względu na aspekt poznawczy dotyczący patofizjologii tych chorób, ale także przedkłada się na możliwości wdrożenia nowych metod terapeutycznych. Bardzo ważne znaczenie w rozwoju choroby niedokrwiennej serca i udaru niedokrwinnego mózgu ma powstanie zakrzepów tętniczych, które ograniczają, a w konsekwencji uniemożliwiają przepływ krwi przez naczynia, co w efekcie doprowadza do niedotlenienia i martwicy komórek. Z najnowszej literatury

wynika, że w procesie tworzenia zakrzepów w naczyniach tętniczych uczestniczą mikrocząstki komórkowe (microparticles, MPs; microvesicles, MVs), posiadające silne właściwości prokoagulacyjne. Za nasiloną aktywację układu krzepnięcia krwi odpowiadać może nie tylko zwiększona generacja MPs o właściwościach prozakrzepowych, ale także zmiany w aktywności endogennych inhibitorów procesu krzepnięcia krwi. Wśród nich najwięcej uwagi poświęca się białkom C i S oraz inhibitorowi czynnika tkankowego (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) [9]. Nieliczne badania zostały poświęcone białku Z (protein Z, PZ), a jego właściwości biologiczne nie są do końca poznane [10].

4.3.2. Ogólna charakterystyka mikrocząstek komórkowych i ich roli w hemostazie

Mikrocząstki komórkowe (MPs) są rodzajem pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (extracellular vesicles, EVs) o średnicy 100-1000 nm, uwalnianych przez różne typy komórek w wyniku ich aktywacji lub apoptozy [11]. Wiele badań podstawowych i klinicznych wykazało, że MPs uczestniczą w dwóch istotnych procesach: krzepnięciu krwi oraz zapaleniu. Rola MPs jako modulatorów tych dwóch procesów wynika z obecności na ich powierzchni specyficznych antygenów, mogących nasilać lub hamować proces krzepnięcia krwi i zapalenie. Mikrocząstki komórkowe wykazują silne właściwości prokoagulacyjne w wyniku ekspozycji na swojej powierzchni ważnych aktywatorów procesu krzepnięcia krwi: czynnika tkankowego (tissue factor, TF) oraz fosfatydyloseryny (phosphatidylserine, PS), niezbędnej do powstania aktywnych form osoczowych czynników krzepnięcia [12-14]. Analiza MPs i ich właściwości prokoagulacyjnych jest przedmiotem wielu badań, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych [15]. Rola MPs w patofizjologii CVDs nie sprowadza się tylko do aktywacji procesu krzepnięcia krwi, ale wiąże się również z aktywacją komórek śródbłonna naczyniowego, nasiloną interakcją pomiędzy endothelium i komórkami układu immunologicznego, co prowadzi do rozwoju miejscowego stanu zapalnego, procesu aterogenezy i progresji blaszki miażdżycowej [16].

4.3.3. Ogólna charakterystyka układu białka Z

Ważną rolę w regulacji procesu krzepnięcia krwi odgrywają także endogenne inhibitory tego procesu, do których zalicza się białko Z (PZ). Jest to glikoproteina syntetyzowana przede wszystkim przez komórki wątroby, budową zbliżona do białek zależnych od witaminy K [10]. Białko Z nie wykazuje aktywności enzymatycznej, jest natomiast kofaktorem innej glikoproteiny – inhibitora proteazy zależnej od białka Z (protein Z-dependent protease inhibitor, ZPI). Oba białka tworzą kompleks, który hamuje aktywny X

czynnik krzepnięcia krwi [17]. Biorąc pod uwagę silne właściwości przeciwkrzepliwe układu PZ, badania dowiodły, że niskie stężenie tego białka jest ważnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zakrzepicy tętniczej [18, 19]. Dane dotyczące oceny wszystkich elementów układu białka Z oraz wzajemnych zależności pomiędzy stężeniem PZ, ZPI i X czynnika krzepnięcia krwi w chorobach sercowo-naczyniowych są jednak niekompletne i wymagają dalszych analiz.

4.3.4. Uzasadnienie podjęcia badań

Patogeneza udaru niedokrwiennego mózgu i choroby niedokrwiennej serca jest bardzo złożona. Aktualne wyniki, jak dotąd nielicznych badań podstawowych i klinicznych podkreślają, że kluczową rolę w naturalnej historii tych chorób pełnią MPs o charakterze prokoagulacyjnym. Wpływ przyczynowego leczenia udaru niedokrwiennego mózgu i choroby niedokrwiennej serca na generację i aktywność prokoagulacyjną MPs oraz stężenie MPs prezentujących na swojej powierzchni czynnik tkankowy (tissue factor-bearing microparticles MPs-TF) pozostaje jednak niewyjaśniony. Analizy wymaga również problem interakcji procesu zapalnego z potencjałem prokoagulacyjnym MPs.

4.3.5. Cel podjętych badań

Głównymi celami przeprowadzonych badań, stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego były:

1. Ocena aktywności prokoagulacyjnej MPs i stężenia MPs-TF na tle wybranych parametrów układu krzepnięcia krwi u pacjentów z dokonanym udarem niedokrwinnym mózgu - **publikacje nr 1, 2 i 3.**
2. Ocena aktywności prokoagulacyjnej MPs, stężenia MPs-TF i układu białka Z, u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca zakwalifikowanych do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego bez użycia krążenia pozaustrojowego (off-pump coronary-artery bypass grafting, off-pump CABG) – **publikacje nr 4 i 5.**
3. Określenie zależności pomiędzy aktywnością prokoagulacyjną MPs, stężeniem MPs-TF oraz wybranymi parametrami układu krzepnięcia krwi a biochemicznymi wykładnikami zapalenia u pacjentów z dokonanym udarem niedokrwinnym mózgu i chorobą niedokrwinną serca – **publikacje nr 3 i 5.**
4. Usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat roli MPs w zapaleniu – **publikacja nr 6.**

4.3.6. Omówienie uzyskanych wyników

Prace oryginalne, które stanowią podstawę osiągnięcia naukowego dotyczą dwóch populacji pacjentów. W **artykułach nr 1, 2 i 3** grupę badaną stanowili pacjenci z dokonanym udarem niedokrwiennym mózgu, natomiast **prace nr 4 i 5** odnoszą się do pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca, poddanych operacji typu off-pump CABG. **Publikacja nr 6** jest podsumowaniem wyników badań własnych i innych autorów na temat udziału MPs w zapaleniu. Jest to praca pogładowa.

W pierwszej grupie **prac (1, 2 i 3)** skupiłem się na ocenie aktywności prokoagulacyjnej MPs oraz osoczowego stężenia MPs-TF u dorosłych pacjentów z dokonanym udarem niedokrwiennym mózgu, który został rozpoznany zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia, a rozpoznanie zostało potwierdzone badaniami obrazowymi mózgu. Z badań własnych przedstawionych w **publikacjach nr 1, 2 i 3** wyłączono pacjentów z przemijającym atakiem niedokrwiennym (transient ischemic attack, TIA), chorobami nerek i wątroby. Do badań opisanych w **publikacjach oryginalnych nr 1 i 2** włączono także grupę kontrolną zdrowych ochotników.

Pierwszym postawionym celem badań własnych była analiza aktywności prokoagulacyjnej MPs oraz stężenia MPs-TF na tle wybranych parametrów obrazujących proces krzepnięcia krwi w grupie pacjentów z dokonanym udarem niedokrwiennym mózgu. W **pracach nr 1 i 2** porównałem wartości tych parametrów w pierwszej dobie udaru niedokrwiennego mózgu z grupą kontrolną klinicznie zdrowych osób. **Wykazałem, że u pacjentów w ostrej fazie udaru (pierwsza doba) następuje wzmożona generacja MPs-TF (publikacje nr 1 i 2).** Zważywszy na fakt, że ta pula MPs jest głównym źródłem aktywnego TF, obserwacja ta potwierdza zwiększone ryzyko prozakrzepowe w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu.

Głównym białkiem uczestniczącym w inicjowaniu procesu krzepnięcia krwi jest TF, który zapoczątkowuje szereg reakcji biochemicznych polegających na aktywacji osoczowych czynników krzepnięcia krwi. **Badania własne, przedstawione w publikacjach nr 1 i 2, wykazały, że nasilonej generacji MPs-TF towarzyszy spadek osoczowego stężenia TF, co może być wynikiem jego zużycia w trakcie ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu.** Zaobserwowałem także, że w pierwszej dobie udaru niedokrwiennego mózgu następuje spadek osoczowego stężenia VII czynnika krzepnięcia krwi, co również może wynikać ze zużycia się tego białka podczas aktywacji krzepnięcia krwi w ostrej fazie udaru.

Aktywny VII czynnik krzepnięcia krwi może być hamowany przez antytrombinę (AT), ale tylko jeśli czynnik ten połączony jest z TF. Powstaniu kompleksów aktywnego VII czynnika krzepnięcia krwi z antytrombiną (VIIa-AT) towarzyszy uwolnienie TF, dlatego stężenie krążących kompleksów VIIa-AT odzwierciedla w sposób pośredni ilości TF krążącego we krwi. **Przeprowadzone badania wykazały, że w pierwszej dobie udaru niedokrwiennego mózgu następuje spadek osoczowego stężenia VIIa-AT. Te obserwacje opisane zostały w publikacji nr 2.** Wzajemne relacje pomiędzy TF, VII czynnikiem krzepnięcia krwi i VIIa-AT są niedostatecznie poznane, a badania własne oceniające te zależności należą do pierwszych opracowań poświęconych temu zagadnieniu. **Niskie osoczowe stężenie VIIa-AT potwierdza, że w przebiegu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu następuje zużycie TF oraz VII czynnika krzepnięcia krwi, które aktywnie uczestniczą w procesie formowania materiału zatorowo-zakrzepowego.**

Ważnym celem badań własnych była ocena dynamiki zmian parametrów obrazujących proces krzepnięcia krwi, które zachodzą u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. W badaniach własnych podjęto się przeanalizowania wpływu leczenia przyczynowego udaru niedokrwiennego mózgu na aktywność prokoagulacyjną MPs i osoczowe stężenie MPs-TF. Główną przyczynową metodą leczenia udaru niedokrwiennego mózgu jest tromboliza, która polega na dożylnym podaniu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPa, alteplaza) w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów klinicznych udaru. W literaturze naukowej znaleźć można przede wszystkim badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dożylnego podania alteplazy. Brak jest doniesień odnośnie wpływu tej terapii na układ krzepnięcia krwi, a szczególnie na aktywność prokoagulacyjną MPs i stężenie MPs-TF. Taka analiza jest istotna z punktu widzenia klinicznego, zważywszy na problemy pojawiające się podczas leczenia trombolitycznego, takie jak nieskuteczność terapii, stany nadkrzepliwości krwi czy powikłania krwotoczne. Z tego względu przeprowadzone badania mają wyjątkowo nowatorski charakter i pozwalają na pogłębioną analizę zmian zachodzących w procesie krzepnięcia krwi w trakcie leczenia trombolitycznego. Realizacja postawionego celu była możliwa dzięki pobraniu krwi od pacjentów z dokonanym udarem niedokrwiennym mózgu także w siódmej dobie po przyjęciu do szpitala. **Przeprowadzone badania wykazały, że u pacjentów leczonych alteplazą nie dochodzi do wzmożonej generacji MPs i MPs-TF. Wzrost aktywność prokoagulacyjna MPs w siódmej dobie od wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu zaobserwowałem wyłącznie w grupie pacjentów nieleczonych trombolizą (publikacja nr 1).** Nową obserwacją wynikającą z badań własnych jest także

wpływ alteplazy na stężenie VII czynnika krzepnięcia krwi. W grupie pacjentów, u których zastosowano dożylną trombolizę zaobserwowałem **niższe osoczowe stężenie FVII tydzień po przyjęciu do szpitala w porównaniu do pierwszej doby (publikacja nr 2).** Wyniki badań własnych potwierdzają istotny wpływ trombolizy na układ krzepnięcia krwi. Bardzo ważnym wnioskiem płynącym z obserwacji własnych jest konieczność uzupełnienia badań o bardziej szczegółową ocenę wpływu alteplazy na układ hemostazy, z uwzględnieniem potencjału fibrynolitycznego, czym zajmuję się obecnie.

W rutynowej diagnostyce neurologicznej pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu stosuje się skale klinimetryczne, które pozwalają na ocenę nasilenia deficytu neurologicznego (Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia, National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) oraz ocenę funkcjonowania chorych (zmodyfikowana Skala Rankina, modified Rankin Scale, mRS oraz skala Barthela, Barthel Index, BI). W **publikacjach nr 1 i 2** podjąłem się oceny zależności pomiędzy aktywnością prokoagulacyjną MPs, stężeniem MPs-TF i wybranych parametrów układu krzepnięcia krwi a wynikami skal klinimetrycznych. W **publikacji nr 1** wykazałem, że pacjenci z ciężkim udarem (NIHSS ≥ 16) charakteryzują się niższym osoczym stężeniem TF w porównaniu do pacjentów z udarem lekkim (NIHSS < 5). Wskazuje to na bezpośredni związek pomiędzy ciężkością udaru a aktywacją układu krzepnięcia krwi oraz sugeruje, że w przebiegu ciężkiego udaru dochodzi do zużycia krążącego TF, prawdopodobnie w wyniku tworzenia zakrzepów.

Obecnie podkreśla się, że udar niedokrwienny mózgu jest chorobą o podłożu zapalnym. Z tego względu w kolejnej **pracy (nr 3)** podjąłem się oceny zależności pomiędzy aktywnością prokoagulacyjną MPs oraz stężeniem MPs-TF a podstawowym laboratoryjnym wskaźnikiem stanu zapalnego jakim jest białko C-reaktywne (C-reactive protein, CRP). Badania te dotyczyły pierwszej doby udaru i potwierdziły, że **stan zapalny, oceniany za pomocą pomiaru stężenia CRP, nie wpływa na aktywność prokoagulacyjną MPs oraz stężenie MPs-TF.** Ponadto, **praca nr 3** jest kontynuacją badań, których wyniki zostały uprzednio przedstawione w **publikacjach nr 1 i 2.** Dotyczy to związku pomiędzy stanem klinicznym pacjentów ocenianym za pomocą skal NIHSS i BI a stężeniem CRP w chwili rozpoznania udaru niedokrwiennego mózgu. Badania innych autorów wskazują, że wysokie stężenie CRP koresponduje z nasiloną ciężkością udaru. Podobnej obserwacji dokonałem w **publikacji nr 3.** Wykazałem, że pacjenci ze stężeniem CRP powyżej 3 mg/L w chwili rozpoznania udaru niedokrwiennego mózgu charakteryzują się wysokimi wartościami

w skali NIHSS oraz niskimi wynikami BI. Stąd wniosek, że białko C-reaktywne wykazuje związek ze stanem klinicznym pacjentów z rozpoznany udarem niedokrwiennym mózgu.

Aktywność układu krzepnięcia krwi regulowana jest przez endogenne inhibitory krzepnięcia krwi. Wśród szeregu białek posiadających taką aktywność TFPI jest głównym inhibitorem drogi krzepnięcia krwi inicjowanej przez TF. Jego mechanizm działania polega na bezpośrednim hamowaniu aktywnego X czynnika krzepnięcia krwi oraz zahamowaniu aktywności kompleksu TF-FVIIa-FXa. W publikacjach nr 1 i 3 oceniłem osoczowe stężenie TFPI u pacjentów z dokonanym udarem niedokrwiennym mózgu. **Pierwszą istotną obserwacją było wykazanie, że stężenie TFPI w pierwszej dobie udaru jest wyższe w porównaniu do stężenia obserwowanego w grupie zdrowych osób.** Głównym źródłem TFPI krążącego we krwi są komórki śródbłónka naczyń krwionośnych. **Wysokie osoczowe stężenie TFPI odnotowane u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu wskazuje na aktywację i uszkodzenie komórek śródbłónka naczyniowego, co w konsekwencji może nasilać prozapalne właściwości tych komórek, prowadzić do tendencji prozakrzepowych i wzmacniać zapalenie w obrębie uszkodzonych tkanek.** Klinicznie cenną i nową obserwacją opisaną w publikacji nr 3 jest związek pomiędzy stężeniem TFPI a skalą NIHSS. **Osoczowe stężenie TFPI w pierwszej dobie udaru niedokrwiennego mózgu korelowało dodatnio z ciężkością udaru.** Stanowi to potwierdzenie związku pomiędzy stopniem uszkodzenia śródbłónka naczyń krwionośnych a stanem klinicznym pacjenta.

Podsumowując, przeprowadzone badania własne pozwalają wnioskować, że w patomechanizmie obserwowanych w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu stanów nadkrzepliwości istotne znaczenie odgrywa nasilona generacja MPs o właściwościach prokoagulacyjnych. Niezwykle ważne z punktu klinicznego jest to, że zastosowane leczenie trombolityczne może ograniczać aktywność prokoagulacyjną MPs.

Drugą grupą badań własnych stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego była ocena aktywności prokoagulacyjnej MPs, stężenia MPs-TF oraz układu białka Z u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca, którzy zostali zakwalifikowani do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego bez użycia krążenia pozaustrojowego (off-pump CABG). Obecnie pomostowanie aortalno-wieńcowe jest najskuteczniejszą przyczynową metodą leczenia choroby niedokrwiennej serca. Klasyczną formą tego zabiegu jest operacja z użyciem krążenia pozaustrojowego (on-pump CABG), natomiast operację off-pump przeprowadza się na bijącym sercu. Wiele uwagi poświęcono wpływowi operacji on-pump

CABG na układ krzepnięcia krwi, jednak wpływ zabiegu bez użycia krążenia pozaustrojowego na MPs i MPs-TF pozostaje nieznany. Przeprowadzone badania należą do pierwszych opracowań oceniających wyżej wymienione parametry krzepnięcia krwi w tej grupie pacjentów. W przedstawionych **pracach nr 4 i 5** grupę badaną stanowili dorośli mężczyźni, którzy zostali zakwalifikowani do pierwszej, planowej, izolowanej operacji typu off-pump CABG, a grupę kontrolną stanowili klinicznie zdrowi ochotnicy. W pierwszej kolejności porównałem aktywność prokoagulacyjną MPs, stężenie MPs-TF oraz stężenie trzech elementów składowych układu białka Z (PZ, ZPI, FX) pomiędzy grupą pacjentów zakwalifikowanych do operacji off-pump CABG a zdrowymi osobami. **Stwierdziłem, że pacjenci przed wykonaniem zabiegu charakteryzowali się istotnie wyższym osoczym stężeniem MPs-TF w porównaniu do kontroli, co podobnie jak w przypadku pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (publikacja nr 1 i 2), przemawia za nasilonym potencjałem prozakrzepowym.** Wyniki te zostały opisane w **publikacji nr 4.**

Jak wspomniano wyżej, zmiany w procesie krzepnięcia krwi w wyniku przeprowadzenia klasycznej operacji CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego są dobrze poznane. Biorąc pod uwagę brak doniesień dotyczących oceny wpływu operacji bez użycia krążenia pozaustrojowego na układ krzepnięcia krwi w **publikacji nr 4** przeanalizowałem aktywność prokoagulacyjną MPs oraz stężenie MPs-TF przed oraz tydzień po zabiegu off-pump CABG. **Zaobserwowałem istotny wpływ tego typu operacji kardiochirurgicznej na badane parametry. We krwi pobranej siedem dni po pomostowaniu aortalno-wieńcowym stwierdziłem istotny spadek stężenia MPs-TF w porównaniu do stężenia obserwowanego przed zabiegiem.** Należy pamiętać, że ta pula mikrocząstek komórkowych jest głównym źródłem TF inicjującego proces krzepnięcia krwi, **dlatego niskie stężenie MPs-TF stwierdzone tydzień po operacji off-pump CABG przemawia za wnioskiem, że ten typ zabiegu nie nasila potencjału prozakrzepowego u operowanych pacjentów, co jest bardzo ważną obserwacją z klinicznego punktu widzenia.**

Wśród endogennych inhibitorów procesu krzepnięcia krwi najmniej poznany białkiem jest PZ. Pojedyncze prace kliniczne wykazały, że niskie osocze stężenie PZ jest powiązane z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych. **Z tego powodu w publikacji nr 4 podjąłem się oceny wpływu operacji typu off-pump CABG na układ białka Z. Ten artykuł należy do pierwszych dostępnych w literaturze, w którym wykazałem istotny wzrost osocze stężenia PZ tydzień po operacji off-pump CABG.** Biorąc pod uwagę główną funkcję PZ jako inhibitora procesu krzepnięcia krwi wzrost stężenia PZ może

ograniczać ryzyko powikłań zakrzepowych po operacji off-pump CABG. W interpretacji uzyskanych wyników należy także podkreślić, że PZ posiada potencjał proangiogeny i uczestniczy w gojeniu się ran. **Można więc przypuszczać, że obserwowany pooperacyjny wzrost osocznego stężenia PZ sprzyja rewaskularyzacji mięśnia sercowego i gojeniu się rany pooperacyjnej.**

W badaniach własnych dużą uwagę poświęciłem ocenie zależności pomiędzy parametrami obrazującymi proces krzepnięcia krwi a laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego. Powszechnie wiadomo, że podstawą w patogenezie choroby niedokrwiennej serca jest proces zapalny, jednak dane dotyczące wpływu operacji off-pump CABG na biochemiczne parametry służące ocenie stanu zapalnego są niekompletne. Ostatnim etapem w procesie krzepnięcia krwi jest wytworzenie sieci fibryny, której stabilizację zapewnia XIII czynnik krzepnięcia krwi. Szeroka aktywność biologiczna XIII czynnika krzepnięcia krwi nie ogranicza się wyłącznie do uformowania sieci fibrynowej, ale ten osoczkowy czynnik uczestniczy w gojeniu ran oraz w zapaleniu. Pojedyncze badania eksperymentalne wykazały, że aktywność XIII czynnika krzepnięcia krwi jest kluczowa w rozwoju zapalenia, a jego hamowanie ogranicza proces zapalny. Z tego powodu celem badań własnych zaprezentowanych **w artykule nr 5** była analiza stężenia aktywnej podjednostki A XIII czynnika krzepnięcia krwi (A subunit of factor XIII, FXIII-A) oraz dwóch laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego, białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (high-sensitivity CRP, hsCRP) oraz stężenia fibrynogenu. **Publikacja nr 5 jest, według mojej wiedzy, pierwszym badaniem, które wykazało spadek stężenia FXIII-A tydzień po operacji off-pump CABG, z jednoczesnym istotnym wzrostem stężenia hsCRP i fibrynogenu. Spadek stężenia FXIII-A może wynikać ze zużycia się tego osoczkowego czynnika krzepnięcia w procesie gojenia się ran pooperacyjnych.**

Podsumowując, głównym wnioskiem wynikającym z tej części badań własnych jest obserwacja wskazująca na istotną rolę mikrocząstek komórkowych o charakterze prokoagulacyjnym w patofizjologii choroby niedokrwiennej serca. Niezwykle ważną obserwacją, o dużym znaczeniu klinicznym jest to, że operacja pomostowania aortalno-wieńcowego bez użycia krążenia pozaustrojowego nie prowadzi do nasilonej generacji mikrocząstek komórkowych, a tym samym nie nasila tendencji do pooperacyjnych powikłań prozakrzepowych.

Podsumowaniem badań własnych oraz przeglądu piśmiennictwa dotyczącego roli MPs w procesach zapalnych jest **publikacja nr 6**. Do przygotowania artykułu wykorzystano 295 pozycji literaturowych, przede wszystkim artykułów o charakterze badawczym, w tym opublikowanych badań własnych. Zasadnicze rozdziały artykułu zostały poświęcone pro- i przeciwzapalnej roli trzech głównych typów MPs, uwalnianych przez płytki krwi (platelet-derived MVs, PMVs), komórki śródbłónka naczyniowego (endothelial-derived microvesicles, EMVs) oraz leukocyty (leukocyte-derived microvesicles, LMVs). Każdy z podrozdziałów opisuje mechanizmy pro- i przeciwzapalnego działania MPs z uwzględnieniem klinicznego znaczenia tych procesów. **Artykuł nr 6** został opublikowany w czasopiśmie *Frontiers in Immunology*, które obecnie zajmuje 6. miejsce na liście najczęściej cytowanych czasopism z zakresu immunologii według *Journal Citation Reports* oraz pierwsze miejsce wśród czasopism o statusie open access. Praca powstała we współpracy z naukowcami z Uniwersytetu w Bonn oraz Uniwersytetu Kraju Saary. **Praca nr 6** stanowi wartościowe podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego roli MPs w reakcjach zapalnych i jest świadectwem umiejętności prowadzenia współpracy międzynarodowej.

4.3.7. Podsumowanie wyników badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego

Najważniejsze wnioski płynące z przeprowadzonych badań, będących podstawą osiągnięcia naukowego, to:

1. W patomechanizmie stanów nadkrzepliwości krwi, obserwowanych w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu i choroby niedokrwiennej serca istotne znaczenie odgrywa nasilona generacja mikrocząstek komórkowych o właściwościach prokoagulacyjnych, szczególnie MPs przenoszących czynnik tkankowy.
2. Zastosowanie przyczynowego leczenia trombolitycznego, w przeciwieństwie do konwencjonalnego leczenia udaru niedokrwienego mózgu, może ograniczać generację mikrocząstek komórkowych, a tym samym zmniejszać ryzyko powikłań zakrzepowych.
3. Operacja pomostowania aortalno-wieńcowego bez użycia krążenia pozaustrojowego nie indukuje powstawania mikrocząstek komórkowych prezentujących czynnik tkankowy, które posiadają najsilniejsze właściwości prokoagulacyjne, a tym samym zmniejsza się ryzyko pooperacyjnych powikłań zatorowo-zakrzepowych.
4. Wyniki badań własnych wskazują na możliwość zastosowania pomiaru mikrocząstek komórkowych w diagnostyce i monitorowaniu chorób sercowo-naczyniowych.

4.3.8. Piśmiennictwo

1. Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care. World Health Organization, 2016.
2. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, 2017.
3. Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):67-492.
4. Jankowski P. Zasady profilaktyki chorób układu krążenia w 2018 roku. *Kardiologia Inwazyjna*. 2017;12(6):42-48.
5. Karunathilake SP et al. Secondary prevention of cardiovascular diseases and application of technology for early diagnosis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5767864.
6. Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol*. 2010 ;105(1 Suppl):3-9.
7. Mary Louise Turgeon. *Clinical Hematology: Theory and Procedures*. Wolters Kluwer, 2017.
8. Lowe G et al. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? *Thromb Haemost*. 2014;112(5):860-7.
9. Dahlbäck B. Novel insights into the regulation of coagulation by factor V isoforms, tissue factor pathway inhibitor α , and protein S. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1241-1250.
10. Vasse M. The protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor complex. Systemic or local control of coagulation? *Hamostaseologie*. 2011;31(3):155-8.
11. Raposo G et al. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013;200(4):373-83.
12. van Es N et al. Clinical significance of tissue factor-exposing microparticles in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(7):718-27.
13. Morel O et al. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):15-26.
14. Lentz BR. Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res*. 2003;42(5):423-38.
15. Badimon L et al. Microvesicles in atherosclerosis and angiogenesis: from bench to bedside and reverse. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:77.
16. Baron M et al. Cell-derived microparticles in atherosclerosis: biomarkers and targets for pharmacological modulation? *J Cell Mol Med*. 2012;16(7):1365-76.
17. Han X et al. Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood*. 2000;96(9):3049-55.
18. Sofi F et al. Protein Z plasma levels in different phases of activity of coronary atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(10):2254-8.
19. Sofi F et al. A meta-analysis of potential risks of low levels of protein Z for diseases related to vascular thrombosis. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):749-56.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Wskaźniki bibliograficzne

Efektem mojej pracy naukowej są publikacje o łącznej wartości IF **44,288** oraz punktacji MNiSW wynoszącej **526**. Po wyłączeniu prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego, sumaryczny Impact Factor pozostałych prac wynosi **25,306** a punktacja MNiSW **366**. Całkowita liczba cytowań moich prac wynosi **95** według bazy Google Scholar oraz **46** według bazy Scopus. Wskaźnik Hirscha wynosi **6** według bazy Google Scholar i **4** według bazy Scopus. Zdecydowana większość moich prac została opublikowana po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Wskaźnik IF dla prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora wynosi **6,66** przy liczbie punktów MNiSW wynoszącej **141**. Sumaryczna wartość IF prac po uzyskaniu stopnia doktora wynosi **35,628 (MNiSW=385)**.

5.2. Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Swoją działalność naukową rozpocząłem podczas studiów na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy, działając w Studenckim Kole Naukowym Medycyny Laboratoryjnej. Prowadzona działalność naukowa zakończyła się opublikowaniem jednej pracy pogładowej (**publikacja nr III.1, załącznik 6**) oraz prezentacją wyników badań na konferencji naukowej (**streszczenie nr X.B.1, załącznik 6**).

W 2008 roku rozpocząłem studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy. Badania prowadzone w ramach studiów doktoranckich dotyczyły oceny metabolizmu żelaza we krwi pępowinowej noworodków urodzonych o czasie i przedwcześnie. W rozprawie doktorskiej skupiłem się przede wszystkim na ocenie stężenia hepcydyny i żelaza bezpośrednio chelatowanego przez deferoksaminy (desferrioxamine-chelatable iron, DCI). W celu przeprowadzenia badań nawiązałem współpracę z Oddziałem Klinicznym Noworodków, Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy oraz Katedrą Chemii Leków Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy. Jednym z celów badań prowadzonych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora było opracowanie metody analitycznej służącej do oznaczania stężenia DCI, opartej na zdolności deferoksaminy do chelatowania żelaza nie związanego z transferyną i pomiarze ilości powstającego produktu (ferroksaminy) przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (high-performance liquid chromatography, HPLC). Wyniki tych badań zostały opublikowane w czasopiśmie Journal of Separation Science (**publikacja nr I.2, załącznik 6**). Obok opracowania własnej

metody analitycznej, celem moich badań była ocena gospodarki żelazem u noworodków z wykorzystaniem metod chemometrycznych – analizy klastrow (cluster analysis, CA) i analizy głównych składowych (principal component analysis, PCA). Metody te są przykładem analizy wielowymiarowej i pozwalają na uchwycenie zależności pomiędzy badanymi parametrami, które są często niewidoczne w klasycznej analizie dwuparametrowej. Rezultaty uzyskane w wyniku zastosowania metod chemometrycznych zostały przedstawione w **publikacji nr I.3 (załącznik 6)**. Wyniki badań własnych będące podstawą rozprawy doktorskiej zostały zaprezentowane także na kilku zjazdach i konferencjach, w formie wystąpień ustnych lub plakatów (**streszczenia nr X.B.4-X.B.10, załącznik 6**). Obok artykułów oryginalnych w trakcie realizacji rozprawy doktorskiej opublikowałem 7 prac pełnotekstowych dotyczących metabolizmu żelaza (**publikacje nr I.1, III.2-III.7, załącznik nr 6**). Moje zainteresowania badawcze dotyczyły także oceny gospodarki żelazem w przebiegu czerwienicy prawdziwej (**publikacje nr I.4, IV.3, streszczenia nr X.A.1, X.B.2, X.B.3, załącznik 6**). W trakcie studiów doktoranckich opublikowałem także dwa rozdziały w monografiach konferencyjnych (**publikacja nr IV.1 i IV.2, załącznik 6**).

Przed uzyskaniem stopnia doktora aplikowałem także o finansowanie badań w ramach **Konkursu Narodowego Centrum Nauki Iuventus Plus** (2012 r.). Projekt pt. „Ocena mechanizmów regulujących gospodarkę żelazem u noworodków urodzonych przedwcześnie” (IP2012 042472) nie uzyskał jednak finansowania.

5.3. Działalność naukowa po uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Po uzyskaniu stopnia doktora moje zainteresowania naukowe koncentrują się na dwóch głównych kierunkach badań. Pierwszym z nich jest ocena metabolizmu żelaza w fizjopatologii człowieka, szczególnie w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu oraz niewydolności serca (**publikacje nr I.5, I.11, III.11, III.12, XII.1 oraz streszczenia nr X.A.5, X.B.12, X.B.14-X.B.16, załącznik nr 6**).

Drugim kierunkiem badań jest ocena procesu krzepnięcia krwi, a obok badań tego procesu u ludzi moje zainteresowania naukowe koncentrowały się także na ocenie mechanizmów krzepnięcia krwi u zwierząt. Badania te prowadzone były we współpracy z Katedrą Biochemii i Biotechnologii Zwierząt Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy. Celem badań była ocena wpływu różnych prebiotyków podanych *in ovo* na parametry krzepnięcia krwi, szczególnie TF i TFPI, u drobiu w zależności od tygodnia życia.

Najważniejszym efektem tej współpracy było pełnienie przeze mnie **funkcji promotora pomocniczego w zakończonym przewodzie doktorskim doktora inżyniera Mateusza Buzale** (temat rozprawy doktorskiej: Variability of secondary hemostasis in broiler chickens administered in ovo with selected prebiotics, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy, 13.11.2015 r.). Prowadzone badania pozwoliły także na publikację jednej pracy oryginalnej (**I.7, załącznik 6**) prezentującej główne obserwacje z prowadzonych badań, jednej pracy poglądowej podsumowującej dotychczasowy stan wiedzy o krzepnięciu krwi u drobiu (**publikacja nr III.13, załącznik 6**) oraz doniesień konferencyjnych (**streszczenia nr X.A.4, X.B.11 załącznik 6**).

Kolejnym nurtem badań prowadzonych po uzyskaniu stopnia doktora jest ocena roli MPs i MPs-TF w zaburzeniach procesu krzepnięcia krwi u noworodków. Badania te realizowane są wspólnie z Oddziałem Klinicznym Noworodków, Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy. Efektem tej współpracy jest jeden artykuł oryginalny (**publikacja nr XII.2, załącznik nr 6**) oraz doniesienia zjazdowe (**streszczenia nr X.A.3 i X.A.9, załącznik nr 6**), prezentowane podczas 23rd Biennial International Congress on Thrombosis w Walencji oraz 13th World Congress of Perinatal Medicine w Belgradzie.

Obecnie realizuję, wspólnie z naukowcami z **Institut Català de Ciències Cardiovasculars (Barcelona, Hiszpania)** projekt, który finansowany jest ze środków uzyskanych przeze mnie w **Konkursie Narodowego Centrum Nauki Miniatura-2** (2018/02/X/NZ5/00243). Celem badania jest ustalenie, czy we krwi pacjentów z rozpoznany udarem niedokrwiennym mózgu następuje generacja MPs o potencjale fibrynolitycznym oraz określenie związku tego rodzaju MPs z osoczym układem fibrynolizy i stanem klinicznym pacjentów, w tym zastosowanym leczeniem trombolitycznym. Badania nad zaburzeniami procesu krzepnięcia krwi w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu prowadzona są także przeze mnie we współpracy z klinicystami Oddziału Neurologicznego z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica w Pile oraz Kliniki Neurochirurgii i Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy. Badania znajdują się w fazie kwalifikacji pacjentów do badań i do chwili obecnej wstępne wyniki zaprezentowałem podczas 10th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair w Dreźnie (**streszczenie nr X.A.12, załącznik nr 6**).

Kolejnym badaniem w którym obecnie uczestniczę jest Projekt BINER (Novel **B**iochemical markers for predicting type 2 **N**eurological complications of surgical coronary **R**evascularization), zarejestrowany na stronie amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia ClinicalTrials.gov pod numerem NCT03493256. Badanie to prowadzone jest we współpracy z Katedrą Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy oraz Kliniką Kardiologii Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy. Celem projektu jest ocena przydatności krążących markerów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego

w diagnostyce dysfunkcji poznawczych (postoperative cognitive dysfunction, POCD) po operacji typu off-pump CABG. W chwili obecnej opublikowane zostały wstępne wyniki badań (**publikacja nr XII.4, załącznik 6**). W swoim dorobku naukowym posiadam także dwa badania typu metaanalizy (**publikacje nr I.8 i I.14, załącznik 6**).

5.4. Staże zagraniczne

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora pięciokrotnie uczestniczyłem w stażach zagranicznych organizowanych w ramach Programu Erasmus oraz Erasmus Plus. Celem staży, które odbyłem w latach 2014-2016 było prowadzenie zajęć dydaktycznych ze studentami kierunku lekarskiego, podczas których omawiałem zagadnienia dotyczące metabolizmu żelaza w fizjopatologii człowieka. Dwa kolejne staże miały charakter szkoleniowy, podczas których poznałem zasady cytometrycznego oznaczania mikrocząstek komórkowych w materiałach biologicznych.

W poniższej tabeli znajduje się wykaz odbytych staży zagranicznych.

Rok odbycia stażu	Uczelnia/Ośrodek
2018	Universität des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, Homburg, Niemcy
2017	Institut Català de Ciències Cardiovasculars (ICCC), Barcelona, Hiszpania
2016	Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Faculty of Medicine, Koszyce, Słowacja
2015	Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa”, Faculty of Medicine, Jassy, Rumunia

2014Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Faculty of Medicine, **Bolu, Turcja**

Współpraca, która rozpoczęła się odbytym w 2017 roku stażem pod kierunkiem prof. Liny Badimon (Institut Català de Ciències Cardiovasculars), jest nadal kontynuowana w projekcie finansowanym w ramach programu **Miniatura-2**, którego jestem kierownikiem. Efektem stażu odbytego w 2018 roku jest także **publikacja nr 6**, będąca częścią osiągnięcia habilitacyjnego.

5.5. Podsumowanie współpracy międzynarodowej

1. Współpraca z profesorem L. Badimon, Institut Català de Ciències Cardiovasculars (Barcelona, Hiszpania) – realizacja projektu „Ocena krążących mikrocząstek komórkowych o potencjale fibrynolitycznym u pacjentów z dokonanym udarem niedokrwiennym mózgu poddanych leczeniu trombolitycznemu”.
2. Współpraca z doktorem M. Kornek, Abteilung für Onkologie, Hämatologie, Immunonkologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Bonn (Bonn, Niemcy) – realizacja projektu określającego rolę MPs jako „płynnej biopsji” w diagnostyce nowotworów wątroby.
3. Współpraca z profesorem J. Eikelboom, Division of Hematology & Thromboembolism, McMaster University (Hamilton, Kanada) – realizacja projektu określającego rolę PZ w ostrej i przewlekłej fazie udaru niedokrwiennego mózgu.

5.6. Staże krajowe

W latach 2011-2012 odbyłem roczny staż w ramach wolontariatu w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Kujawsko-Pomorskiego Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy. W 2011 r. odbyłem staż w przedsiębiorstwie Kselmed s.c. w ramach Programu „Z nauki do biznesu”. W ramach Programu „Z nauki do biznesu – II edycja” odbyłem kolejny staż w przedsiębiorstwie Kselmed s.c w 2014 r.

5.7. Kierowanie projektami badawczymi

Trzykrotnie kierowałem grantami dla Młodych Naukowców (MN), które zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Rok	Numer grantu	Tytuł grantu
2016	MN-2/WF/2016	Udział krążących kompleksów czynnika VIIa-antytrombina (VIIa-AT) w zaburzeniach krzepnięcia krwi w ostrym niedokrwiennym udarze mózgu u pacjentów poddanych leczeniu trombolitycznemu
2012	MN-1/WF-SD	Hepcydyna i jej molekularne regulatory - neogenina i matrypaza 2 we krwi pępowinowej noworodków
2011	MN-6/WF	Udział żelaza niezwiązanego z transferyną w etiopatogenezie uszkodzeń centralnego układu nerwowego u wcześniaków

Obecnie jestem kierownikiem grantu **Miniatura-2** (Ocena krążących mikrocząstek komórkowych o potencjale fibrynolitycznym u pacjentów z dokonany udarem niedokrwiennym mózgu poddanych leczeniu trombolitycznemu, 2018/02/X/NZ5/00243). Koniec projektu przewidziany jest na wrzesień 2019 r.

5.8. Udział w pracach badawczo-rozwojowych

Trzykrotnie byłem głównym wykonawcą w projektach badawczo-rozwojowych, które zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Rok	Tytuł projektu	Źródło finansowania
2014-2015	Wykorzystanie innowacyjnej metody oznaczania czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, activated partial thromboplastin time) z zastosowaniem zmodyfikowanego koagulometru K-3002 Optic w procesie diagnostyczno - terapeutycznym zaburzeń krzepnięcia krwi.	Voucher Badawczy
2013	Opracowanie wartości referencyjnych czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time, aPTT) w grupie 300 zdrowych ochotników w różnych grupach wiekowych.	inLAB - Innowacyjne laboratorium współpracy nauki i biznesu

2013

Opracowanie nowej metody oznaczania czasu aPTT służącej budowie innowacyjnego koagulometru.

Voucher Badawczy

W 2018 r. zostałem także **ekspertem Projektu Fundusz Badań i Wdrożeń – Voucher Badawczy**. Moja rola jako eksperta polegała na ocenie wniosków z zakresu inteligentnej specjalizacji dla województwa kujawsko-pomorskiego zdrowie i turystyka zdrowotna.

5.9. Promotorstwo pomocnicze rozpraw doktorskich

W 2015 r. pełniłem funkcję promotora pomocniczego w zakończonym przewodzie doktorskim dr inż. Mateusza Buząły: Variability of secondary hemostasis in broiler chickens administered in ovo with selected prebiotics. Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt (13.11.2015 r.).

5.10. Działalność dydaktyczna

Jako pracownik naukowo-dydaktyczny, od 2010 roku, prowadzę zajęcia dydaktyczne z następujących przedmiotów:

1. **Patofizjologia** – II i III roku analityki medycznej, III roku farmacji oraz II roku kierunku lekarskiego.
2. **Pathophysiology** – II roku kierunku lekarskiego (English Division).
3. **Hematologia laboratoryjna** – IV rok kierunku analityka medyczna.

Moje zajęcia dydaktyczne oceniane są bardzo wysoko, co znajduje odzwierciedlenie w ich corocznej ocenie przez studentów. W 2018 r. otrzymałem wyróżnienie za **wysoką jakość ćwiczeń** prowadzonych ze studentami w roku akademickim 2017/2018.

Oprócz ćwiczeń ze studentami wyżej wymienionych kierunków prowadzę także internetowy kurs „**Hematologia laboratoryjna**” na platformie Moodle UMK. W bieżącym roku akademickim prowadziłem także zajęcia fakultatywne „**Metabolizm żelaza w fizjopatologii człowieka**” dla studentów I, II i III roku analityki medycznej. Jestem także opiekunem naukowym Studenckiego Koła Naukowego Hematologii Laboratoryjnej. W ramach działalności Koła Naukowego powstał artykuł oryginalny (**publikacja nr I.13, załącznik 6**) oraz rozdział w monografii konferencyjnej, która zostanie opublikowany po

zakończeniu V Ogólnopolskiej Konferencji Interdyscyplinarnej „Eureka” (tytuł rozdziału: Czynniki VII krzepnięcia krwi jako główny element procesu krzepnięcia krwi).

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora pełniłem funkcję opiekuna 12 prac magisterskich na kierunkach analityka medyczna i farmacja. Obecnie jestem opiekunem 2 prac magisterskich na kierunku analityka medyczna. **Trzynastokrotnie** recenzowałem prace magisterskie na kierunkach analityka medyczna i farmacja.

5.11. Recenzje publikacji

Pełnię funkcję recenzenta w czasopismach umieszczonych na **Liście Filadelfijskiej**. Moje recenzje są także prezentowane w internetowym serwisie dla recenzentów Publons.

Byłem recenzentem w następujących czasopismach (2015-2019):

1. Journal of Diabetes and its Complications (IF=2,792) – 1 recenzja.
2. Medicine (IF=2,028) – 28 recenzji.
3. International Journal of Laboratory Hematology (IF=1,919) – 1 recenzja.
4. Journal of International Medical Research (IF=1,023) – 1 recenzja.
5. Nigerian Journal of Clinical Practice (IF=0,713) – 4 recenzje.
6. JRSMD Cardiovascular Disease – 1 recenzja.

5.12. Organizowanie konferencji i szkoleń naukowych

Byłem współorganizatorem następujących konferencji i szkoleń:

1. Forum Przedsiębiorczości Akademickiej (07.06.2017 r., Toruń).
2. II Ogólnopolska Konferencja Naukowa Studenckiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych (09.05.2015 r., Bydgoszcz) – **członek jury konkursowego**.
3. Cykliczne spotkania naukowe Stowarzyszenia Patofizjologów Bydgoskich.
4. Seminarium “HTRF[®] (Homogenous Time Resolved Fluorescence) – a new method in life science” (14.11.2013 r., Bydgoszcz).
5. Szkolenie z zakresu użytkowania systemu LightCycler[®] for Real-Time PCR (15.12.2009 r., Bydgoszcz).

5.13. Aktywność popularyzująca na rzecz nauki

1. Udział w organizacji Drzwi Otwartych Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy.
2. Organizacja Konkursów LabTest (konkursy dla uczniów szkół ponadgimnazjalnych województwa kujawsko-pomorskiego dotyczące diagnostyki laboratoryjnej).
3. Cykl publikacji popularnonaukowych dla diagnostów laboratoryjnych (**publikacje nr III.8-III.10, VIII.1, załącznik 6**).

5.14. Nagrody i wyróżnienia

Rok	Rodzaj nagrody
2018	Indywidualna Nagroda III stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia naukowo-badawcze w 2017 roku
2018	Nagroda Prorektora UMK ds. Collegium Medicum „Top 10” dla naukowców publikujących artykuły z najwyższym wskaźnikiem IF
2017	Indywidualne Wyróżnienie Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia naukowo-badawcze w 2016 roku
2016	Zespołowa Nagroda II stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia naukowo-badawcze w 2015 roku
2012	Zespołowa Nagroda III stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia naukowo-badawcze w 2011 roku
2011	Stypendium „Krok w przyszłość - stypendia dla doktorantów IV edycja”
2008	Stypendium dla doktorantów Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego
2008	Stypendium Doktoranckie Europejskiego Funduszu Społecznego

5.15. Udział w szkoleniach

Rok	Temat szkolenia	Organizator
2018	Basics of extracellular vesicles (kurs online)	University of California, Irvine
2016	Wprowadzenie do metodologii opracowywania przeglądów systematycznych	Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego Cochrane Polska
2015	Writing in Science (kurs online)	Stanford University
2012	GWP® - Dobra Praktyka Ważenia – teoria a rzeczywistość. Aspekty metrologiczne	Mettler Toledo Polska
2012	Szkolenie z zakresu komercjalizacji wiedzy	ROI Consulting Sp. z o.o.
2010	Użytkowanie systemu LightCycler	Roche Diagnostics Polska Sp. o.o.
2009	Kurs e-HEMATimage (kurs online)	F.C.B.M - Formation continue en biologie et médecine (Tuluza, Francja)
2009	Uznawalność dyplomów w krajach Unii Europejskiej	Biuro Karier Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy
2009	Zasady planowania i realizacji programu kontroli wewnątrzlaboratoryjnej w oparciu o materiały kontrolne firmy Roche Diagnostics	Roche Diagnostics Polska Sp. o.o. Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej

Kursy, które w największym stopniu wpłynęły na jakość publikowanych przeze mnie publikacji to kurs **Writing in Science**, organizowany przez Uniwersytet Stanforda, oraz kurs **Basics of extracellular vesicles**, organizowany przez **Uniwersytet Kalifornijski w Irvine**.

5.16. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Rok	Nazwa konferencji naukowej	Miejsce odbywania
2018	III Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Europejski Wymiar Nauk o Zdrowiu	Bydgoszcz
2018	10 th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair	Drezno (Niemcy)
2018	iMEDIC 2018 Bydgoszcz: 3 rd International Medical Interdisciplinary Congress. Medical, Pharmaceutical and Health Sciences	Bydgoszcz
2018	25 th Biennial International Congress on Thrombosis	Wenecja (Włochy)
2017	13 th World Congress of Perinatal Medicine	Belgrad (Serbia)
2017	International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress 2017	Berlin (Niemcy)
2017	3 rd Meeting of the Polish Iron Club	Gdańsk
2016	European and Mediterranean League Against Thromboembolic Diseases	Istambuł (Turcja)
2015	XXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów	Szczecin
2015	2 nd Meeting of the Polish Iron Club	Jastrzębiec
2015	1 st Congress of the European Academy of Neurology	Berlin (Niemcy)
2014	XXVI Międzynarodowe Sympozjum Drobiarskie Polskiego Oddziału World's Poultry Science Association „Nauka praktyce drobiarskiej - praktyka drobiarska nauce”	Kazimierz Dolny
2014	23 rd Biennial International Congress on Thrombosis	Walencja (Hiszpania)
2014	Konferencja naukowa „Nowoczesne techniki badawcze stosowane w analizie farmaceutycznej i biomedycznej”	Bydgoszcz
2014	V th International Scientific Symposium for PhD Students and students of agricultural Colleges “Innovative research for the future of agriculture and rural areas development”	Bydgoszcz

2013	XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów	Poznań
2012	Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa. XV-lecie Wydziału Nauk o Zdrowiu	Bydgoszcz
2012	22 nd International Congress on Thrombosis	Nicea (Francja)
2012	I Ogólnopolska Konferencja Doktorantów i Młodych Naukowców "Per scientiam ad salutem aegroti"	Bydgoszcz
2011	XXIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów	Lublin
2011	2 nd Congress of Biochemistry and Cell Biology. 46 th Meeting of the Polish Biochemical Society and 11 st Conference of the Polish Cell Biology Society	Kraków
2010	I Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Zdrowa kobieta - zdrowa rodzina”	Bydgoszcz
2010	XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Farmacja Polska na tle Unii Europejskiej”	Gdańsk
2009	5 th International Conference of Student's Scientific Society and Young Doctors	Bydgoszcz
2009	XXIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów	Wrocław
2009	XII Ogólnopolska Konferencja Naukowa im. prof. Franciszka Venuleta. Tytoń albo zdrowie. Jak zminimalizować skutki?	Kraków
2009	14 th Congress of the European Haematology Association	Berlin (Niemcy)

5.17. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

1. Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów.
2. Polski Klub Biologii Żelaza (Polish Iron Club).
3. Stowarzyszenie Patofizjologów Bydgoskich.