

Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Marek Szczepański

AUTOREFERAT

dr n. med. Monika Kamianowska

Białystok 2019

Spis treści

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
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
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego.....	4
4.2 Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy).....	4
4.3 Wykaz streszczeń związanych z tematem rozprawy habilitacyjnej.....	6
4.4 Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	7
4.4.1. Wprowadzenie.....	7
4.4.2. Cele przeprowadzonych badań.....	11
4.4.3. Metodologia badań dotyczących wyznaczenia wartości prawidłowych ocenianych biomarkerów w moczu i surowicy zdrowych noworodków.....	12
4.4.4. Omówienie wyników badań dotyczących wyznaczenia wartości prawidłowych ocenianych biomarkerów w moczu i surowicy zdrowych noworodków.....	13
4.4.5. Metodologia oraz omówienie wyników badań dotyczących wykorzystania zbadanych uprzednio biomarkerów do oceny funkcjonowania nerek noworodków chorych.....	20
4.4.6. Omówienie pracy poglądowej.....	23
4.4.7. Podsumowanie.....	25
4.4.8. Piśmiennictwo.....	27
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – dydaktycznych.....	32
5.1 Dane bibliometryczne.....	32
5.2 Główne tematy badań.....	32
5.2.1 Hałas i światło na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka.....	32
5.2.2 Stres oksydacyjny; Cząsteczki adhezyjne; Komórki śródbłónka żyły pępowinowej.....	34
5.2.3 Żywienie noworodków.....	37
5.2.4 Problemy noworodków urodzonych przedwcześnie.....	41
5.2.5 Apoptoza, układ limfatyczny.....	44
5.2.6 Wartości referencyjne.....	44
5.2.7 Inne zagadnienia.....	45
5.2.8 Piśmiennictwo.....	46
5.3 Udział w realizacji projektów badawczych.....	49
5.4 Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju.....	50
5.5 Inne doświadczenia zawodowe.....	50
5.6 Działalność dydaktyczna.....	51
5.7 Działalność organizacyjna oraz zawodowa w obecnym miejscu pracy.....	53
5.8 Nagrody i wyróżnienia.....	54

1. Imię i nazwisko: Monika Kamianowska**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

22.06.1999	Dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Wynik ukończenia – bardzo dobry
15.12.2006	Dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny nadany uchwałą Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Tytuł pracy doktorskiej: „Analiza wpływu erytropoetyny na powstawanie MDA oraz ekspresję ICAM-1 i PECAM-1 na powierzchni komórek śródbłónka naczyń żylnych pępowiny, stymulowanych TNF- α oraz hiperglikemią”.
25.11.2005	Dyplom Międzynarodowego Konsultanta Laktacyjnego (International Breastfeeding Certified Lactation Consultant; IBCLC)
07.04.2009	Dyplom specjalisty w dziedzinie pediatrii (Nr 0723/2009.1/28)
30.04.2013	Dyplom specjalisty w dziedzinie neonatologii (Nr 0723/2009.1/28)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01.10.2002 – 30.06.2006	Studium Doktoranckie Akademii Medycznej w Białymstoku
23.02.2004 – 29.02.2008	I Klinika Chorób Dzieci Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, wolontariat, młodszy asystent
01.10.2006 – 30.06.2014	Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, asystent
04.08.2014 – do chwili obecnej	Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, adiunkt ze stopniem doktora

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/artystycznego

„Nowe biomarkery uszkodzenia cewek nerkowych oraz ich znaczenie w fizjologii i patologii okresu noworodkowego”

4.2 Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

4.2.1 Kamianowska M., Wasilewska A., Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Koput A.: Health term-born girls had higher levels of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin than boys during the first postnatal days. *Acta Paediatrica* 2016; 105:1105-1108. (Impact Factor ISI: 2.043; MNiSW: 30)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, zbieraniu i analizie piśmiennictwa, zbieraniu materiału, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, opracowaniu dyskusji i wniosków podsumowujących badanie, przygotowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4.2.2 Kamianowska M., Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Wasilewska A.: Do serum and urinary concentrations of kidney injury molecule-1 in healthy newborns depend on birth weight, gestational age or gender? *Journal of Perinatology* 2017; 37: 73-76. (Impact Factor ISI: 2.183; MNiSW: 30)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, zbieraniu i analizie piśmiennictwa, zbieraniu materiału, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, opracowaniu dyskusji i wniosków podsumowujących badanie, przygotowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

4.2.3 Kamianowska M., Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Wasilewska A.: The tubular damage markers: neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in newborns with intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2018; 115: 169-174. (Impact Factor ISI: 2.688; MNiSW: 35)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, zbieraniu i analizie piśmiennictwa, zbieraniu materiału, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, opracowaniu dyskusji i wniosków podsumowujących badanie, przygotowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- 4.2.4 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Bebek B., Wasilewska A.: Urinary netrin-1 concentration in healthy full-term newborns. Archives of Medical Science. 2019 DOI: 10.5114/aoms.2019.83645 (Impact Factor ISI: 2.344; MNiSW: 30)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, zbieraniu i analizie piśmiennictwa, zbieraniu materiału, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, opracowaniu dyskusji i wniosków podsumowujących badanie, przygotowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

- 4.2.5 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Wasilewska A. Tubular and glomerular biomarkers of acute kidney injury in newborns. The Current Drug Metabolism. 2019 DOI: 10.2174/1389200220666190321142417. (Impact Factor ISI: 2.655; MNiSW: 30)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu jej koncepcji, zbieraniu i analizie piśmiennictwa, przygotowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Summaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w JCR, zgodnie z rokiem opublikowania – **11,913**. Liczba punktów MNiSW: **155**

Stosowne zaświadczenia wszystkich współautorów są dołączone do niniejszego Autoreferatu, jako **Załącznik 5A**.

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

4.3 Wykaz streszczeń związanych z tematem rozprawy habilitacyjnej

- 4.3.1 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Wasilewska A.: The values of serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in healthy newborns. 1ST World Congress on Maternal Fetal Neonatal Medicine from periconception to early infancy, London April 24-26, 2017: 59.
- 4.3.2 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Wasilewska A.: References values of early non-invasive serum and urinary biomarkers of kidney injury in healthy newborns. XXXIII Międzynarodowe Sympozjum Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Kraków 12-14 października 2017. Developmental Period Medicine 2017; supl.: 26-27.
- 4.3.3 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Wasilewska A.: Do serum and urinary concentrations of kidney injury molecule-1 in healthy newborns depend on birth weight, gestational age or gender? 50th Anniversary Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, SEC Glasgow, 6 - 9 September 2017. Pediatric Nephrology 2017; 32: 1680.
- 4.3.4 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Koput A., Wasilewska A.: Urinary netrin-1 concentration in healthy full-term newborns. 7th International Conference on Clinical Neonatology Turin, Italy 23 May 2018 - 26 May 2018 American Journal of Perinatology 2018; 35: A024.
- 4.3.5 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Kulikowska E., Bebko B., Wasilewska A.: The tubular damage markers: neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in newborns born after diabetes in pregnancy. 51st Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, 3-6 October 2018 Antalya/Turkey. Pediatric Nephrology 2018; 33: 1968.
- 4.3.6 Wasilewska A., **Kamianowska M.**, Szczepański M., Kulikowska E., Bebko B.: Markery uszkodzenia cewek nerkowych: lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą i cząsteczka-1 uszkodzenia nerek u noworodków urodzonych z cięż powikłanych cukrzycą. VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, Warszawa, 13-15 maja 2018.
- 4.3.7 **Kamianowska M.**, Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Koput A., Wasilewska A.: Urinary netrin-1 concentration in healthy full-term newborns. World Neonatology and Child Care Meeting, Prague, Czech Republic, Oct 25-26, 2018. Neonatal and Pediatric Medicine 2018; 04: 35.

4.4 Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

4.4.1 Wprowadzenie

Udoskonalenia w opiece neonatologicznej, szczególnie dotyczące noworodków urodzonych przedwcześnie oraz postępy w dziedzinie terapii noworodków z wrodzonymi wadami serca, często operowanych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym oraz wymagających pozaustrojowego utlenowania błonowego, wpływają na wzrost częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek w tej grupie dzieci. Ostre uszkodzenie nerek (Acute Kidney Injury, AKI) jest złożonym zaburzeniem z objawami klinicznymi przebiegającymi od łagodnej dysfunkcji do niewydolności nerek z bezmoczem [1,2]. Rzeczywista częstość występowania AKI u noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym nie jest znana, jednak w oparciu o pojedyncze ośrodki stwierdzono, że występuje ono u 18% noworodków urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała i nawet u 64% noworodków po operacji kardiochirurgicznej [1,2]. Noworodki wykazują zwiększoną podatność na uszkodzenie nerek w pierwszych dniach życia, ponieważ "niedojrzałe" nerki mają niski współczynnik filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR), wysoki opór w obrębie naczyń nerkowych, wysoką aktywność reninową osocza oraz zmniejszoną reabsorpcję sodu w proksymalnych cewkach nerkowych [3]. Podstawowym parametrem ocenianym w diagnostyce AKI jest stężenie kreatyniny w surowicy krwi pacjenta [4]. Jednak trudności w interpretacji tego parametru u noworodków stale utrudniają osiągnięcie konsensusu dotyczącego definicji AKI w tej populacji dzieci [4,5]. Początkowo, przed rokiem 2008, na podstawie badań przeprowadzonych u noworodków, AKI definiowano jako patologię rozpoznawaną przy bezwzględnym stężeniu kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl [4,5]. W kolejnych latach, z uwagi na wyniki nowych badań, modyfikowano diagnozowanie uszkodzenia nerek u noworodków, opierając się na narastaniu stężenia kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości podstawowej, procencie obniżania się GFR oraz objętości wydalanego moczu [6,7]. W 2012 roku Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) opublikowało najpopularniejszą definicję AKI u noworodków stopniując jej zaawansowanie w zależności od stężenia kreatyniny. W diagnostyce uwzględnia się również zmodyfikowane w 2013 roku kryteria RIFLE (R – risk (ryzyko), I – injury (uszkodzenie), F – failure (niewydolność), L – loss of function (utrata funkcji), E – end-

stage kidney disease (schyłkowa niewydolność nerek) oparte na objętości wydalanego moczu i spadku GFR [6,7]. Mimo, że korzystamy w neonatologii z przedstawionych powyżej definicji i kryteriów rozpoznania AKI, nadal pozostaje wiele wątpliwości dotyczących ich prawidłowego zastosowania zarówno w pracy klinicznej jak i naukowej. Poszukuje się zatem biomarkerów, które pomogą precyzyjnie rozpoznać AKI w tej grupie wiekowej i szybko wdrożyć najskuteczniejsze leczenie. Postępy w dziedzinie szeroko prowadzonych badań nad wczesnymi biomarkerami AKI u dorosłych dają nadzieję na kontynuację tych badań w grupie pediatrycznej a szczególnie noworodkowej [8].

Podstawowymi źródłami pozyskiwania biomarkerów w nefrologii są mocz i surowica. Są to łatwo dostępne materiały o minimalnej inwazyjności pobrania. Mają one jednak niedoskonałości, jako materiał diagnostyczny, które trzeba uwzględniać w opracowaniu schematów diagnozy [9,10]. Podstawową zaletą oznaczania markerów w moczu, jest to, że jest płynem proksymalnym, więc znajduje się w bliskim kontakcie z miejscem uszkodzenia nerki, dzięki czemu stężenie biomarkerów w moczu zmienia się stosunkowo wcześnie po zadziałaniu czynnika uszkadzającego, a obecność poszczególnych biomarkerów może wskazywać na potencjalne miejsce urazu. Niestety ma ono również wady. Niska stabilność biomarkerów w moczu podczas przechowywania powoduje, że należy go zamrozić, jeśli nie zostanie on poddany wczesnej analizie. Pobieranie próbek moczu może być związane z zanieczyszczeniem bakteryjnym, szczególnie u dziewczynek. Ważnym, wymagającym podkreślenia jest fakt, że stężenie biomarkerów w moczu różni się w zależności od stanu nawodnienia. Sugeruje się zatem normalizację ich stężenia za pomocą stężenia kreatyniny w moczu. Do zasadniczych zalet oznaczania markerów w surowicy należy to, że można ją uzyskać od pacjentów z bezmoczem, jest mniej podatna na skażenie mikrobiologiczne i na rozkład biomarkerów w czasie przechowywania. Niestety stężenie markerów uszkodzenia nerek w surowicy wzrasta ze znacznym opóźnieniem, wzrost ich stężenia może wynikać nie tylko z uszkodzenia nerek, ale również z zaburzeń ogólnoustrojowych, a obecność dużej ilości różnych białek surowicy utrudnia ich wyodrębnienie [9,10].

Biomarkery uszkodzenia nerek można podzielić na dwie podstawowe grupy: konwencjonalne i nowe. Do konwencjonalnych biomarkerów zaliczamy marker filtracyjny – kreatyninę, zaburzenia oceniane w osadzie moczu oraz albuminurię [9]. Zastosowanie kreatyniny jako markera GFR sięga 1926 roku [11]. Kreatynina, 113 Da, małe białko powstałe w mięśniach podczas nieenzymatycznej hydrolizy kreatyny. Jest

stosowana jako marker GFR, ponieważ nie wiąże się z białkami osocza, jej metabolizm wykracza poza nerki, jest swobodnie filtrowana w kłębuszkach nerkowych i nie podlega reabsorpcji w kanalikach nerkowych [9,12]. Niestety, stężenie kreatyniny w surowicy jest zależne nie tylko od GFR, co ogranicza jej zastosowanie jako idealnego markera AKI lub przewlekłej choroby nerek (chronic kidney disease, CKD). Czynniki wpływające na stężenie kreatyniny w surowicy obejmują masę mięśniową i zawartość białka w diecie, dlatego stężenie kreatyniny zależy od wieku, masy mięśniowej, płci i rasy. Cewkowe wydzielanie kreatyniny powoduje przeszacowanie prawdziwego GFR (głównie u pacjentów z CKD). Ponadto może dochodzić do degradacji kreatyniny przez bakterie jelitowe, reabsorpcji kreatyniny u pacjentów z bardzo niskim przepływem cewkowym oraz hamowania jej wydzielania przez działanie leków (np. cymetydyna i trimetoprim) [9,12]. Wydaje się, że obecnie najistotniejszym problemem stosowania kreatyniny w rozpoznaniu AKI jest fakt, że jest to marker stosunkowo późny. Wzrost jej stężenia w surowicy jest znacznie opóźniony w porównaniu czasu zadziałania czynnika uszkadzającego i zmian w GFR. Co najistotniejsze zmiany w stężeniu kreatyniny są widoczne tylko po około 50-procentowej utracie funkcjonalnej czynności nerek [13].

W okresie noworodkowym głównym problemem w stosowaniu kreatyniny, jako markera ostrego uszkodzenia nerek jest to, że jego stężenie w ciągu 48-72 godzin po urodzeniu odzwierciedla stężenie kreatyniny w surowicy matki [14]. U noworodków urodzonych o czasie stężenie to zmniejsza się stopniowo w ciągu 2 tygodni, u wcześniaków początkowo (2-4 doba) wzrasta, a następnie, podobnie jak u noworodków urodzonych o czasie, spada do około 2-3 tygodnia życia [15]. Podobnie jak u dorosłych, stężenie kreatyniny u noworodków zwiększa się tylko wtedy, gdy uszkodzone jest 25-50% miąższu nerek [15,16]. Ocena GFR bezpośrednio po urodzeniu jest równie trudna jak ocena kreatyniny. W przypadku noworodków urodzonych o czasie GFR wynosi 20 ml/min/1,73 m², a następnie podwaja się do drugiego tygodnia życia [17]. W grupie noworodków urodzonych przedwcześnie GFR jest niski i zależy od wieku ciążowego. Zwiększa się stopniowo, podwaja około trzeciego tygodnia życia lub później, a u większości wcześniaków wynosi około 50 ml/min/1,73 m² [17]. Choć stosowanie kreatyniny jako markera funkcji nerek jest ograniczone przez szereg czynników, jej stężenie jest nadal podstawą diagnozy uszkodzenia nerek noworodków [15].

Badanie osadu moczu jest powszechnie używanym testem w diagnostyce chorób nerek, ale rzeczywiste właściwości diagnostyczne tego badania nie zostały dobrze

scharakteryzowane. Krwimocz, leukocyturia, komórki cewek i złożone z nich wałeczki ziarniste oraz brunatno zabarwione wałeczki, erytrocyty dysmorficzne lub wyługowane, wałeczki erytrocytowe, leukocyty mogą być widoczne w uszkodzeniu poszczególnych struktur nerek, ale interpretacja tych wyników zależy w dużej mierze od doświadczenia klinicystów [9,18].

Wiadomo, że białkomocz jest konsekwencją uszkodzenia nerek. Oznaczanie białka i albuminy w moczu jest badaniem przesiewowym i monitorującym. Wskazuje na uszkodzenie bariery filtracyjnej i proksymalną dysfunkcję cewkową, ponieważ kłębuszek stanowi barierę dla filtracji białek (wielkość porów i selektywność ładunku) a większość filtrowanej albuminy jest reabsorbowana w kanalik proksymalnym [9,19].

Ze względu na to, że tradycyjne markery uszkodzenia nerek, które opisałam powyżej, nie są precyzyjne (wzrastają z opóźnieniem po zadziałaniu czynnika uszkadzającego, nie są specyficzne dla określenia miejsca uszkodzenia, zależą od czynników niezwiązanych z uszkodzeniem nerek), poszukiwane są nowe, bardziej skuteczne biomarkery. Potrzeba wczesnego wykrywania uszkodzenia nerek z dokładną lokalizacją i zidentyfikowaniem przyczyny uszkodzenia jest obecnie priorytetem w diagnostyce chorób nerek. Pozwala to bowiem na szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia z monitorowaniem jego skuteczności oraz ocenę rokowania, zwiększając tym samym szansę na wyleczenie [9]. Szukając idealnego biomarkera musimy zwrócić uwagę na to, by był on oznaczany w łatwo dostępnych i pobieranych w jak najmniej inwazyjny sposób materiałach diagnostycznych, takich jak krew lub mocz oraz by oznaczanie było niedrogie, łatwe i szybkie. Oczywiście biomarker ten jako związany z patomechanizmem choroby podstawowej, musi cechować się wysoką czułością i swoistością. Jego stężenie powinno wzrastać szybko po zadziałaniu czynnika uszkadzającego i podlegać szybkim zmianom w odpowiedzi na leczenie, by pomóc w ocenie ryzyka i mieć wartość prognostyczną [10].

Konieczność poszukiwania idealnego biomarkera umożliwiającego precyzyjne rozpoznanie AKI sprawia, że zakres prowadzonych badań naukowych coraz bardziej się poszerza. Wyodrębniono obecnie dwie podstawowe grupy biomarkerów uszkodzenia nerek: kłębuszkowe oraz cewkowe [20]. Do pierwszej z nich zaliczamy m.in. metaloproteinazę macierzy pozakomórkowej (matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)), białko wydzielnicze bogate w cysteinę (cysteine-rich 61 (Cyr61)), cystatynę C (cystatin C (CysC)). Do grupy biomarkerów uszkodzenia cewek zaliczamy: tkankowy inhibitor metaloproteinaz-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)), tkankowy inhibitor

metaloproteinazy-2 i białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 (TIMP-2*IGFBP7)), cząsteczkę uszkodzenia nerek-1 (kidney injury molecule-(KIM-1)), lipokalinę neutrofilową związaną z żelatynazą (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)), interleukinę -18 (interleukin-18 (IL-18)), wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)), białko wymieniacza sodowo-protonowego Na^+/H^+ 3 (Na^+/H^+ exchanger isoform 3 protein (NHE3)), β 2-mikroglobulinę (β 2-microglobulin (β 2-MG)), białko wiążące retinol typu 4 (retinol-binding protein (RBP)), klasterynę (clusterin (CLU)), osteopontynę (osteopontin (OPN)), osteoaktywinę (osteoactivin (OA)), α -S-transferazę glutationu (α -Glutathione S-transferase (GST)), N-Acetyl- β -d-glukozaminidazę (N-Acetyl- β -d-amino glycosidase (NAG)), netrynę-1 (netrin-1 (NTN-1)), fetuinę-A (fetuin-A (F-A)), czynnik „trójlistny” 3 (trefoil factor 3 (TFF3)), białko chemotaktyczne monocytów typu 1 (monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)), rozpuszczalny receptor komórek mieloidowych (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)) [20].

4.4.2. Cele przeprowadzonych badań

Głównym przedmiotem moich zainteresowań badawczych jest ocena biomarkerów uszkodzenia nerek u noworodków. Moim naukowym celem, osiągniętym i opublikowanym w cyklu prezentowanych w niniejszym autoreferacie prac, było:

- a. określenie stężenia następujących biomarkerów: lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL), cząsteczki uszkodzenia nerek-1 (KIM-1), netryny-1 (NET-1) w surowicy i/lub moczu noworodków donoszonych oraz ustalenie czy:
 - stężenia badanych biomarkerów w surowicy i/lub moczu są uzależnione od wieku ciążowego, urodzeniowej masy ciała oraz płci noworodków;
 - stężenia badanych biomarkerów w surowicy i/lub moczu korelują ze sobą nawzajem;
 - stężenia biomarkerów są uzależnione od czasu, jaki upłynął od porodu.
- b. określenie, czy dwa z badanych uprzednio biomarkerów mogą mieć znaczenie kliniczne w ocenie funkcji nerek noworodków chorych, poprzez wykazanie wpływu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu na funkcję nerek noworodków.

4.4.3 Metodologia badań dotyczących wyznaczenia wartości prawidłowych ocenianych biomarkerów w moczu i surowicy zdrowych noworodków

Cykl badań prospektywnych dotyczących wyznaczenia wartości prawidłowych ocenianych biomarkerów przeprowadzaliśmy jako badania prospektywne w grupie zdrowych, donoszonych noworodków urodzonych w Klinice Perinatologii, a następnie hospitalizowanych na oddziale noworodkowym typu rooming-in Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Z uwagi na fakt, że badania miały na celu wyznaczenie wartości prawidłowych ocenianych biomarkerów uszkodzenia nerek, zastosowaliśmy bardzo wąskie kryteria włączenia do badania. Musieliśmy wykluczyć wszystkie możliwe czynniki okołoporodowe mogące wpływać na funkcje nerek noworodków, obejmujące zarówno zaburzenia matczyne, łożyskowe i płodowe. Zatem wszystkie dzieci, które brały udział w badaniu urodziły się o czasie, z ciążą niepowikłanych, w stanie ogólnym dobrym (otrzymały ≥ 8 punktów według skali Apgar w pierwszej minucie życia). Zasadniczym kryterium włączenia do badania były niepowikłany przebieg ciąży, prawidłowe badanie fizykalne oraz prawidłowe prenatalne badanie ultrasonograficzne. Do kryteriów wykluczenia zaliczyliśmy wady wrodzone, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, problemy kardiologiczne, podwyższone stężenie markerów stanu zapalnego, ekspozycję na czynniki nefrotoksyczne.

Przed rozpoczęciem badania uzyskaliśmy zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na jego przeprowadzenie, zgodnie z Deklaracją Helsińską. Przed włączeniem noworodka do badania udzielaliśmy rodzicom szczegółowych informacji na temat jego celu i metodologii oraz postępowania po uzyskaniu wyników, po czym pobieraliśmy pisemne zgody na udział w badaniu.

Próbki moczu pobieraliśmy metodą zupełnie nieinwazyjną przy użyciu sterylnych woreczków w ciągu pierwszych 48 godzin po urodzeniu dziecka. Wyznaczony czas pobierania moczu był uwarunkowany czasem hospitalizacji zdrowych, donoszonych noworodków w Klinice – 2 doby. Próbki moczu umieszczaliśmy w lodówce (4°C), a następnie zamrażaliśmy w temperaturze -80°C, by wyeliminować możliwy brak stabilności biomarkerów w moczu w trakcie przechowywania. Nie chcąc narażać noworodka w pierwszych dobach życia na nieuzasadniony stanem klinicznym zabieg inwazyjny, jakim jest pobieranie krwi do badania, odzyskiwaliśmy niezużyta surowicę

z laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Surowica pochodziła z próbek krwi żyłnej pobieranej podczas rutynowej praktyki na oddziale w tym samym dniu co pobranie moczu.

Badanie stężenia biomarkerów w surowicy i moczu: NGAL, KIM-1, netryny-1 wykonywaliśmy w Laboratorium Kliniki Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego. Stosowaliśmy powszechnie dostępne w handlu zestawy immunoenzymatyczne (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) zgodnie z instrukcjami producenta. Z uwagi na fakt, że stężenie biomarkerów w moczu jest ściśle uzależnione od stanu nawodnienia pacjenta, uzyskane wyniki znormalizowaliśmy stężeniem kreatyniny w moczu. W celu ustalania prawidłowości funkcji nerek noworodków ocenialiśmy stężenie kreatyniny w surowicy oraz szacowaliśmy GFR zgodnie ze wzorem Schwartz dla dzieci.

4.4.4 Omówienie wyników badań dotyczących wyznaczenia wartości prawidłowych ocenianych biomarkerów w moczu i surowicy zdrowych noworodków

Publikacja nr I B 1. Kamianowska M., Wasilewska A., Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebek B., Koput A. Health term-born girls had higher levels of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin than boys during the first postnatal days. Acta Paediatrica 2016; 105:1105-1108.

Po przeanalizowaniu danych z piśmiennictwa o stosowanych obecnie w medycynie klinicznej i doświadczalnej biomarkerach uszkodzenia nerek postanowiliśmy, w pierwszej kolejności, ocenić wartości prawidłowe stężenia lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL) w moczu i surowicy noworodków. Wybraliśmy ten biomarker jako pierwszy, ponieważ publikowanych jest już stosunkowo dużo wyników badań dotyczących NGAL jako biomarkera uszkodzenia nerek u dorosłych. Dostępne są również prace dotyczące badań prowadzonych wśród dzieci oraz pojedyncze obejmujące oceną noworodki [21,22]. Ponadto, jak wynika z danych z piśmiennictwa, NGAL zachowuje długo swoją stabilność w moczu w trakcie przechowywania (do 48h w temperaturze 4°C i do 6 miesięcy w temperaturze -80°C) [23]. Wartym podkreślenia jest fakt, że w przeciwieństwie do innych biomarkerów oznaczenie NGAL jest już możliwe w coraz większej ilości laboratoriów szpitalnych przez co może być stosowane

w praktyce klinicznej. Oczywiście pod warunkiem znajomości wartości referencyjnych dla wieku.

Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą, znana również jako lipokalina-2, siderokalina, uterokalina i 24p3, jest 25KDa białkiem należącym do rodziny lipokalin [24]. Została pierwotnie wykryta w aktywowanych neutrofilach jako białko związane z żelatynazą (kolagenazą typu IV), stąd jej nazwa [24]. Jest syntetyzowana i uwalniana do osocza w wielu narządach: nerkach, tchawicy, płucach, prostaty, żołądku, jelicie grubym, szpiku kostnym oraz macicy [25]. W warunkach prawidłowych NGAL jest filtrowana przez kłębuszek nerkowy, a następnie prawie całkowicie reabsorbowana w cewkach proksymalnych nefronu. Tylko jej niewielka ilość (0,1-0,2%) jest wydalana z moczem [26]. Kiedy dochodzi do uszkodzenia nerek, NGAL wytwarzana jest w obrębie grubego ramienia wstępującego pętli Henlego oraz w kanalikach zbiorczych nerki i jest natychmiast wydzielana do moczu [26]. Wzrost stężenia NGAL w moczu może być zatem zarówno skutkiem uszkodzenia cewki proksymalnej nefronu i zaburzeń resorpcji zwrotnej, jak i wynikać ze zwiększonej syntezy NGAL. W kanalikach nerkowych mRNA NGAL ulega ekspresji w ciągu kilku godzin po zadziałaniu czynnika uszkadzającego. Z tego powodu uważa się ją za dobry biomarker nerkowy zaangażowany w patofizjologiczny proces ostrego uszkodzenia nerek [24]. Stężenie NGAL w moczu wzrasta w niedokrwieniu nerek z towarzyszącą ostrą martwicą kanalików nerkowych, a zatem jest przydatne do przewidywania niewydolności nerek. Może być ponadto wczesnym wskaźnikiem niewydolności nerek po operacjach kardiochirurgicznych lub przeszczepieniu nerki a także być przydatna w wykrywaniu przewlekłej niewydolności nerek [27].

Przeprowadzając analizę piśmiennictwa, stwierdziliśmy, że publikacje dotyczące wartości referencyjnych stężenia NGAL w surowicy zdrowych dorosłych i dzieci są nieliczne [21,22]. Jedyne dane dotyczące stężenia NGAL w surowicy noworodków pochodzą z grup referencyjnych dla noworodków z różnymi patologiami okołoporodowymi [21,22]. Wartości referencyjne stężenia NGAL w moczu opublikowano tylko dla noworodków o bardzo małej urodzeniowej masie ciała [28,29].

Badaniem objęliśmy 88 zdrowych noworodków (38 dziewczynek i 50 chłopców), urodzonych z ciąż prawidłowych. Mediana ich wieku ciążowego wynosiła 39 tygodni. Miały one prawidłową czynność nerek ocenioną na podstawie wartości kreatyniny oraz GFR.

Mediana stężenia NGAL w surowicy w całej badanej grupie wynosiła 113,85 (Q1-Q3; 81,17-155,59) ng/ml. Nie stwierdziliśmy różnic statystycznie znamiennych w stężeniu NGAL w surowicy w zależności od płci noworodków, wieku ciążowego ani ich masy ciała.

Mediana stężenia NGAL w moczu w całej badanej grupie wynosiła 16,74 (Q1-Q3; 9,99-27,47) ng/ml, mediana wartości wskaźnika NGAL/kreatynina wynosiła 22,51 (Q1-Q3; 14,7-32,45) (ng/mg). Nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniem NGAL w moczu i wskaźnikiem NGAL/kreatynina a wiekiem ciążowym, urodzeniową masą ciała i centylem urodzeniowej masy ciała noworodków. W dwóch prowadzonych wcześniej badaniach oznaczone stężenia NGAL korelowały ujemnie zarówno z masą urodzeniową jak i wiekiem ciążowym noworodków lub tylko z wiekiem ciążowym [29,30]. Oba badania dotyczyły jednak noworodków urodzonych przedwcześnie. Brak znaczących korelacji między stężeniem NGAL w moczu i wartością wskaźnika NGAL/kreatynina a wiekiem ciążowym i masą urodzeniową w naszych badaniach najprawdopodobniej wynikał z faktu, że wszystkie dzieci urodziły się o czasie z prawidłową dla wieku ciążowego masą ciała, zatem po ukończeniu procesu nefrogenezy, która zaczyna się w 5-8 tygodniu ciąży i trwa do około 34. – 36. tygodnia [31].

W badaniu nie stwierdziliśmy korelacji między stężeniami NGAL w surowicy i moczu, co potwierdza jej miejscową produkcję w drogach moczowych. W warunkach prawidłowych białko to jest wydzielane przez różne typy ludzkich tkanek (m.in. przewód pokarmowy, drogi oddechowe i nerki) jednak podlega prawie całkowitej reabsorpcji w cewkach proksymalnych nerek.

W toku dalszej analizy stwierdziliśmy, że stężenia NGAL w moczu i wartość wskaźnika NGAL/kreatynina były istotnie wyższe u dziewczynek niż u chłopców ($p < 0,01$). Podobne zależności przedstawiają inni badacze zarówno w grupie osób dorosłych, jak i dzieci, w tym noworodków [29,32]. Czy powiązanie to wynika z różnic w funkcji cewek nerkowych, czy też odzwierciedla filtrację kłębuszkową, w zależności od hormonów płciowych lub czynników zakłócających, pozostaje spekulatywne. Sugeruje się, że wykazana relacja stężenia NGAL w moczu od płci może być spowodowana zanieczyszczeniem przez wydzielinę pochwową [28].

Publikacja nr I B 2. Kamianowska M., Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Wasilewska A. Do serum and urinary concentrations of kidney injury molecule-1 in healthy newborns depend on birth weight, gestational age or gender? Journal of Perinatology 2017; 37: 73-76.

Kolejnym biomarkerem, który wzięliśmy pod uwagę w swoich badaniach była cząsteczka uszkodzenia nerek-1 (KIM-1). Jest to, tak jak w przypadku NGAL, dość dobrze przebadany biomarker uszkodzenia nerek, ale opublikowanych wyników badań zarówno w grupie dorosłych, jak i dzieci jest nieco mniej niż dotyczących NGAL. Ponadto, co było bardzo istotne dla prawidłowego przeprowadzenia badania, jak wynika z danych z piśmiennictwa, KIM-1, podobnie jak NGAL, zachowuje długo swoją stabilność w moczu w trakcie przechowywania (do 48h w temperaturze 4°C i do 6 miesięcy w temperaturze -80°C) [23].

KIM-1 jest transbłonową glikoproteiną typu I o masie cząsteczkowej około 90 kDa umiejscowioną głównie na szczytowej powierzchni kanalika proksymalnego nefronu w zewnętrznej warstwie rdzenia [33]. Uważa się, że podczas prawidłowego funkcjonowania nerek KIM-1 nie ulega ekspresji w kłębuszkach nerkowych, okołocewkowych komórkach śródmieższowych i wewnętrznych komórkach rdzenia. Kiedy dochodzi do uszkodzenia kanalików nerkowych w trakcie niedokrwienia lub zadziałania czynników nefrotoksycznych, następuje indukcja ekspresji i synteza KIM-1 [33]. Właśnie dlatego KIM-1 może być idealnym markerem uszkodzenia nerek, którego stężenie w moczu jest ściśle skorelowane ze stopniem uszkodzenia [34,35]. Poprzednie badania wykazały, że KIM-1 może służyć jako wczesny marker AKI o różnej etiologii, np. po operacjach kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym, transplantacji nerek, leczeniu nefrotoksycznym, w przewlekłej niewydolności nerek u dzieci z wadami układu moczowego, w ostrej niedokrwiennej martwicy kanalików, w nefropatii zaporowej [36-38]. Można jednak spotkać badania, w których stężenie KIM-1 nie ulega zmianie w AKI [39].

Przeprowadzając analizę piśmiennictwa, stwierdziliśmy, że wartości referencyjne dla stężenia KIM-1 w surowicy nie zostały dotychczas opublikowane zarówno w grupie osób dorosłych jak i dzieci. Podobnie niewielu autorów analizowało KIM-1 w surowicy w stanach patologicznych [40]. Dane dotyczące stężenia KIM-1 w moczu zdrowych

noworodków są nieliczne i zazwyczaj dotyczą małej grupy dzieci (grupy kontrolnej) [41,42].

Badaniem objęliśmy 88 zdrowych noworodków (38 dziewczynek i 50 chłopców), urodzonych z ciąż prawidłowych. Mediana ich wieku ciążowego wynosiła 39 tygodni. Miały one prawidłową czynność nerek ocenioną na podstawie wartości kreatyniny oraz GFR. Noworodki podzieliliśmy na cztery podgrupy na podstawie ich płci i czasu uzyskania moczu (pierwszy lub drugi dzień życia).

Mediana stężenia KIM-1 w surowicy w całej badanej grupie wynosiła 0,136 (Q1- Q3; 0,096-0,189) ng/ml. Mediana stężenia KIM-1 w moczu w całej badanej grupie wynosiła 1,262 (Q1-Q3; 0,634-2,522), wartość wskaźnika KIM-1/kreatynina 1,929 (Q1-Q3; 1,104-3,262). Nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic między podgrupami zidentyfikowanymi na podstawie płci noworodków zarówno w zakresie stężenia KIM-1 w surowicy jak i w moczu. Przedstawiane dotychczas wyniki badań dotyczące stężeń KIM-1 w moczu zarówno w grupie dorosłych, dzieci starszych jak i noworodków są zróżnicowane. Część autorów wykazuje zależność między KIM-1 w moczu, a płcią zaś inni jej nie wykazują [29,42,43].

Zaobserwowaliśmy, że wiek ciążowy korelował ujemnie ze stężeniem KIM-1 w surowicy. Może to wynikać ze stopnia dojrzałości noworodków, podobnie jak w przypadku stężenia kreatyniny. Wyższe stężenia kreatyniny u wcześniaków są prawdopodobnie spowodowane niedojrzałością strukturalną cewek nerkowych i naczyń. Zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych wynikająca z niedojrzałości architektury cytoszkieletu aktynowego w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych nerek, spowodowana niedojrzałością połączeń adhezyjnych komórkowych typu komórka - komórka, komórka - macierz, ułatwia ruch KIM-1 do krążenia [44]. W naszym badaniu nie spodziewaliśmy się jednak wykazania takiego związku, ponieważ wszystkie badane dzieci urodziły się o czasie. Wydaje się, że jedynym wyjaśnieniem zaistniałej korelacji może być to, że rozwój nerek w 38. tygodniu ciąży jest mniej zaawansowany niż w 42. tygodniu ciąży.

Przy dalszej analizie pojawiło się kolejne interesujące pytanie. Czy wartości KIM-1 w surowicy u noworodków, mierzone w 1. lub 2. dniu życia, mogą zależeć od stężenia KIM-1 u matki? Powszechnie wiadomo, że bezpośrednio po urodzeniu stężenie kreatyniny w osoczu krwi u noworodków odpowiada stężeniom u matek. Nie wykazaliśmy

istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniem KIM-1 w 1. i 2. dobie życia noworodków, co może wskazywać, że jego stężenie najpewniej nie zależy od stężenia u matki.

Jedyna istotna korelacja dodatnia dotycząca moczu, którą stwierdziliśmy w naszym badaniu, występowała pomiędzy stężeniem KIM-1 a wiekiem ciążowym. Nie potwierdziła się ona jednak po korekcji stężenia KIM-1 stężeniem kreatyniny. W badaniu nie zaobserwowaliśmy istotnej korelacji pomiędzy stężeniem KIM-1 w surowicy i w moczu, co sugeruje, że marker ten może również być syntetyzowany i uwalniany lokalnie w nerce.

Publikacja nr I B 4. Kamianowska M., Szczepański M., Bebko B., Wasilewska A. Urinary netrin -1 concentration in healthy full-term newborns. Archives of Medical Science. 2019 DOI: 10.5114/aoms.2019.83645.

Trzecim biomarkerem, który poddaliśmy analizie, była netryna-1. Wybraliśmy ją, ponieważ, podobnie jak NGAL i KIM-1, jest ona uważana za biomarker cewkowego uszkodzenia nerek. Uważa się, że w porównaniu z NGAL i KIM-1 wydzielanie netryny-1 do moczu po zadziałaniu czynnika uszkadzającego nerki jest szybsze, jak również jej stężenie powraca szybciej do normalnego poziomu po uzyskaniu prawidłowej perfuzji [45].

Netryna-1 jest 72 KDa białkiem, pochodną lamininy, pierwotnie zidentyfikowaną jako cząsteczka przewodzenia aksonalnego [46]. Netryna-1 wykazuje szeroką ekspresję w wielu tkankach, w tym w tkankach nerkowych. Została ona początkowo opisana w procesie neurogenezy w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [46]. W ostatnich badaniach udowodniono, że netryna-1 uczestniczy w angiogenezie, migracji komórek, morfogenezie tkanek i odgrywa istotną rolę w regulacji stanu zapalnego [47]. W warunkach prawidłowych netryna-1 ulega ekspresji w komórkach śródbłonna oraz komórkach nabłonka kanalików nerkowych [48]. Jest mało prawdopodobne, by netryna-1, z uwagi na swoją masę cząsteczkową 72 KDa, była filtrowana przez kłębuszek nerkowy w normalnych warunkach [49]. Jednakże indukcja wydzielania i w konsekwencji wydalanie w moczu netryny-1 znacznie wzrasta po ostrym i w przewlekłym uszkodzeniu nerek [48,50]. Po urazie ekspresja netryny-1 wzrasta w komórkach nabłonkowych kanalików proksymalnych, ale obniża się w komórkach śródbłonna naczyń [48]. Fizjologiczna rola netryny-1 w uszkodzeniu nerek jest jednak niejasna. W świetle nowych danych wydaje się, że zwiększona ekspresja netryny-1 po zadziałaniu czynnika uszkadzającego zapobiega AKI [48,50]. Fakt, że netryna-1 jest białkiem wydzielanym do moczu po

urazie, doprowadził do uznania jej za marker diagnostyczny ostrego uszkodzenia nerek [47,48]. Podwyższone stężenie netryny-1 stwierdzono u dorosłych pacjentów chorujących na cukrzycę zarówno z normoalbuminurią jak i jawną nefropatią [51]. Wykazano również, że zwiększenie stężenia netryny-1 w moczu poprzedza pojawienie się albuminurii u otyłych dzieci [52]. Stężenie netryny-1 w moczu wydaje się być dobrym markerem niedotleniania okołoporodowego, jej podwyższone stężenie stwierdzono u noworodków z ostrym uszkodzeniem nerek w ciągu 48 godzin po porodzie [53,54]. Przeprowadzając analizę piśmiennictwa, stwierdziliśmy, że wartości referencyjne dla stężenia netryny-1 w moczu nie zostały dotychczas opublikowane zarówno w grupie osób dorosłych jak, i dzieci. Dane dotyczące jej stężenia w moczu zdrowych noworodków są nieliczne i zazwyczaj dotyczą małej grupy dzieci, stanowiącej grupę kontrolną badań obejmujących stany patologiczne [53,54].

Badaniem objęliśmy 88 zdrowych noworodków (37 dziewczynek i 51 chłopców), urodzonych z ciąż prawidłowych. Mediana ich wieku ciążowego wynosiła 40 tygodni. Miały one prawidłową czynność nerek ocenioną na podstawie wartości kreatyniny, cystatyny C oraz GFR. Analizowane podgrupy (noworodki płci męskiej i żeńskiej, dzieci, u których próbki moczu pobierano w 1. i 2. dniu życia) nie różniły się istotnie pod względem wieku ciążowego i masy urodzeniowej.

Mediana stężenia netryny-1 w moczu w całej badanej grupie wynosiła 0,574 (Q1-Q3; 0,438-0,896) ng/ml, mediana wartości wskaźnika netryna-1/kreatynina wynosiła 0,771 (Q1-Q3; 0,400-1,611). Nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic w stężeniu badanych parametrów między noworodkami płci męskiej i żeńskiej, co może sugerować, że hormony płciowe nie odgrywają roli w wydzielaniu netryny-1 [55].

Stężenie netryny-1 w moczu było niezależne od czasu pobrania moczu. Po normalizacji stężenia netryny-1 w moczu kreatyniną otrzymaliśmy różnicę istotną statystycznie, a wartości wskaźnika netryny-1/kreatynina w pierwszym dniu życia były wyższe niż w drugim dniu. Wyjaśnienie tej zależności wymaga dalszych badań, ponieważ może wskazywać na zależność stężenia netryny-1 w moczu noworodków od jej stężenia u matki lub wskazywać na krótkotrwałe, szybko ustępujący okołoporodowy uraz cewek nerkowych noworodka.

Stwierdziliśmy także statystycznie istotne różnice między wartościami wskaźnika netryna-1/kreatynina w moczu w zależności od tygodnia ciąży. Najwyższe wartości

netryny-1/kreatyninę wykazaliśmy w 37. i 41. tygodniu ciąży ($p < 0,05$). Wykazaliśmy również ujemną korelację pomiędzy netryną-1 i netryną-1/kreatyninę a urodzeniową masą ciała ($p = 0,021$, $p < 0,01$ odpowiednio). Korelacje pomiędzy wartością wskaźnika netryna-1/kreatynina w moczu a cystatyną C w surowicy i stężeniem kreatyniny w surowicy były dodatnie, ale statystycznie nieistotne. Być może wynika to z tego, że stężenia kreatyniny i cystatyny w surowicy mogą odzwierciedlać ich stężenia u matki, a wartość netryny-1 pozostaje wartością niezależną.

4.4.5 Metodologia oraz omówienie wyników badań dotyczących wykorzystania zbadanych uprzednio biomarkerów do oceny funkcjonowania nerek noworodków chorych

Publikacja nr I B 3. Kamianowska M., Szczepański M., Kulikowska E.E., Bebko B., Wasilewska A. The tubular damage markers: neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in newborns with intrauterine growth restriction. Neonatology 2018; 115: 169-174.

Po zakończeniu badań mających na celu ustalenie wartości prawidłowych stężeń biomarkerów uszkodzenia nerek u zdrowych noworodków postanowiliśmy je wykorzystać do oceny funkcji nerek u noworodków chorych lub z obciążonym wywiadem okołoporodowym. Zdecydowaliśmy się w pierwszej kolejności objąć badaniem noworodki z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu (intrauterine growth restriction; IUGR), czyli zbyt wolnym tempem wzrastania płodu w stosunku do wieku płodowego [56,57]. Rozpoznanie IUGR jest zwykle przypisywane noworodkom o urodzeniowej masie ciała poniżej 10 centyla dla wieku ciążowego, a noworodki te są określane jako małe dla wieku ciążowego (small for gestational age; SGA) [58]. Noworodki z właściwą dla wieku ciążowego masą ciała (appropriate for gestational age; AGA) mogą być również określane jako dzieci z IUGR, jeśli mają cechy opóźnienia wzrostu i niedożywienia w momencie urodzenia [59]. Istnieją trzy główne typy IUGR: asymetryczny (hipotroficzny), symetryczny (hipoplastyczny) oraz IUGR mieszany [59]. IUGR dotyczy 4-10% wszystkich ciąż, a jego etiologia jest wieloczynnikowa [60]. U podłoża IUGR leżą zaburzenia płodowe, łożyskowe i matczyne [61]. Ograniczenie przepływu krwi przez łożysko prowadzi do zmniejszenia dostarczania do płodu tlenu i składników odżywczych, co ostatecznie prowadzi do niedotlenienia i hipoglikemii

płodu a następnie ograniczenia jego wzrostu [58,62]. Wykazano, że IUGR może być związany z szeregiem patologii wieku dorosłego m.in. z nadciśnieniem, chorobą sercowo-naczyniową, insulinoopornością i schyłkową niewydolnością nerek [9]. Nefrogenеза wymaga równowagi wielu czynników, która może być zakłócona przez wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu, prowadząc do zmniejszenia liczby czynnych nefronów, czego dowiedziono w badaniach autopsyjnych [56,63]. Odnotowano zależność liniową między liczbą kłębuszków nerkowych a masą urodzeniową noworodków urodzonych o czasie. Noworodki urodzone z masą ciała poniżej dziesiątego centyla miały o 30% mniej kłębuszków niż noworodki o prawidłowej masie ciała [64]. Uogólniając, w momencie urodzenia wielkość nerki jest proporcjonalna do wielkości noworodka, a liczba nefronów jest wprost proporcjonalna do wielkości nerek [56]. Jednak w sytuacji, gdy ograniczenie wzrostu występuje w późnym okresie ciąży, gdy nefrogenеза jest zakończona (lub zbliża się do końca), związku takiego się nie obserwuje [65]. Uważa się, że nefrogenеза, jest zakończona w 34. tygodniu ciąży, kiedy każda nerka zbudowana jest ostatecznie z około 800 tysięcy do 1,2 miliona nefronów [66].

Planując badanie postawiliśmy zatem hipotezę, że powikłania ciąży mogą prowadzić do uszkodzenia cewek nerkowych u noworodków z IUGR.

Metodologia

Badaniem prospektywnym objęliśmy 126 donoszonych noworodków urodzonych w Klinice Perinatologii, a następnie hospitalizowanych na oddziale noworodkowym typu rooming-in w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Neonatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Trzydzieści osiem noworodków urodziło się z ciążą powikłanych IUGR, które wystąpiło w późnym okresie ciąży. W czterech przypadkach ciąży były powikłane nadciśnieniem ciążowym. Wszystkie noworodki z tej grupy były za małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA). Ich masa ciała w stosunku do wieku ciążowego nie przekraczała 10 centyla według znormalizowanych siatek centylowych. U 11 noworodków z tej grupy rozpoznano ciężki niedobór masy ciała (urodzeniowa masa < 3 centyla), u 28 niedobór umiarkowany (urodzeniowa masa 3-10 centyl). Grupę kontrolną stanowiło 88 donoszonych, zdrowych noworodków urodzonych z ciążą niepowikłanych, bez żadnych komplikacji prenatalnych i perinatalnych. Zasadniczym kryterium włączenia było prawidłowe badanie fizykalne oraz prawidłowe prenatalne badanie ultrasonograficzne. Noworodki, które otrzymały < 8 punktów według skali Apgar w pierwszej minucie życia, z wadami wrodzonymi, zaburzeniami układu

oddechowego i sercowo-naczyniowego, zakażeniem wewnątrzmacicznym, podwyższonym stężeniem markerów stanu zapalnego oraz hipoglikemią, zostały wykluczone z badania.

Zbieranie materiału oraz oznaczenia biomarkerów wykonywaliśmy zgodnie ze schematem wypracowanym w poprzednich badaniach (punkt 4.4.3) [**publikacja nr I B 1. Kamianowska M. i wsp. Acta Paediatrica 2016; 105:1105-1108, publikacja nr I B 2. Kamianowska M. i wsp. Journal of Perinatology 2017; 37: 73-76**]. Stężenia NGAL i KIM-1 ocenialiśmy w moczu noworodków.

Badaniem objęliśmy 126 noworodków - 38 (19 chłopców, 19 dziewczynek) z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu i 88 zdrowych noworodków - grupa referencyjna (44 chłopców, 44 dziewczynki), urodzonych z ciąż prawidłowych, bez powikłań prenatalnych i okołoporodowych. Identyczna liczba chłopców i dziewczynek w obu grupach dzieci wynika z wykazanej we wcześniejszych badaniach zależności pomiędzy stężeniem NGAL w moczu a płcią noworodków [**publikacja nr I B 1. Kamianowska M. i wsp. Acta Paediatrica 2016; 105:1105-1108**]. Noworodki z IUGR oraz zdrowe noworodki urodziły się o czasie, ich wiek ciążowy nie różnił się istotnie, ale parametry rozwoju fizycznego (masa urodzeniowa, długość, obwód głowy i klatki piersiowej) były istotnie niższe u noworodków z IUGR. Parametry czynności nerek: stężenie kreatyniny w surowicy i oszacowany GFR nie różniły się istotnie statystycznie w obu grupach dzieci. Zatem IUGR w naszym badaniu nie prowadził do jawnego uszkodzenia nerek u noworodków definiowanego zarówno stężeniem kreatyniny jak i wartością GFR. Nie zaobserwowaliśmy również hiperfiltracji co jest zgodne z faktem, że u noworodków urodzonych po 34. tygodniu ciąży nefrogeneza jest kompletna (lub bliska ukończenia).

Stwierdziliśmy istotnie wyższe stężenie NGAL i wartości wskaźnika NGAL/kreatynina w moczu u noworodków z ciąż powikłanych IUGR w porównaniu do grupy kontrolnej (24,84 (Q1-Q3; 10,04- 44,06) 16,74 (Q1-Q3; 9,99- 27,47) $p<0,04$; 28,07 (Q1- Q3; 13,89- 53,56) 21,91 (Q1- Q3; 14,57-29,77) $p<0,04$), odpowiednio). Wskaźnik NGAL/kreatynina korelował ujemnie z masą urodzeniową ($p<0,01$), obwodem głowy ($p<0,01$) długością ciała, obwodem klatki piersiowej ($p<0,02$). Najpewniej wynika to z faktu, że w przewlekłym niedotlenieniu płodu typowym dla IUGR przepływ krwi przez nerki zmniejsza się w celu utrzymania prawidłowej perfuzji serca, nadnerczy i mózgu, co może prowadzić do uszkodzenia szczególnie wrażliwych na niedotlenienie komórek cewkowych [67].

Zaobserwowaliśmy, zgodnie z założeniem, że płeć żeńska była związana z wyższym stężeniem NGAL i wartością wskaźnika NGAL/kreatynina zarówno w całej grupie uczestników ($p=0,00$), jak i w grupie dzieci z IUGR. Nasze grupy były jednak dopasowane pod względem płci.

Stężenie KIM-1 w moczu oraz wartość wskaźnika KIM-1/kreatynina były wyższe u noworodków z IUGR w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak różnica nie była statystycznie istotna (1,57 (Q1-Q3; 0,77-2,82) i 1,29 (Q1-Q3; 0,63-2,52) odpowiednio; 2,16 (Q1-Q3; 1,44-3,93) i 1,87 (Q1-Q3; 0,84-3,26) odpowiednio. Stężenie KIM-1 nie było zależne od płci. Może to wynikać z faktu, że noworodki w naszym badaniu były z asymetrycznym IUGR, a tylko 11 z nich cechowało ciężkie SGA oraz z tego, że dzieci te nie wykazywały zaburzeń klinicznych ani istotnych nieprawidłowości w badaniu fizykalnym z wyjątkiem zmniejszonej masy urodzeniowej i zmniejszonej podskórnej tkanki tłuszczowej. Można zatem założyć, że zaburzenia prowadzące do IUGR u noworodków w naszym badaniu nie były na tyle istotne, by wpłynąć statystycznie znamienne na stężenie KIM-1 w moczu. Trzeba również podkreślić, że KIM-1 w danych z piśmiennictwa nie zawsze zwiększa swoje stężenie w przypadku uszkodzenia nerek u noworodków [5].

Nie stwierdziliśmy statystycznie istotnych różnic między stężeniami NGAL i KIM-1 oraz wartościami wskaźników NGAL/kreatynina i KIM-1/kreatynina oraz sposobem porodu ($p=0,47$, $p=0,19$). Jest to ważna obserwacja, wskazująca, że w trakcie porodu bez względu na jego sposób, nie dochodzi to okresów niedotlenienia w stopniu, który mogłyby zmieniać przepływ nerkowy i wpływać na uszkodzenie cewek.

4.4.6 Omówienie pracy poglądowej

Publikacja nr I B 5. Kamianowska M., Szczepański M., Wasilewska A. Tubular and glomerular biomarkers of acute kidney injury in newborns. The Current Drug Metabolism. 2019 DOI: 10.2174/1389200220666190321142417.

W pracy poglądowej zdecydowałam się na podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat cewkowych i kłębuszkowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek u noworodków. Analizą objęłam 149 pozycji piśmiennictwa a uzyskane wiadomości przedstawiłam w kilku punktach pracy.

W pierwszym krótko wprowadziłam czytającego w tematykę przedstawianych zagadnień. Zwróciłam uwagę na fakt, że we wczesnym okresie najwyższy odsetek AKI, czyli nagłego pogorszenia czynności nerek spowodowanego przez działanie czynników uszkadzających, występuje wśród noworodków hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii noworodków, szczególnie wcześniaków. Zaznaczyłam, że rokowanie w AKI zależy od rodzaju i ciężkości urazu, a przede wszystkim od dokładności i czasu postawienia diagnozy oraz leczenia. Podkreśliłam również, że stężenie kreatyniny w surowicy jest nadal głównym testem diagnostycznym AKI, ale niestety jej wiarygodność jest ograniczona. Istnieje zatem potrzeba poszukiwania nowych biomarkerów uszkodzenia nerek noworodków, które pozwolą na wczesne wykrycie AKI, określenie stopnia i miejsca uszkodzenia, a także na monitorowanie leczenia. Następnie skupiłam się na omówieniu ostrego uszkodzenia nerek u noworodków z uwzględnieniem jego definicji, epidemiologii, czynników ryzyka, etiologii oraz klasyfikacji patofizjologicznej. W celu poprawy czytelności wiadomości ujęłam w 2 tabelach.

Kolejny punkt pracy dotyczył biomarkerów uszkodzenia nerek. Przedstawiłam kolejno zalety i wady moczu oraz surowicy jako podstawowych materiałów diagnostycznych w nefrologii a następnie opisałam szczegółowo biomarkery konwencjonalne i nowe z podziałem na typowe dla kłębuszkowego i cewkowego ostrego uszkodzenia nerek u noworodków. Pod tekstem umieściłam tabelę podsumowującą najnowsze dane (lata 2015-2018) dotyczące poszczególnych biomarkerów AKI u noworodków.

W krótkiej dyskusji zwróciłam uwagę, że coraz więcej biomarkerów uszkodzenia nerek stosuje się w ocenie czynności nerek noworodków. Niektóre z nich np. NGAL, KIM-1, IL-18, są bardzo szeroko badane, inne, np. TIMP-1, L-FABP, MCP-1, są brane pod uwagę tylko w pojedynczych badaniach [53,68-71]. Najczęstszym biomarkerem obecnie analizowanym u noworodków jest NGAL oznaczana w moczu i surowicy. Jest ona uważana za dobry, wczesny wskaźnik AKI w przebiegu hipoksji u noworodków urodzonych o czasie jak i przedwcześnie, także podczas leczenia nefrotoksycznego [72-74]. W przypadku KIM-1, IL-18, NTN-1 wyniki badań nie są tak jednoznaczne jak te dotyczące NGAL. W niektórych przypadkach stężenie tych biomarkerów jest wyższe u noworodków z AKI, a w innych przypadkach nie obserwuje się takiej zależności [53,54,75-77]. Konieczne są dalsze badania z udziałem większej liczby dzieci, aby wyraźnie wskazać, który z biomarkerów jest odpowiedni do oceny czynności nerek noworodków.

W kolejnej części pracy podkreśliłam problemy związane ze stosowaniem zarówno doświadczalnym jak i klinicznym omawianych biomarkerów. Z uwagi na brak pewności w rozpoznaniu klinicznym AKI na podstawie stężenia kreatyniny stale utrzymuje się niepewność w odpowiedzi na pytanie, czy, jeśli badamy biomarkery w AKI, to rzeczywiście jest to AKI. Wątpliwości dotyczą również wyboru biomarkera w diagnozowaniu AKI u noworodków, ustalenia, czy i kiedy powinniśmy rozpocząć leczenie, jeśli jego stężenie będzie podwyższone oraz jaki rodzaj interwencji powinniśmy zastosować [53,78].

Pracę zakończyłam wnioskami oraz przedstawieniem nowych kierunków w przyszłości biomarkerów. Wydaje się, że obecnie najważniejszym w diagnostyce AKI jest uniknięcie zastosowania kreatyniny jako podstawowego parametru diagnostycznego. Ma to umożliwić szeroko prowadzony Projekt Medycyny Precyzyjnej Nerek (Kidney Precision Medicine Project), który, na podstawie badań biopsyjnych chorych nerek, ma precyzyjnie ustalić rozpoznanie chorób nerek i umożliwić zastosowanie nowych biomarkerów [79]. Uważa się również, że rozwój nowoczesnych technologii z wykorzystaniem biologii molekularnej, analizy ekspresji m-RNA, metabolomiki i proteomiki umożliwi poszukiwanie nowych markerów wczesnej diagnozy AKI [80]. Wykorzystanie biotechnologii i bioinformatyki powinno teraz i w przyszłości umożliwić naukowcom wczesne diagnozowanie chorób nerek, zastosować ukierunkowane leczenie i dokładnie monitorować pacjentów.

4.4.7 Podsumowanie

Wyniki przedstawianych przeze mnie badań pozwoliły na:

1. Wyznaczenie wartości prawidłowych biomarkerów uszkodzenia nerek: lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL) i cząsteczki uszkodzenia nerek - 1 (KIM-1) w moczu i surowicy oraz netryny-1 w moczu zdrowych donoszonych noworodków urodzonych z ciąż niepowikłanych.
2. Ustalenie, czy wyznaczone wartości prawidłowe biomarkerów są uzależnione od płci, wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała noworodków. Wykazaliśmy zależność stężenia NGAL w moczu od płci noworodków także po korekcji kreatyniną. Jej stężenie było wyższe w grupie dziewczynek. Stężenia KIM-1 i netryny-1 pozostawały

bez związku z płcią. Mimo że noworodki uczestniczące w badaniu urodziły się o czasie z prawidłową masą ciała, wykazaliśmy korelacje stężeń KIM-1 i netryny-1 z masą ciała noworodków oraz z ich wiekiem ciążowym, co należy uwzględnić w diagnostyce chorób nerek przy pomocy tych markerów. NGAL pozostała biomarkerem niezależnym od badanych zmiennych.

3. Ustalenie, czy uzyskane wyniki stężeń biomarkerów w moczu i surowicy korelują ze sobą. Nie wykazaliśmy takich korelacji zarówno w przypadku KIM-1, jak i NGAL co wskazuje na ich miejscową syntezę w nerce.
4. Ustalenie, czy stężenia biomarkerów są uzależnione od czasu, jaki upłynął od porodu. Nie wykazaliśmy zależności stężenia KIM-1 w moczu oraz wartości wskaźnika KIM-1/kreatynina od czasu pobrania moczu. Natomiast wartości netryny-1 po normalizacji jej stężenia w moczu kreatyniną były wyższe w pierwszym dniu życia noworodków niż w dniu drugim, co należy uwzględnić w diagnostyce chorób nerek przy pomocy tego markera.
5. Wykorzystanie zbadanych uprzednio biomarkerów do oceny funkcjonowania nerek chorych noworodków. Wykazaliśmy, na podstawie oceny stężenia NGAL w moczu, że nawet asymetryczne wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu może powodować subkliniczne uszkodzenie cewek nerkowych u noworodków. Bardzo ważne jest zatem monitorowanie w dłuższym czasie funkcji nerek u dzieci urodzonych z IUGR, mimo prawidłowej oceny czynności nerek po urodzeniu z wykorzystaniem kreatyniny i GFR.

Wyznaczone przez nas po raz pierwszy wartości prawidłowe NGAL, KIM-1 oraz netryny - 1 w surowicy i moczu zdrowych donoszonych noworodków mogą umożliwić prowadzenie dalszych badań oceniających stężenie biomarkerów u chorych noworodków, tak jak w przypadku dzieci z IUGR. Pozwalają one również na stosowanie, np. NGAL w codziennej diagnostyce AKI u noworodków hospitalizowanych na oddziałach, gdzie ocena NGAL jest badaniem dostępnym. Należy jednak wspomnieć, że powinno się dążyć do ustalenia wartości referencyjnych dla biomarkerów ze sporządzeniem siatek centylogowych w zależności od wieku i masy ciała noworodków, co wymaga wielośrodkowych badań na dużej grupie dzieci.

5.4.8 Piśmiennictwo

1. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354-8.
2. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR, et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013; 162: 120-7.
3. Libório AB, Branco KM, Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int* 2014; 601568.
4. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015; 136: 463-473.
5. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, Carlo W, Ambalavanan N. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birth weight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 991-997.
6. Mehta, R. L.; Kellum, J. A.; Shah, S. V.; Molitoris, B. A.; Ronco, C.; Warnock, D. G. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
7. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: 179-184.
8. Greenberg JH, Parikh CR. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AKI in Children: One Size Does Not Fit All. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1551-1557.
9. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in Nephrology. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 165-178.
10. Bennett MR, Devarajan P. Characteristics of an ideal biomarker of kidney diseases In: *Biomarkers of Kidney Disease*; Edelstein ChL. Academic Press/Elsevier: 2010: 1-24.
11. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem J* 1926; 20: 447-460.
12. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-1953.
13. Oberbauer R. Biomarkers-a potential route for improved diagnosis and management of ongoing renal damage. *Transplant Proc* 2008; 40: 44-47.
14. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 191-196.
15. Roszkowska-Blaim M, Kisiel A. Role of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in neonates. *Post Nauk Med* 2013; 16: 138-143.
16. Oberbauer R. Biomarkers-a potential route for improved diagnosis and management of ongoing renal damage. *Transplant Proc* 2008; 40: S44-47.
17. Hoseini R, Otukesh H, Rahimzadeh N, Hoseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J. Kidney Dis* 2012; 6: 166-172.
18. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Koraishy M, Parikh CR. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 402-408.
19. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.

20. Liu X, Guan Y, Xu S, Li Q, Sun Y, Han R, Jiang C. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41: 680-700.
21. Smertka M, Wroblewska J, Suchojad A, Majcherczyk M, Jadamus-Niebroj D, Owsianka-Podlesny T, Brzozowska A, Maruniak-Chudek I. Serum and urinary NGAL in septic newborns. *Biomed Res Int* 2014; 717318.
22. Raggal NE, Khafagy SM, Mahmoud NH, Beltagy SE. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2013; 50: 459-462.
23. van de Vrie M, Deegens JK, van der Vlag J, Hilbrands LB. Effect of long-term storage of urine samples on measurement of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 573-6.
24. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996; 318: 1-14.
25. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45: 17-23.
26. Parravicini E, Nemerofsky SL, Michelson KA, Huynh TK, Sise ME, Bateman DA, Lorenz JM, Barasch JM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2010; 67: 636-40.
27. Kuribayashi R, Suzumura H, Sairenchi T, Watabe Y, Tsuboi Y, Imataka G, Kurosawa H, Arisaka O. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of acute kidney injury in premature infants. *Exp Ther Med* 2016; 12: 3706-3710.
28. Huynh TK, Bateman DA, Parravicini E, Lorenz JM, Nemerofsky SL, Sise ME et al. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2009; 66: 528-532.
29. Askenazi DJ, Koralkar R, Levitan EB, Goldstein SL, Devarajan P, Khandrika S et al. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr Res* 2011; 70: 302-306.
30. Lavery AP, Meinen-Derr JK, Anderson E, Ma Q, Bennett MR, Devarajan P et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 423-428.
31. Abrahamson DR. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol* 1991; 11: 375-389.
32. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1012-1024.
33. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135-4142.
34. Chaturvedi S, Farmer T, Kapke GF. Assay validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Int J Biol Sci* 2009; 5: 128-134.
35. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265-3268.
36. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-869.

37. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2301-2309.
38. van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gans RO, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84: 1625-1630.
39. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute kidney injury urine biomarkers in very low-birth-weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1527-1535.
40. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2177-2186.
41. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, Diamanti E, Taparkou A, Soubasi V et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1575-1582.
42. Zwiers AJ, de Wildt SN, de Rijke YB, Willemsen SP, Abdullahi NS, Tibboel D et al. Reference intervals for renal injury biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in young infants. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 1279-1289.
43. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1795-1802.
44. Antoine DJ, Sabbiseti VS, Francis B, Jorgensen AL, Craig DG, Simpson KJ et al. Circulating Kidney Injury Molecule 1 Predicts Prognosis and Poor Outcome in Patients With Acetaminophen-Induced Liver Injury. *Hepatology* 2015; 62: 591-599.
45. Wohlfahrtova M, Brabcova I, Zelezny F, Balaz P, Janousek L, Honsova E, Lodererova A, Wohlfahrt P, Viklicky O: Tubular atrophy and low netrin-1 gene expression are associated with delayed kidney allograft function. *Transplantation* 2014; 97: 176-183.
46. Xin-Peng D, Parkinson DB. Role of Netrin-1 Signaling in Nerve Regeneration. *Int J Mol Sci* 2017; 18:491.
47. Prieto CP, Ortiz MC, Villanueva A, Villarroel C et al. Netrin-1 acts as a non-canonical angiogenic factor produced by human Wharton's jelly mesenchymal stem cells (WJ-MSC). *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 43.
48. Wang W, Reeves WB, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. I. Netrin-1 protects against ischemia-reperfusion injury of the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 739-747.
49. White JJ, Mohamed R, Jayakumar C, Ramesh G. Tubular injury marker netrin-1 is elevated early in experimental diabetes. *J Nephrol* 2013; 26: 1055-1064.
50. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and netrin-1: are they effectively improving the clinical management of sepsis-induced acute kidney injury (AKI)? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 Suppl 2: 15-17.
51. Jayakumar C, Nauta FL, Bakker SJ et al. Netrin-1, a urinary proximal tubular injury marker, is elevated early in the time course of human diabetes. *J Nephrol* 2014; 27: 151-157.

52. Övünç Hacıhamdioğlu D, Hacıhamdioğlu B, Altun D, Müftüoğlu T, Karademir F, Süleymanoğlu S. Urinary Netrin-1: A New Biomarker for the Early Diagnosis of Renal Damage in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8: 282-287
53. Oncel MY, Canpolat FE, Arayici S, Alyamac Dizdar E, Uras N, Oguz SS. Urinary markers of acute kidney injury in newborns with perinatal asphyxia. *Ren Fail* 2016; 38: 882-888.
54. Cao XY, Zhang HR, Zhang W, Chen B. (Diagnostic values of urinary netrin-1 and kidney injury molecule-1 for acute kidney injury induced by neonatal asphyxia). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016; 18: 24-28.
55. Biesiada LA, Głowacka E, Krekora M, Sobantka S, Krokocka A, Krasomski G. The impact of excessive maternal weight on the nutritional status of the fetus - the role of leptin. *Arch Med Sci* 2016; 12: 394-401.
56. Devaskar SU, Chu A. Intrauterine Growth Restriction: Hungry for an Answer. *Physiology (Bethesda)* 2016; 31: 131-146.
57. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 222-225.
58. Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, Gubhaju L, Zimanyi MA, Black MJ. Low Birth Weight due to Intrauterine Growth Restriction and/or Preterm Birth: Effects on Nephron Number and Long-Term Renal Health. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 136942.
59. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr* 2016; 10: 67-83.
60. Bassan H, Trejo LL, Kariv N, Bassan M, Berger E, Fattal A, Gozes I, Harel S. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 192-195.
61. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction– part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 7: 1-11.
62. Lang U, Baker RS, Braems G, Zygmunt M, Künzel W, Clark KE. Uterine blood flow–a determinant of fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 1: 55-61.
63. Schreuder M, Delemarre-van de Waal H, van Wijk A. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 108-125.
64. Holland P, Davies DP, Merlet-Benichou C, Leroy B, Gilbert T, Lelievre-Pegorier M. Placental insufficiency and its effect on the fetus and adult disease. *The Lancet* 1993; 341: 827-828.
65. Mitchell EK, Louey S, Cock ML, Harding R, Black MJ. Nephron endowment and filtration surface area in the kidney after growth restriction of fetal sheep. *Pediatr Res* 2004; 55: 769-773.
66. Abrahamson DR. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol* 1991; 11: 375-389.
67. Pachi A, Lubrano R, Maggi E, Giancotti A, Giampà G, Elli M, Mannarino O, Castello MA. Renal tubular damage in fetuses with intrauterine growth retardation. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 109-113.
68. Mohammadjafari H, Rafiei A, Abedi M, Aalae A, Abedi E. The role of urinary TIMP1 and MMP9 levels in predicting vesicoureteral reflux in neonates with antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 871-878.
69. Sweetman DU, Onwuneme C, Watson WR, O'Neill A, Murphy JF, Molloy EJ. Renal function and novel urinary biomarkers in infants with neonatal encephalopathy. *Acta Paediatr* 2016; 105: 513-519.

70. El-Gammacy TM, Shinkar DM, Mohamed NR, Al-Halag AR. Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2018; 22: 1-6.
71. Elnady HG, Abdalmoneam N, Shady MMA, Hassanain MM, Ibraheim RAI, Ragaa ARH. Urinary liver-type fatty acid-binding protein for early detection of acute kidney injury in neonatal sepsis. *Med Res J* 2014; 13: 21-26.
72. Jansen D, Peters E, Heemskerk S, Koster-Kamphuis L, Bouw MP, Roelofs HM, van Oeveren W, van Heijst AF, Pickkers P. Tubular injury biomarkers to detect gentamicin-induced acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2016; 33: 180-187.
73. Essajee F, Were F, Admani B. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in asphyxiated neonates: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1189-1196.
74. Abdelhady S, Gawad ERA, Haie OMA, Mansour AI. Usefulness of serum and urinary neutrophil gelatinase - associated lipocalin in detecting acute kidney injury in asphyxiated neonates. *Int J Med Health Sci* 2016; 5: 230-236.
75. Song Y, Sun S, Yu Y, Li G, Song J, Zhang H, Yan C. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for renal injury in asphyxiated preterm infants. *Exp Ther Med* 2017; 13: 1245-1248.
76. Stojanović VD, Barišić NA, Vučković NM, Doronjski AD, Peco Antić AE. Urinary kidney injury molecule-1 rapid test predicts acute kidney injury in extremely low-birth-weight neonates. *Pediatr Res* 2015; 78: 430-435.
77. Safina AI, Daminova MA, Abdullina GA. Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved. *Int J Risk Saf Med* 2015; 27: 9-10.
78. Srivastava M, Eidelman O, Torosyan Y, Jozwik C, Mannon RB, Pollard HB. Elevated expression levels of ANXA11, integrins $\beta 3$ and $\alpha 3$, and TNF- α contribute to a candidate proteomic signature in urine for kidney allograft rejection. *Proteomics Clin Appl* 2011; 5: 311-321.
79. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2017; 6: 149-173.
80. Kępka A, Waszkiewicz N, Chojnowska S, Zalewska-Szajda B, Ładny JR, Wasilewska A, Zwierz K, Szajda SD. Utility of urinary biomarkers in kidney transplant function assessment In: Current issues and future direction in kidney transplantation. Rath T. InTech: Rijeka 2013; 61-88.
81. Kuribayashi R, Suzumura H, Sairenchi T, Watabe Y, Tsuboi Y, Imataka G, Kurosawa H, Arisaka O. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of acute kidney injury in premature infants. *Exp Ther Med* 2016; 12: 3706-3710.
82. Huynh TK, Bateman DA, Parravicini E, Lorenz JM, Nemerofsky SL, Sise ME et al. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2009; 66: 528-32.
83. Wohlfahrtova M, Brabcova I, Zelezny F, Balaz P, Janousek L, Honsova E, Lodererova A, Wohlfahrt P, Viklicky O: Tubular atrophy and low netrin-1 gene expression are associated with delayed kidney allograft function. *Transplantation* 2014; 97: 176-183.
84. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM: Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 319-333.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – dydaktycznych

5.1 Dane bibliometryczne

Poza publikacjami stanowiącymi podstawę rozprawy habilitacyjnej jestem autorem/współautorem 25 publikacji oryginalnych, 11 publikacji poglądowych oraz 1 publikacji kazuistycznej (łącznie 37) opublikowanych w recenzowanych czasopismach. W przypadku 24 prac oryginalnych jestem pierwszym/drugim autorem. Jestem również współautorem 1 publikacji w suplemencie czasopisma. Ponadto jestem autorem i współautorem 4 rozdziałów w podręcznikach, a także współautorem 31 doniesień konferencyjnych, w tym 24 doniesień ze zjazdów międzynarodowych (w tym 16 zagranicznych) i 7 doniesień o zasięgu krajowym.

Sumaryczny Impact Factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: IF 19,010 (w tym 11,913 szczególne osiągnięcie naukowe)

Punktacja KBN/MNiSW: 358 (w tym 155 szczególne osiągnięcie naukowe)

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

Core Collection - 14

All Databases – 28

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

5.2 Główne tematy badań

5.2.1 Hałas i światło na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka

Po rozpoczęciu swojej pracy naukowej w ramach Studium Doktoranckiego AMB, równoległe z badaniami obejmującymi zakres rozprawy doktorskiej, uczestniczyłam w badaniach nad narażeniem środowiskowym noworodków z uwzględnieniem hałasu i światła. W pracy poglądowej dokonaliśmy analizy piśmiennictwa z zakresu szkodliwości hałasu dla noworodków [**publikacja nr II D 3.5 Kamianowska M. i wsp. Postępy Neonatologii 2006; 2: 120-126**]. Zajęliśmy się tym problemem, ponieważ

standardy opieki w OION zakładają minimalną stymulację sensoryczną noworodków, w celu zapobiegania nagłym zmianom na poziomie podstawowych czynności życiowych. Zmiany te, ze względu na niedojrzałość układów regulujących, mogą prowadzić do krwawienia wewnątrzczaszkowego [1]. Wykazano, że hałas w OION (determinowany przez aktywność związaną z opieką medyczną, działaniem aparatury monitorującej i podtrzymującej życie oraz płacz dzieci) działa niekorzystnie, zaburzając mechanizmy fizjologiczne, jak i sferę behawioralną, co może prowadzić do upośledzenia słuchu u noworodków [2,3]. Ze względu na niekorzystne oddziaływanie hałasu, w ramach działań zapobiegawczych, Ministerstwo Ochrony Środowiska zaleca, aby poziom dźwięku środowiska w warunkach szpitalnych nie przekraczał 45 dB w ciągu dnia i 40 dB w nocy [4]. Jako cel badania wyznaczyliśmy sobie charakterystykę środowiska dźwiękowego naszego Oddziału Intensywnej Terapii Noworodka, przy użyciu całkującego miernika poziomu dźwięku, by ocenić, czy występujący tam poziom dźwięku jest zgodny z normami **[publikacja nr II D 2.15 Szczepański M., Kamianowska M. Archives of Perinatal Medicine 2008; 14: 37-40]**.

Wnioski: Niestety, wykazaliśmy, że poziom hałasu, związany przede wszystkim z pracą urządzeń medycznych oraz aktywnością personelu, przekraczał dopuszczalne normy. Zastosowanie procedur redukujących generowanie hałasu (pokrowiec na inkubator, podstawka pod telefon) znacznie obniżyło poziom dźwięku w OION, przez co mogło zmniejszyć ryzyko uszkodzenia narządu słuchu oraz wystąpienia zaburzeń homeostazy u hospitalizowanych noworodków.

W kolejnej pracy poglądowej dokonaliśmy analizy piśmiennictwa z zakresu szkodliwości światła dla noworodków **[publikacja nr II D 3.2 Kamianowska M. i wsp. Postępy Neonatologii 2005; 2: 152-156]**. Podobnie jak w przypadku hałasu, duże natężenie oświetlenia może prowadzić do szeregu zaburzeń [5]. W mechanizmie termicznego, mechanicznego i fotochemicznego (oksydacyjnego) uszkodzenia powstają zmiany zlokalizowane przede wszystkim w zewnętrznych segmentach siatkówki, w stopniu zależnym od czasu i ciągłości ekspozycji, natężenia oświetlenia, działania nocnego [6]. Jednak szczęśliwie badania ostatnich lat wykluczają wpływ światła na częstość występowania, stopień nasilenia oraz przebieg retinopatii u wcześniaków [7]. Istotą problemu jest natomiast indukowany obrotem Ziemi rytm dobowy noworodka, który kształtuje się zależnie od oświetlenia środowiska (regularne i nieregularne cykle światło – ciemność), żywienia (pokarm matki, mieszanki sztuczne), wieku płodowego [8].

Noworodki hospitalizowane w OION narażone są na działanie światła naturalnego i sztucznego (oświetlenie sali, oświetlenie proceduralne, fototerapia, oftalmoskopia) [9]. Właściwości fizyczne światła, czynniki fizjologiczne (grubość powieki, otwieranie oczu, średnica źrenicy) oraz środowiskowe (typ inkubatora, stosowanie metod redukujących natężenie oświetlenia, miejsce zajmowane w OION) wpływają na ilość światła docierającego do noworodka [9,10]. Jako cel badania wyznaczaliśmy sobie, podobnie jak w przypadku hałasu, charakterystykę (przy użyciu luksomierza) oświetlenia naszego Oddziału Intensywnej Terapii Noworodka, by ocenić, czy oświetlanie, które tam stosujemy jest zgodne z zaleceniami **[publikacja nr II D 2.14 Szczepański M., Kamianowska M. Archives of Perinatal Medicine 2008; 14: 47-50]**.

Wnioski: Wykazaliśmy, że jedynie oświetlenie nocne minimalne (włączona lampka na biurku), generuje natężenie oświetlenia zgodne z rekomendacjami dla OION, oświetlenie nocne standardowe (włączone 3 lampy fluorescencyjne) i zredukowane (włączona 1 lampka fluorescencyjna) przekracza dopuszczalne normy. Na podstawie uzyskanych wyników mogliśmy zmodyfikować nasze postępowanie i spróbować ograniczyć nocną transmisję światła do oczu noworodka, zmniejszając ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwoju narządu wzroku oraz cyklu dobowego hospitalizowanych dzieci.

5.2.2 Stres oksydacyjny; Cząsteczki adhezyjne; Komórki śródbłónka żyły pępowinowej

W ramach Studium Doktoranckiego UMB, które realizowałam w Klinice Neonatologii, dołączyłam do zespołu zajmującego się hodowlą komórek śródbłónka żyły pępowinowej. Komórki te są idealnym, dobrze poznany modelem doświadczalnym procesu apoptozy i funkcjonowania endotelium. Odgrywają najistotniejszą rolę w migracji komórek w stanie zapalnym. W procesie adhezji zapoczątkowującej migrację, kluczową rolę odgrywają immunoglobulinopodobne cząsteczki powierzchniowe komórek śródbłónka, m.in. cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 (intercellular adhesion molecules, ICAM-1, ICAM-3) i cząsteczek adhezji komórkowej płytek i śródbłónka-1 (platelet endothelial cell adhesion molecules-1, PECAM-1) [11]. W oparciu o tę hodowlę prowadziłam badania stanowiące przedmiot mojej rozprawy doktorskiej pt. „Analiza wpływu erytropoetyny na powstawanie MDA oraz ekspresję ICAM-1 i PECAM-1 na powierzchni komórek śródbłónka naczyń żylnych pępowiny, stymulowanych TNF- α oraz hiperglikemią”. Przed rozpoczęciem badań i w trakcie ich trwania analizowaliśmy piśmiennictwo z zakresu stresu oksydacyjnego i erytropoetyny **[publikacja nr II D 3.4**

Kamianowska M. i wsp. Postępy Neonatologii 2005; 1:122-128]. Procesy oksydo-redukcyjne komórki, będące podstawą funkcjonowania łańcucha oddechowego, odpowiedzialne są za wytworzenie niezbędnej dla organizmu energii [12]. Niepożądanymi produktami ubocznymi reakcji oksydo-redukcyjnych są reaktywne formy tlenu (RFT) [13]. W warunkach prawidłowych organizm chroniony jest przed szkodliwym działaniem RFT przez enzymy antyoksydacyjne [12]. Utrata równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej komórki wywołuje tzw. stres oksydacyjny, który uruchamia procesy peroksydacyjne, doprowadzające do uszkodzenia komórki [12]. Erytropoetyna (Epo) jest wrażliwym na niedotlenienie fizjologicznym regulatorem erytropoezy, stosowanym z powodzeniem w leczeniu niedokrwistości ale również w stanach ciężkiego niedotlenienia noworodków donoszonych [14]. Uważa się, że cytoprotekcyjne działanie Epo wynika z jej zdolności do hamowania apoptozy na drodze aktywacji szeregu przekaźników ograniczających generowanie RFT w odpowiedzi na działanie czynników zaburzających równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną komórki [14-16]. Celem prowadzonych przez nas badań była ocena wpływu czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α) i hiperglikemii na indukcję stresu oksydacyjnego (ocenianą za pomocą dialdehydu malonowego (MDA)) oraz na ekspresję cząsteczek adhezyjnych PECAM-1 i ICAM-1 w komórkach śródbłónka żyły pępowinowej (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), a następnie ocena, czy erytropoetyna, jako czynnik protekcyjny, będzie miała wpływ na stężenie MDA i ekspresję PECAM-1 i ICAM-1 w stresie oksydacyjnym indukowanym TNF- α oraz hiperglikemią. Wszystkie eksperymenty przeprowadziliśmy na linii komórkowej śródbłónka żyły pępowinowej [publikacja nr II D 2.3 Szczepański M., Kamianowska M. i wsp. *Postępy Neonatologii* 2006; 2: 93-97, publikacja nr II D 2.4 Szczepański M., Kamianowska M. i wsp. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 2006; 42: 7-12, publikacja nr II A 1.1 Kamianowska M. i wsp. *Cell Biochemistry and Function* 2011; 29: 437-441].

Wnioski: Wykazaliśmy, że TNF- α oraz hiperglikemia indukują stres oksydacyjny w komórce oraz zwiększają ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i PECAM-1 na powierzchni komórek HUVEC. Erytropoetyna, jako czynnik antyoksydacyjny, zmniejsza nasilenie wykazanego stresu oksydacyjnego czego wykładnikiem jest zmniejszenie powstawania MDA. Ponadto erytropoetyna zmniejsza ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i PECAM-1 na powierzchni komórek HUVEC w stresie oksydacyjnym indukowanym TNF- α . W przypadku preinkubacji komórek śródbłónka z erytropoetyną z następową stymulacją wysokimi stężeniami glukozy uzyskaliśmy wysoką ekspresję

cząsteczek adhezyjnych, co może być wynikiem wyższej aktywności stymulacyjnej erytropoetyny niż hiperglikemii.

Zagadnienie stresu oksydacyjnego w niedotlenieniu ośrodkowego układu nerwowego noworodków jest szeroko dyskutowane, podobnie jak znaczenie erytropoetyny jako czynnika neuroprotekcijnego [16]. Uważa się, że zaburzenia przepływu mózgowego, stan zapalny i urazy, generując powstawanie reaktywnych form tlenu, prowadzą do stresu oksydacyjnego powodującego śmierć komórek [13]. Erytropoetyna, stabilizując błonę mitochondrialną (hamując działanie białek proapoptotycznych, pobudzając działanie białek antyapoptotycznych), ingerując w układ kaspaz, aktywując enzymy antyoksydacyjne, utrzymuje równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną komórki, zapobiegając jej fragmentacji [14] **[publikacja nr II D 3.7 Kamianowska M., Szczepański M. Postępy Neonatologii 2007; 1: 59-65, publikacja II D 3.9 Kamianowska M., Szczepański M. Postępy Neonatologii 2008; 1: 62-69].**

Kontynuacją badań na komórkach śródbłonna żyły pępowinowej była praca, którą nasz zespół prowadził wspólnie ze lekarzem stomatologiem. Chcieliśmy ocenić wpływ fluoru, powszechnie wykorzystywanego w stomatologii i przemyśle, na komórki HUVEC. Związki fluoru, obecne naturalnie w środowisku, stosowane są z sukcesem w profilaktyce próchnicy zębów oraz leczeniu osteoporozy [17]. Uważa się, że małe dawki fluorków nie są toksyczne dla organizmu człowieka, jednakże wyższe stężenia tych związków mogą wykazywać działanie truciźny protoplazmatycznej [18,19]. Niestety nie ustalono, jaka najwyższa dawka fluoru jest tolerowana przez organizm, a jaka jest już dawką toksyczną. Fluor, spośród pierwiastków śladowych, cechuje się najmniejszym marginesem bezpieczeństwa pomiędzy dawką niezbędną dla ustroju, a dawką powyżej której jego działanie jest szkodliwe [20]. Jest to bardzo istotne ze względu na powszechność stosowania związków fluoru w medycynie i stomatologii oraz stale zwiększające się zanieczyszczenie fluorkami środowiska naturalnego (wody, powietrza, gleby, żywności) [19]. Uważa się, że podstawą toksycznego działania fluorków jest ich zdolność generowania w komórce stresu oksydacyjnego na drodze indukcji RFT oraz hamowania działania enzymów antyoksydacyjnych [21,22]. Celem przeprowadzonego przez nas badania była analiza wpływu fluorków (NaF i SnF₂) na proces apoptozy komórek HUVEC poprzez ocenę ekspresji aneksyny V na powierzchni komórek oraz na proces adhezji komórek HUVEC poprzez ocenę ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i ICAM-3 na powierzchni komórek, a następnie ocena wpływu N-acetylocysteiny na

proces apoptozy oraz proces adhezji komórek HUVEC poddawanych działaniu fluorków. Wszystkie eksperymenty przeprowadziliśmy na linii komórkowej śródbłonna żyły pępowinowej [publikacja II A 1.2 Szczepański M. Kamianowska M., Kamianowski G. *Oral Diseases* 2012; 18:280-284].

Wnioski: Wykazaliśmy, że fluorki generują apoptozę komórek HUVEC, o czym świadczy zwiększenie ekspresji aneksyny V oraz aktywują proces adhezji komórek HUVEC, zwiększając ekspresję ICAM-1. Pobudzenie ekspresji ICAM-3 wymaga jednak silnej stymulacji, którą osiągnięto przy najwyższym stężeniu fluorku sodowego. N-acetylocysteina ogranicza indukowany fluorkami proces apoptozy oraz proces adhezji komórek HUVEC.

5.2.3 Żywienie noworodków

Jednym z moich głównych zainteresowań zarówno naukowych, jak i zawodowych jest żywienie noworodków ze szczególnym uwzględnieniem karmienia pokarmem matki. Kiedy w 2005 roku ukończyłam kurs „Problemy w laktacji” i uzyskałam tytuł Międzynarodowego Dyplomowanego Konsultanta Laktacyjnego, zostałam osobą odpowiedzialną za szeroko pojęty proces zmian prowadzących do poprawy opieki laktacyjnej w Klinice Neonatologii. Jednocześnie rozpoczęłam badania kliniczne mające na celu ocenę celowości oraz skuteczności podjętych działań. Według Światowej Organizacji Zdrowia przez okres pierwszych 6 miesięcy życia dziecka zalecane jest wyłącznie karmienie piersią, a następnie kontynuowanie tego sposobu karmienia przynajmniej do końca drugiego roku życia łącznie z pokarmami odpowiednimi do wieku dziecka [23]. Rekomendacje te wydają się być proste do zrealizowania, jednak w rzeczywistości tak nie jest [24]. Sama chęć i całkowite przekonanie o konieczności naturalnego karmienia często nie wystarczają do rozpoczęcia karmienia piersią i kontynuowania go przez wiele miesięcy. Pierwszy cykl naszych badań, realizowanych w ramach prac licencjackich i magisterskich, których byłam promotorem, dotyczył tego tematu. Oparty był on na analizie arkuszy ankietowych oraz dokumentacji medycznej noworodków oraz niemowląt i obejmował dane uzyskiwane w okresie od urodzenia do 12 miesiąca życia dziecka.

W badaniach prowadzonych w 2006 roku w Klinice Neonatologii Akademii Medycznej w Białymstoku analizą objęto 118 noworodków urodzonych o czasie i przedwcześnie. Analiza ankietowa dotyczyła dokumentacji medycznej matki i noworodka oraz

informacji uzyskiwanych od matek w trakcie rozmowy telefonicznej na temat sposobu żywienia dzieci w pierwszym roku życia i czynników mogących modelować to żywienie m.in. edukacji matek w zakresie laktacji, stosowania smoczka do uspokajania [publikacja nr II D 2.8 Kamianowska M. i wsp. *Postępy Neonatologii* 2006; 2: 87-92, publikacja nr II D 2.12 Kamianowska M. i wsp. *Magazyn Pielęgniarki i Położnej* 2007; 1- 2: 66-67, publikacja nr II D 2.13 Błażewicz B., Kamianowska M. i wsp. *Magazyn Pielęgniarki i Położnej* 2007; 4: 22-25].

Wnioski: W badaniu wykazaliśmy, że odsetek dzieci karmionych wyłącznie piersią w 6. miesiącu życia (66,7% noworodków donoszonych, 10-50% wcześniaków) był niższy niż rekomendowany, ale dość wysoki w porównaniu do publikowanych wyników. Wysoki czynnik ryzyka karmienia sztucznego stanowiło dokarmianie na oddziale noworodkowym oraz podawanie smoczka do uspokajania w domu. Edukacja matek w zakresie laktacji korelowała dodatnio z czasem trwania karmienia piersią. Karmienie naturalne zmniejszało ryzyko zachorowania wśród dzieci urodzonych o czasie i przedwcześnie.

W badaniach ankietowych przeprowadzonych w powiecie hajnowskim, na terenie którego rodzące matki objęte są opieką Szpitala Przyjaznego Dziecku, wybrano losowo 100 kobiet po porodzie. Analizie poddano książeczkę zdrowia dziecka, indywidualną ankietę, którą wypełniały matki w domu w 6. tygodniu po porodzie [publikacja nr II D 2.18 Kamianowska M., i wsp. *Przegląd Pediatryczny* 2009; 39: 11-16].

Wnioski: W badaniu stwierdziliśmy, że zdecydowana większość matek karmiła swoje dzieci piersią na oddziale noworodkowym oraz w domu w ciągu 6 tygodni po porodzie. Poród pierwszego dziecka stanowił czynnik ryzyka podania sztucznej mieszanki. Matki wykazały się dużą wiedzą na temat karmienia piersią.

W badaniach prowadzonych w 2009 roku w Klinice Neonatologii I Intensywnej Terapii Noworodka badaniem objęto 168 matek (91 wcześniaków i 77 noworodków donoszonych). Dane do analizy uzyskano na podstawie dokumentacji szpitalnej dzieci, ankiety wypełnianej przez matki w trakcie hospitalizacji oraz ankiety wypełnianej w trakcie rozmowy telefonicznej z matką w 12. miesiącu po porodzie [publikacja nr II D 2.21 Kamianowska M. i wsp. *Pediatrica Polska* 2010; 85: 25-34]

Wnioski: W badaniu wykazaliśmy, że wyłącznie naturalnie przez pierwsze 6 miesięcy życia karmionych było 42% dzieci, w tym: 32% noworodków urodzonych przedwcześnie i 54% noworodków donoszonych. Wśród czynników ryzyka skrócenia okresu

wyłącznego karmienia piersią znaleźliśmy: wcześniactwo, brak umiejętności prawidłowego przystawienia noworodka donoszonego do piersi w dniu wypisu do domu, brak przystawienia do piersi wcześniaka w trakcie hospitalizacji. Z kolei karmienie zgodnie z rekomendacjami poprzednich dzieci, uczęszczanie matek wcześniaków do szkoły rodzenia i ich wyższe wykształcenie sprzyjały wyłącznemu karmieniu piersią. Wykazaliśmy również, że skrócenie okresu wyłącznego karmienia piersią stanowiło czynnik ryzyka zwiększenia zachorowalności i hospitalizacji.

W publikacji z 2017 roku przedstawiliśmy wyniki doktoratu położnej będącej członkiem naszego zespołu, który był podsumowaniem długofalowej pracy badawczej i klinicznej nad poprawą opieki laktacyjnej w naszej Klinice. Porównaliśmy sposób żywienia noworodków urodzonych przedwcześnie w trakcie hospitalizacji w latach 2011-2012 z urodzonymi w latach 2005-2006 [**publikacja nr II D 2.2 Kamianowska M. i wsp. Archives of Perinatal Medicine 2017; 23: 207-213**].

Wnioski: Wykazaliśmy, że wyłącznie pokarmem matki w trakcie hospitalizacji karmionych było prawie dwukrotnie więcej noworodków urodzonych przedwcześnie w latach 2011-2012 niż urodzonych w latach 2005-2006. W kolejnych miesiącach życia obserwowaliśmy zdecydowany spadek udziału pokarmu matki jako wyłącznego źródła mleka w diecie niemowląt. Prawie wszystkie matki noworodków urodzonych przedwcześnie w latach 2011-2012 otrzymały informacje teoretyczne i praktyczne z zakresu odciągania pokarmu i prawidłowego postępowania. Prawie połowa z nich rozpoczęła stymulację laktacji w pierwszej dobie po porodzie. Może to mieć istotny wpływ na uzyskanie wysokiego odsetka karmienia wyłącznie pokarmem matki w trakcie hospitalizacji.

Karmienie pokarmem matki jest obecnie standardem na oddziałach opiekujących się noworodkami urodzonymi przedwcześnie. Jednak sposób karmienia piersią czy z butelki mlekiem odciągniętym tzw. późnych wcześniaków (urodzonych pomiędzy 34. a 36. tygodniem ciąży) jest często zależny od ustaleń wewnątrzoddziałowych. W pracy kazuistycznej przedstawiliśmy problem karmienia naturalnego późnych wcześniaków w rzeczywistości szpitalnej [**publikacja nr II D 4.1 Bebko B., Kamianowska M i wsp. Położna Nauka i Praktyka 2017; 4: 46-51**].

Od początku swojej pracy dydaktycznej prowadzę zajęcia ze studentami dotyczące żywienia noworodków. W 2015 roku ukazał się podręcznik dla studentów pt. „Neonatologia” pod redakcją przewodniczącego Polskiego Towarzystwa

Neonatologicznego prof. Jerzego Szczapy, w którym w rozdziale pt. „Technika karmienia piersią” przedstawiłam zasadnicze etapy prawidłowego przystawiania dziecka do piersi i prawidłowego postępowania w laktacji **[publikacja nr II D 5.4 Kamianowska M. Neonatologia. 2015: 110-126]**.

Kolejny cykl prac, które prowadziliśmy w zakresie karmienia pokarmem kobiecym, dotyczył bezpieczeństwa bakteriologicznego odciganego pokarmu kobiecego. Zakażenia szpitalne są przyczyną wysokiej zachorowalności i śmiertelności pacjentów leczonych na noworodkowych oddziałach intensywnej terapii. Ich podłoże stanowi niedojrzałość naturalnych mechanizmów odpornościowych, inwazyjność stosowanych zabiegów diagnostycznych i leczniczych oraz niedoskonałości procedur prewencyjnych [25,26]. Uważa się, że karmienie pokarmem naturalnym noworodków urodzonych przedwcześnie ma istotne znaczenie w prewencji zakażeń szpitalnych, wynikające z aktywności immunologicznej pokarmu [27-29]. Znane są również doniesienia o ciężkich infekcjach dzieci leczonych na oddziałach intensywnej terapii, wywołanych przez szczepy bakterii, których źródłem był pokarm kobiecy [30-31]. Wynika to z faktu, że matka może być skolonizowana patogennymi bakteriami. Również uzyskiwanie pokarmu, bez względu na stosowaną metodę odcigania (ręczną lub przy użyciu pompy mechanicznej - laktatora) może, z powodu, m.in. braku higieny, niesterylności laktatora czy butelki wiązać się z zanieczyszczeniem drobnoustrojami [32,33]. Do badania włączyliśmy 50 matek, których dzieci urodzone z masą ciała poniżej 2000 gramów objęte były opieką w naszej klinice. Chcieliśmy sprawdzić, czy stosowane przez nas procedury odcigania i przechowywania pokarmu są bezpieczne dla leczonych przez nas noworodków. Oceniliśmy 334 próbki pokarmu uzyskane w warunkach szpitalnych i domowych, metodą ręczną lub pompą mechaniczną, przechowywane 1 i 2 godziny w temperaturze pokojowej (19-22 °C) oraz 24 i 48 godziny w lodówce (4 °C) **[publikacja nr II D 2.19 Kamianowska M. i wsp. Postępy Neonatologii 2009; 1: 43-50, publikacja nr II D 2.20 i wsp. Pediatria Polska 2009; 84: 39-45]**.

Wnioski: Stwierdziliśmy, że większość wyhodowanych bakterii w pokarmie kobiecym uzyskanym w warunkach szpitalnych i domowych stanowiła fizjologiczna flora skórna o niskim mianie. Warunki odcigania pokarmu (szpital, dom) nie wpływały istotnie statystycznie na wyhodowaną florę bakteryjną. Przechowywanie pokarmu nie zwiększało istotnie statystycznie liczby próbek pokarmu, który nie mógłby być podany dzieciom jako świeży. Zastosowanie laktatora elektrycznego nie zwiększało istotnie statystycznie liczby

bakterii stwierdzanych w pokarmie kobiecym w porównaniu z metodą odciągania ręcznego. Mycie piersi nie wpływało w sposób istotny statystycznie na liczbę bakterii w mleku, bez względu na zastosowaną metodę uzyskiwania pokarmu.

Podsumowaniem mojej pracy nad zagadnieniem laktacji w Klinice Neonatologii była publikacja w 2011 roku w czasopiśmie „Standardy Medyczne Pediatria” pracy pt. „Dobre praktyki w zakresie karmienia wcześniaków mlekiem matki” przedstawiająca nasze własne, opracowane na podstawie badań i doświadczeń, procedury kliniczne dotyczące karmienia noworodka pokarmem matki **[publikacja nr D II 6.1 Kamianowska M. i wsp. Standardy Medyczne Pediatria 2011; 8: 16-22]**.

5.2.4 Problemy noworodków urodzonych przedwcześnie

W codziennej opiece nad noworodkami urodzonymi przedwcześnie spotykamy szereg problemów, które wymagają od nas stałej weryfikacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Przeglądamy piśmiennictwo, analizujemy retrospektywnie wyniki naszej pracy. W toku takiego postępowania powstały publikacje, których byłam współautorem.

Osteopenia wcześniaków

Wzrost przeżywalności obserwowany wśród noworodków urodzonych przedwcześnie w ostatnich 30 latach, uwarunkowany postępem medycyny, spowodował pojawienie się nowych problemów, których wcześniej nie spotykano [34]. Prawie u wszystkich wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży, z masą ciała poniżej 1500 gramów dochodzi do zaburzeń w rozwoju układu kostnego [35,36]. Ich nasilenie jest odwrotnie proporcjonalne do czasu trwania ciąży, czyli stopnia niedojrzałości wcześniaka. Spowodowane jest to zbyt wczesnym rozpoczęciem etapu zewnątrzmacicznego rozwoju kości w warunkach zmniejszonego obciążenia kostnego i niedoboru składników mineralnych. W wyniku tego gęstość kości noworodków urodzonych przedwcześnie, w terminie porodu, jest zmniejszona w stosunku do gęstości kości noworodków urodzonych o czasie [37]. W pracach poglądowych dotyczących osteopenii omówiliśmy fizjologię i patofizjologię rozwoju kości płodu i noworodka, patogenezę, postępowanie diagnostyczne, prewencyjne i terapię osteopenii wcześniaków **[publikacja nr II D 3.1 Szczepański M., Kamianowska M. i wsp. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia 2005; 41: 18-25, publikacja nr II D 3.10 Szczepański M., Kamianowska M. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 2009; 2: 118-127]**.

Retinopatia wcześniaków

Retinopatia wcześniaków (retinopathy of prematurity – ROP), schorzenie niedojrzałych naczyń siatkówki, jest jedną z głównych przyczyn ślepoty i znacznego upośledzenia widzenia u dzieci [38,39,40]. Etiologia ROP jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana [38,40]. Uważa się, że jej patogenezą jest złożona, istotnie zależna od zaburzeń w okresie ciąży, jak również czynników pourodzeniowych [38,41]. U podłoża rozwoju ROP leży niedojrzałość naczyń siatkówki narażonych na działanie wysokiego ciśnienia parcjalnego tlenu w tkankach oka [38,41]. Według publikowanych danych więcej niż 50% wcześniaków urodzonych z masą ciała poniżej 1250 gramów rozwinie ROP, a u 10% z nich będzie to ROP w stadium 3 [42]. Uważa się, że najistotniejszy wpływ na rozwój ROP ma wiek płodowy noworodka urodzonego przedwcześnie oraz jego masa ciała [38,41]. Do pozostałych czynników, które mogą predysponować do rozwoju ROP zalicza się: krwawienia z dróg rodnych, nadciśnienie tętnicze, gestozę, nieprawidłowe odżywianie matki, mechaniczną wentylację, tlenoterapię, antybiotykoterapię, steroidoterapię, stosowanie erytropoetyny, żelaza, zespół zaburzeń oddychania i dysplazję oskrzelowo – płucną, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, przetaczanie masy erytrocytarnej [38,39,41]. Celem przeprowadzonego przez nas retrospektywnego badania była analiza wystąpienia znanych czynników ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków wśród 26 dzieci poddanych leczeniu ROP za pomocą zabiegu laserokoagulacji siatkówki oka w latach 2003-2006 [**publikacja nr II D 2.11 Kamianowska M. i wsp. Postępy Neonatologii 2007; 2: 100-104**].

Wnioski: Wskazaliśmy, że wśród czynników ryzyka rozwoju retinopatii w badanej grupie dzieci obok głównych, czyli wieku płodowego ≤ 32 tygodnia ciąży i urodzeniowej masy ciała ≤ 1500 gramów, znajdowały się również: wentylacja mechaniczna, steroidoterapia, antybiotykoterapia, leczenie erytropoetyną, przetaczanie masy erytrocytarnej, zespół zaburzeń oddychania i dysplazja oskrzelowo – płucna. Natomiast nie stwierdziliśmy krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego III° i IV° w badanej grupie dzieci.

Opieka nad wcześniakiem

Staranna opieka nad noworodkiem urodzonym przedwcześnie jest celem nadrzędnym w opiece nad tą grupą dzieci zarówno personelu lekarskiego, jak i położnych. W roku 2009 ukazał się podręcznik z serii pt. „Biblioteka położnej” dotyczący tego zagadnienia pt. „Opieka nad wcześniakiem” pod redakcją Anny B. Pilewskiej-Kozak, w którym jestem współautorem rozdziałów pt. „Minimalizacja pielęgnacji i terapii noworodka

urodzonego przedwcześnie” oraz „Prognozowanie rozwoju noworodka przedwcześnie urodzonego”. [publikacja nr II D 5.2 Szczepański M., Kamianowska M. i wsp. **Opieka nad wcześniakiem. PZWL, 2009: 223-235, publikacja nr II D 5.3 Szczepański M., Kamianowska M. i wsp. Opieka nad wcześniakiem. PZWL, 2009: 176-185].**

Pisząc te rozdziały, chcieliśmy zwrócić uwagę położnych na to, że poród przedwczesny powoduje, że na świat przychodzi dziecko, którego wiele narządów i układów jest w różnym stopniu niedojrzałych. Przeżycie dziecka wymaga stosowania wsparcia oddechowego, stałego monitorowania funkcji życiowych, podawania leków, prowadzenia intensywnego nadzoru. Dziecko przebywające na OION w dużej części dnia pozbawione jest kontaktu z matką, często bywa traktowane przedmiotowo. Rosnące obecnie problemy neurobehawioralne u dzieci w wieku szkolnym i dojrzewania a urodzonych przedwcześnie z bardzo małą masą ciała bez poporodowych zaburzeń neurologicznych, wiążą się z czynnikami klinicznymi i stresogennymi w warunkach środowiska OION (hałas, światło, dotyk, ból) [1,2,5,6]. Zwróciliśmy również uwagę na to, że wczesne uszkodzenie mózgu noworodków urodzonych przedwcześnie stanowi wysokie ryzyko zaburzeń rozwoju, ale nie przesądza w sposób jednoznaczny o trwałych i nieodwracalnych następstwach [43]. Ewolucja zmian może przebiegać różnorodnie, a plastyczność mózgu i kompensacja funkcjonalna mogą prowadzić do złagodzenia klinicznych następstw pierwotnych uszkodzeń mózgu [44]. Dzięki wnikliwej obserwacji dziecka można ustalić zakres działań terapeutycznych i precyzyjnie je zaplanować. Działania te muszą być dostosowane do możliwości dziecka i uwzględniać ich potrzeby. Kluczowe znaczenie w tym postępowaniu ma prawidłowa pielęgnacja, czyli układanie, przenoszenie i karmienie dziecka, co zostało szczegółowo przedstawione.

Proces stymulacji odruchu ssania jest niezmiernie istotny w opiece nad noworodkami urodzonymi przedwcześnie [45]. Celem przygotowanej przez nas pracy było przedstawienie możliwości stymulacji odruchu ssania, koordynacji ssania-polykania-oddychania, korzystając z metod fizjoterapeutycznych. Poprzez dostarczanie doświadczeń sensomotorycznych, wywoływanie gry mięśniowej, stymulację punktów neuromotorycznych stymulujemy układ nerwowy noworodków [46]. Zastosowanie metody NDT Bobath, metody Wojty, stymulacji orofacialnej Castillo-Moralesa pozwala na stymulację rozwoju psychomotorycznego oraz sprzyja wypracowaniu prawidłowych wzorców postawy oraz ruchu [publikacja nr II D 3.6 Grabowska M. B., Szczepański M., Kamianowska M. **Postępy Neonatologii 2007; 2: 170-174].**

5.2.5 Apoptoza, układ limfatyczny

W trakcie swojej pracy badawczej byłam członkiem zespołu zajmującego się procesem apoptozy w układzie limfatycznym człowieka. W pracy pogładowej przeanalizowaliśmy piśmiennictwo z zakresu patogenezy przerostu układu limfatycznego gardła [**publikacja nr II D 3.8 Szczepański M., Gryko A., Kamianowska M. i wsp. Przegląd Pediatriczny 2007; 37: 318-321**]. Zasadnicze znaczenie w tym systemie obrony organizmu odgrywa układ immunologiczny związany z błonami śluzowymi i skórą, a w szczególności tkanka limfatyczna nosa i gardła [47]. Powiększająca się wraz z wiekiem masa układu chłonnego gardła u dzieci, jeśli nie dochodzi do nadmiernego rozrostu, w większości przypadków nie stanowi istotnego problemu [47,48]. Wśród przyczyn nadmiernego przerostu układu chłonnego gardła wymienia się: uwarunkowania genetyczne, czynniki wewnętrzne (wpływy hormonalne, fakt wyraźnego zmniejszania się utkania limfatycznego w okresie pokwitania) oraz czynniki zewnętrzne (alergiczne, nawracające infekcje wirusowe i bakteryjne).

Układ immunologiczny człowieka rozpoznaje i eliminuje obce antygeny dzięki obecności klonów komórek limfoidalnych, które powstały w wyniku indukcji procesów proliferacji po kontakcie z antygenem [49,50]. Klony komórkowe, które powstały w wyniku mutacji somatycznych i nie rozpoznają prawidłowo antygeny, są eliminowane na drodze apoptozy [51]. W pracy badawczej prowadzonej na tkance migdałków gardłowych uzyskanych w wyniku adenoidektomii, ocenialiśmy ekspresję wybranych białek uczestniczących w proliferacji i białek proapoptotycznych w grudkach chłonnych i przestrzeni międzygrudkowej migdałków gardłowych.

Wnioski: Wykazaliśmy wysoką aktywność proliferacyjną oraz wysoką ekspresję białek proapoptotycznych w centrach rozrodczych grudek chłonnych świadczącą o dokonującej się selekcji nierozpoznawalnych klonów komórek limfoidalnych powstałych w wyniku mutacji somatycznych [**publikacja nr II D 2.17 Szczepański M., Gryko A., Kamianowska M. i wsp. Polski Merkurusz Lekarski 2008; 25: 484-488**].

5.2.6 Wartości referencyjne

Kontynuacją moich prac badawczych dotyczących ustalenia wartości referencyjnych dla poszczególnych markerów u noworodków było uczestniczenie w badaniu oznaczenia

aktywności N-acetylo- β -heksozoaminidazy (HEX) w surowicy noworodka oraz jej korelacja ze skalą Apgar i czynnikami rutynowo określonymi w surowicy noworodków. HEX, najbardziej aktywna z lizosomalnych egzoglikozydaz, odzwierciedla intensywność rozpadu tkanki i jej przebudowy [52,53]. Niedobory aktywności izoenzymu HEX A i B u noworodka powodują zaburzenia przechowywania gangliozydów w lizosomach, prowadząc do choroby Sandhoffa i Tay-Sachsa [54]. Wysoki poziom aktywności HEX w surowicy odzwierciedla wysoką intensywność rozkładu glikokoniugatów tkankowych spowodowaną stanami zapalnymi i innymi etiologiami [55]. Badanie przeprowadziliśmy przy użyciu losowo wybranych próbek surowicy od 111 noworodków w wieku 1-30 dni. Aktywność HEX określiliśmy kolorymetrycznie.

Wnioski: Przedstawiliśmy wartości referencyjne dla aktywności HEX w surowicy noworodków, które znacząco dodatnio korelowały z tygodniem ciąży, urodzeniową masą ciała, masą ciała w dniu pobrania krwi i stężeniem CRP w surowicy. Wydaje się, że aktywność HEX może być stosowana w diagnostyce chorób noworodków m.in. do wykrywania stanów zapalnych lub do wczesnej oceny ryzyka chorób Tay-Sachs i Sandhoffa [**publikacja nr II A 1.3 Chojnowska S., Kamianowska M. i wsp. Disease Markers 2018: 6187245**].

5.2.7 Inne zagadnienia

W pracy kazuistycznej opisaliśmy przypadek obustronnych stawów rzekomych obojczyków bez rodzinnego występowania wady. Wrodzony staw rzekomy obojczyka jest rzadko występującym schorzeniem. Opisano ok. 200 takich przypadków [56]. Istotą problemu jest niezrośnięcie się dwóch oddzielnie rozwijających się ośrodków kostnienia [57]. Powstałe dwa fragmenty obojczyka połączone są pasmem włóknistej tkanki. Klinicznie obserwuje się prawidłową ruchomość barku i ramienia, a wskazaniem do korekty chirurgicznej jest obecność bólu oraz deformacja barku, upośledzająca jego funkcję [**publikacja nr II D 3.3 Szczepański M., Kamianowska M. i wsp. Pediatria Polska 2005; 80: 1032-1034**].

Przed uzyskaniem specjalizacji z neonatologii pracowałam w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym, specjalizując się w dziedzinie pediatrii. Badanie przedmiotowe pacjenta stanowiło moje szczególne zainteresowanie. W 2008 roku ukazał się podręcznik pt. „Badanie fizykalne w praktyce pielęgniarek i położnych”, w której jestem współautorem

rozdziału pt. „Badanie układu oddechowego” [publikacja nr II D 5.1 Szczepański M., Kamianowska M. **Badanie fizykalne w praktyce pielęgniarek i położnych. CZELEJ, 2008: 237-246**]. Z uwagi na fakt, że umiejętność badania układu oddechowego jest szczególnie ważna w praktyce pielęgniarki i położnej omówiliśmy szczegółowo elementy badania z oceną nosa, szyi, klatki piersiowej, obejmujące oglądanie, badanie palpacyjne, opukiwanie i osłuchiwanie.

5.2.8 Piśmiennictwo

1. Philbin MK, Taber KH, Hayman LA. Preliminary report: changes in vital signs of term newborns during MR. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1033-1036.
2. Trapanotto M, Benini F, Farina M. Behavioural and physiological reactivity to noise in the newborn. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 275-81.
3. Surenthiran SS, Wilbraham K, May J. Noise levels within the ear and post-nasal space in neonates in intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 315-318.
4. Rozporządzenie Ministra Ochrony Środowiska, Zasobów Naturalnych i Leśnictwa z dnia 29 lipca 2004 r. w sprawie dopuszczalnych poziomów hałasu w środowisku. (Dz. U. z dnia 13 sierpnia 2004 r.)
5. Logvinov SV, Potapov AV, Varakuta EY, Drobotulina DA. Dynamics of structural changes in the retina during long-term exposure to bright light. *Bull Exp Biol Med* 2003; 136: 411-414.
6. Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, Reme CE. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 275-306.
7. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD000122.
8. Mirmiran M, Ariagno RL. Influence of light in the NICU on the development of circadian rhythms in preterm infants. *Semin Perinatol* 2000; 24: 247-257.
9. Robinson J, Moseley MJ, Fielder AR. Illuminance of neonatal units. *Arch Dis Child* 1990; 65: 679-682.
10. Robinson J, Fielder AR. Light and the immature visual system. *Eye* 1992; 6: 166-172.
11. Hyun W, Hyun-Mee O, Jae-Hyeok J, and Chang-Duk J. ICAM-1/LFA-1 interaction contributes to the induction of endothelial cell-cell separation: implication for enhanced leukocyte diapedesis. *Exp Mol Med* 2009; 41: 341-348.
12. Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 2004; 53: S110-118.
13. Terashvili M, Pratt PF, Gebremedhin D, Narayanan J, Harder DR. Reactive oxygen species cerebral autoregulation in health and disease. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53: 1029-37.
14. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293: 90-95.
15. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Hematopoietic factor erythropoietin fosters neuroprotection through novel signal transduction cascades. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 503-514.

16. Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain Res* 2004;1000: 19-31.
17. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM: Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 319-333.
18. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact.* 2010; 188: 319-333.
19. Manna P, Sinha M, Sil P. A 43 kD Protein Isolated from the Herb *Cajanus indicus* L Attenuates Sodium Fluoride-induced Hepatic and Renal Disorders in Vivo. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40(3): 382-395.
20. Kenji Akiniwa, Re-examination of acute toxicity of fluoride. *Fluoride* 1997; 30(2): 89-104.
21. Fan Y, Sun Z, Moradian-Oldak J. Effect of fluoride on the morphology of calcium phosphate crystals grown on acid-etched human enamel. *Caries Res* 2009; 43(2): 132-136.
22. Chlubek D. Fluoride In medicine, biology and toxicology. Chlubek D. Fluoride and free radical reactions. Borgis, Warszawa 2003; 101-105.
23. Gartner L, Morton J, Lawrence R, Naylor A, O'Hare D, Schanler R, Eidelman A. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506.
24. Dyson L, McCormick F, Renfrew MJ. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD001688.
25. Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infect* 2007; 65: 292-306.
26. Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2007; 83: 157-163.
27. Lawrence RA, Lawrence R. Breastfeeding: A Guide For The Medical Profession. Mosby, USA 2005; 1-237.
28. Heiman H, Schanler RJ. Enteral nutrition for premature infants: the role of human milk. *Semin. Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 26-34.
29. Schanler RJ. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 625-628.
30. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 2004; 31: 501-528.
31. Jones CA. Maternal transmission of infectious pathogens in breast milk. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 576-582.
32. Paul VK, Singh M, Deorari AK, Pacheco J, Taneja U. Manual and pump methods of expression of breast milk. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 87-92.
33. D'Amico CJ, DiNardo CA, Krystofiak S. Preventing contamination of breast pump kit attachments in the NICU. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003; 17: 150-157.
34. Lorenz JM. Survival of the extremely preterm infant in North America in the 1990s. *Clin Perinatol* 2000; 27: 255-262.
35. James JR, Congdon PJ, Truscott J, Horsman A, Arthur R. Osteopenia of prematurity. *Arch Dis Child* 1986; 61: 871-876.
36. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, James JR. Osteopenia in extremely low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1989; 64: 485-488.
37. Greer R, McCormick A. Bone growth with low bone mineral content in very low birth weight preterm infant. *Pediatr Res* 1986; 20: 925-928.
38. Modrzejewska M. Retinopathy of prematurity-pathogenesis and prevalence, *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2006; 52: 67-72.

39. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133-140.
40. Smith L. E., Pathogenesis of retinopathy of prematurity, *Growth Horm. IGF Res.* 2004; 14 Suppl A:S140-144.
41. Drack A. Retinopathy of prematurity. *Adv Pediatr* 2006; 53: 211-226.
42. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci* 2006; 11: 908-920.
43. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 2015; 120: 1337-51.
44. Dennis M, Spiegler BJ, Juranek JJ, Bigler ED, Snead OC, Fletcher JM. Age, plasticity, and homeostasis in childhood brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2760-73.
45. Hawdon JM, Beauregard N, Slattery J, Kennedy G. Identification of neonates at risk of developing feeding problems in infancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 235-239.
46. Boiron M, Da Nobrega L, Roux S, Henrot A, Saliba E. Effects of oral stimulation and oral support on non-nutritive sucking and feeding performance in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 439-444.
47. van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 8-19.
48. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am* 1999; 83: 75-83.
49. Olofsson K, Hellstrom S, Hammarstrom ML. The surface epithelium of recurrent infected palatine tonsils is rich in gamma delta T cells. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 36-47.
50. van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 8-19.
51. Martinez-Valdez H, Guret C, de Bouteiller O, Fugier I, Banchereau J, Liu YJ. Human germinal center B cells express the apoptosis-inducing genes Fas, c-myc, P53, and Bax but not the survival gene bcl-2. *J Exp Med* 1996; 183: 971-977.
52. Winchester B. Lysosomal metabolism of glycoproteins. *Glycobiology*, 2005; 15: 1R-15R.
53. Chojnowska S, Kępka A, Szajda SD, Waszkiewicz N, Bierć M, Zwierz K. Exoglycosidase markers of diseases. *Biochemical Society Transactions* 2011; 39: 406-409.
54. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *British Journal of Haematology* 2005; 128: 413-431.
55. Pancewicz S, Popko J, Rutkowski R, Grygorczuk S, Guszczyn T, Bruczko M, Szajda S, Zajkowska J, Kondrusik M, Sierakowski S, Zwierz K. Activity of lysosomal exoglycosidases in serum and synovial fluid in patients with chronic Lyme and rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2009; 41: 584-589.
56. Cadilhac C, Fenoll B, Peretti A, Padovani JP, Pouliquen JC, Rigault P. Congenital pseudarthrosis of the clavicle 25 childhood cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2000; 86: 575-580.
57. Morin LR, Fossey FP, Besselièvre A, Loisel JC, Edwards JN. Congenital pseudarthrosis of the clavicle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 120-121.

5.3 Udział w realizacji projektów badawczych

Byłam kierownikiem 6 projektów badawczych oraz współwykonawcą 3 projektów badawczych, realizowanych w ramach prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

- | | |
|---------------------|---|
| 3-05723 P | Analiza wpływu erytropoetyny na proces apoptozy indukowany stresem oksydacyjnym w komórkach śródbłona ludzkiej żyły pępowinowej (HUVEC) stymulowanych czynnikiem martwicy nowotworów- α (TNF- α). (2006, kierownik) |
| 4-05790 P | Analiza mechanizmów cytoprotekcyjnego działania erytropoetyny na komórki śródbłona ludzkiej żyły pępowinowej (HUVEC) w warunkach stresu oksydacyjnego indukowanego TNF- α . (2007, kierownik) |
| 3-05608 P | Analiza wpływu związków fluoru na proces apoptozy indukowany stresem oksydacyjnym w komórkach śródbłona ludzkiej żyły pępowinowej (HUVEC). (2008, kierownik) |
| N/ST/ZB/16/002/3305 | Wartości referencyjne stężenia lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL) w surowicy i moczu zdrowych donoszonych noworodków. (2016, kierownik) |
| N/ST/ZB/16/003/1141 | Czy stężenie cząsteczki uszkodzenia nerek typu I (KIM-1) w surowicy i moczu zdrowych, donoszonych noworodków zależy od ich urodzeniowej masy ciała, wieku ciążowego oraz płci? (2016, współwykonawca) |
| N/ST/ZB/17/002/3305 | Wartości referencyjne stężenia netryny-1 w moczu zdrowych, donoszonych noworodków. (2017, kierownik) |
| N/ST/ZB/17/003/3305 | Ocena stężenia polifenoli w mleku kobiecym. (2016, współwykonawca) |
| N/ST/ZB/17/012/1141 | Wpływ cukrzycy ciążowej na funkcję nerek noworodka ocenianą za pomocą oznaczenia stężenia cząsteczki uszkodzenia nerek typu-1 (KIM-1) oraz lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL) w surowicy i moczu noworodków. (2017, współwykonawca) |

- N/ST/ZB/18/001/3305 Ocena stężenia podokaliksyny, nowego biomarkera wewnątrzmacicznej nefrogenezy, w moczu noworodków urodzonych przedwcześnie. (2018, kierownik)
- N/ST/ZB/18/009/1141 Wpływ wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu na funkcję nerek ocenianą za pomocą oznaczenia stężenia netryny-1 w moczu noworodków hipotroficzych. (2018, współwykonawca)

5.4 Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju

W ramach pogłębiania swojego doświadczenia zawodowego odbyłam staże:

- Staż z radiologii i ultrasonografii pediatricznej. Zakład Radiologii Pediatricznej Akademii Medycznej w Warszawie 21.08-01.09.2006.
- Staż z echokardiografii noworodkowej. Oddział Noworodkowy z Pododdziałem Intensywnej Terapii Noworodka Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie 04-08.02.2008.
- Staż z ultrasonografii i echokardiografii noworodkowej. Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki. Łódź 23-27.01.2012.

5.5 Inne doświadczenia zawodowe

Ukończyłam kursy szkoleniowe:

- „Problemy w laktacji” Warszawa 07.01-06.03.2005
- „Podstawy ultrasonografii pediatricznej” Warszawa 05-08.06.2006
- „Karmienie piersią – standard w opiece okołoporodowej” Białystok 05.09.2012
- „Ultrasonografia w Pediatrii” – kurs teoretyczno – praktyczny dla początkujących i średniozaawansowanych Zamość 10-15.06.2012
- „Ultrasonografia w neonatologii dla praktyków” Warszawa 12-13.12.2012
- „Kurs ultrasonografii noworodkowej” Warszawa 05-06.11.2013
- „Program szkolenia neonatologów w kardiologii dziecięcej” Warszawa 26-28.10.2006; 29.11-01.12.2007
- „Diagnostyka wrodzonych wad serca w oddziałach neonatologicznych” Kraków 14-16.11.2018
- „Echokardiografia funkcjonalna noworodka” Kraków 11-13.01.2019

- „NLS Provider Kurs” Poznań 24.06.2012
- „Resuscytacja noworodka” 3 Międzynarodowa Konferencja Neonatologiczna. 08-10.10.2015 Arłamów
- “Oddech wspomagany od wentylacji nieinwazyjnej do wentylacji wysokimi częstotliwościami” “Neonatus 2018” Poznań 27-28 09.2018
- “International Program on Preterm Nutrition” 01.04-01.09.2018. Nestle Nutrition Institute; The University of Western Australia
- „Podstawy EMB - medycyny opartej na danych naukowych” Warszawa 09-10.04.2018

Uczestniczyłam w konferencjach naukowych zarówno o zasięgu międzynarodowym jak i krajowym i lokalnym. Brałam udział w posiedzeniach Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego w latach 2006-2011 oraz konferencjach organizowanych przez Polskie Towarzystwo Neonatologiczne.

5.6 Działalność dydaktyczna

Jestem autorem lub współautorem czterech rozdziałów w podręcznikach

- Szczepański M., **Kamianowska M.** Badanie układu oddechowego. Badanie fizyczne w praktyce pielęgniarek i położnych. Pod red. Elżbiety Krajewskiej-Kulak, Marka Szczepańskiego. Lublin: Wydawnictwo CZELEJ, 2008: 237-246.
- Szczepański M., **Kamianowska M.**, Grabowska. M. Prognozowanie rozwoju noworodka przedwcześnie urodzonego. W: Opieka nad wcześniakiem. Red. nauk. Anna B. Pilewska-Kozak. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009: 223-235.
- Szczepański M., **Kamianowska M.**, Janowicz J., Grabowska M.B. Minimalizacja pielęgnacji i terapii noworodka urodzonego przedwcześnie. W: Opieka nad wcześniakiem. Red. nauk. Anna B. Pilewska-Kozak. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009: 176-185.
- **Kamianowska M.** Technika karmienia piersią. W: Neonatologia. Red. naukowa Jerzy Szczapa. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2015: 110-126.

Prowadzę zajęcia dydaktyczne:

- seminaria i ćwiczenia ze studentami IV, V, VI roku Wydziału Lekarskiego z przedmiotu „Neonatologia”
- seminaria i ćwiczenia ze studentami II roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Pielęgniarstwo, z przedmiotu „Neonatologia i pielęgniarstwo neonatologiczne”
- seminaria i ćwiczenia ze studentami II roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Dietetyka, z przedmiotu „Żywienie noworodka”
- seminaria i ćwiczenia ze studentami II roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Położnictwo, z przedmiotu: „Opieka specjalistyczna w neonatologii”
- seminaria i ćwiczenia ze studentami II roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Położnictwo, z przedmiotu „Stany nagłe w neonatologii”
- seminaria i ćwiczenia ze studentami I roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Położnictwo, z przedmiotu „Neonatologia i opieka neonatologiczna”
- seminaria i ćwiczenia ze studentami III roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Ratownictwo Medyczne, z przedmiotu „Stany nagłe w neonatologii”
- wykłady ze studentami I roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Położnictwo (studia niestacjonarne – pomostowe), z przedmiotu „Neonatologia”
- wykłady i ćwiczenia ze studentami I roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Położnictwo, z przedmiotu „Neonatologia i opieka neonatologiczna”

Prowadzę wykłady z zakresu neonatologii w ramach kursu wprowadzającego do specjalizacji z pediatrii organizowanego przez Klinikę Pediatrii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Biorę czynny udział w szkoleniu podyplomowym młodych lekarzy:

- odbywających staże kierunkowe w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
- odbywających specjalizację z neonatologii w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka - jestem kierownikiem specjalizacji lek. Katarzyny Chrzanowskiej

Byłam lub jestem promotorem 17 prac magisterskich i 4 licencjackich, byłam recenzentem 7 prac magisterskich.

5.7 Działalność organizacyjna oraz zawodowa w obecnym miejscu pracy

Jednym z moich głównych zainteresowań zawodowych jest żywienie noworodków ze szczególnym uwzględnieniem karmienia pokarmem matki. Po zatrudnieniu w Klinice Neonatologii rozpoczęłam szkolenie z zakresu laktacji. Ukończyłam w 2005 roku w Warszawie kończący się międzynarodowym egzaminem kurs „Problemy w laktacji” i uzyskałam tytuł Międzynarodowego Dyplomowanego Konsultanta Laktacyjnego (International Breastfeeding Certified Lactation Consultant IBCLC - 25.11.2005). Zostałam osobą odpowiedzialną za opracowanie i wdrożenie zmian w Klinice Neonatologii prowadzących do poprawy opieki laktacyjnej nad matkami i noworodkami. Proces ten przebiegał stopniowo, obejmując organizację kuchni mlecznej z możliwością dezynfekcji butelek i sprzętu laktacyjnego, 2 punktów laktacyjnych (dla matek noworodków urodzonych o czasie i przedwcześnie), poradnictwa laktacyjnego zarówno w zakresie problemów laktacyjnych, jak i możliwych przeciwwskazań do karmienia piersią, wspierania matek karmiących piersią oraz szkolenia personelu. Zakończeniem procesu restrukturyzacji było w roku 2006 wprowadzenie procedur – „Odciąganie pokarmu kobiecego laktatorem” PMP-1314, „Karmienie / pojenie noworodka butelką ze smoczkiem PMP-1315”. Procedury te są corocznie aktualizowane. W roku 2011 zostały zaprezentowane w czasie Interdyscyplinarnej Szkoły Zimowej Postępy w Neonatologii – Wisła 2011 (otrzymaliśmy wyróżnienie za prezentację) oraz opublikowane w czasopiśmie „Standardy Medyczne Pediatria”. Równocześnie z wprowadzeniem zmian w zakresie poprawy opieki laktacyjnej w Klinice prowadziłam badania kliniczne mające na celu ocenę celowości oraz skuteczności podjętych działań. Dotyczyły one przede wszystkim bezpieczeństwa bakteriologicznego procesu odciągania pokarmu kobiecego i podawania go noworodkom oraz sposobu żywienia noworodków urodzonych o czasie zarówno w Klinice, jak i po wypisie do domu.

Od 2018 roku jestem członkiem Zespołu ds. Żywienia i Leczenia Żywieniowego Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego jako zastępca przewodniczącego Zespołu Żywieniowego Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka.

Kolejnym z moich zainteresowań zawodowych jest ultrasonografia oraz echokardiografia. Jako ośrodek kliniczny nasz oddział jest miejscem, w którym hospitalizujemy zdrowe noworodki donoszone, ale także donoszone noworodki chore oraz wcześniaki. Potrzebują one badań obrazowych, często bezpośrednio po urodzeniu, by można było jak najszybciej rozpocząć prawidłowe postępowanie lecznicze. Ukończyłam szereg kursów (teoretyczno –

praktycznych) z ultrasonografii pediatrycznej i noworodkowej oraz echokardiografii. Umiejętności swoje pogłębiałam w trakcie staży w czołowych polskich ośrodkach (Zakład Radiologii Pediatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie, Oddział Noworodkowy z Pododdziałem Intensywnej Terapii Noworodka Szpitala Wojewódzkiego w Rzeszowie, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi). Obecnie jestem jedynym lekarzem neonatologiem w Klinice wykonującym badania echokardiograficzne u noworodków. Wykonuję również badania ultrasonograficzne ośrodkowego układu nerwowego oraz jamy brzusznej hospitalizowanych dzieci.

Opieka w Klinice nad noworodkami wymagającymi wzmożonej opieki okołoporodowej, urodzonych często z cięż powikłanych w znacznym stopniu wymaga postępowania zgodnie z określonymi schematami diagnostycznymi. Byłam osobą odpowiedzialną za utworzenie schematów postępowania w określonych patologiach okresu noworodkowego stosowanych obecnie w Klinice.

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka jako ośrodek III stopnia referencyjności w opiece nad noworodkiem wprowadza do zakresu swojego działania hipotermię w leczeniu encefalopatii spowodowanej niedotlenieniem okołoporodowym u noworodków donoszonych. Jestem osobą współodpowiedzialną za opracowywanie procedury dotyczącej zastosowania hipotermii w naszej Klinice. Odpowiadam za kontakty z czołowymi ośrodkami w kraju mającymi doświadczenie w stosowaniu hipotermii.

5.8 Nagrody i wyróżnienia

- III Nagroda w sesji Nauki Podstawowe – prezentacje ustne. Ogólnopolska oraz I Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Medycyny oraz Młodych Lekarzy Białystok 12-13.05.2005.
- Zespołowa Nagroda Dydaktyczna II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia dydaktyczne w roku akademickim 2008/2009.
- Wyróżnienie za prezentację schematu postępowania klinicznego „Dobre praktyki w zakresie karmienia wcześniaków mlekiem matki w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Interdyscyplinarna Szkoła Zimowa Postępy w Neonatologii – Wisła 2011.
- Brązowy Krzyż Zasługi nadany postanowieniem z dnia 22.08.2013 przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej.

- Nagroda naukowa III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w 2016 roku.
- Nagroda naukowa III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w 2017 roku.
- Dyplom Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego za najlepsze doniesienie ustne. VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, Warszawa, 13-15 maja 2018.

Data i podpis

09.04.2019 Monika Kamianowska