

AUTOREFERAT

I. Imię i Nazwisko: Marek Niczyporuk

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

1. 1994r. - 2000 r. – studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku).
2. 2000 r. – uzyskanie dyplomu lekarza, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku.
3. 2003 r. Stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie nauk medycznych uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku tytuł rozprawy: „Rola komórek tucznych w biologii raka płuca”.
4. 2009 r. – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

III. Informacje dotyczące zatrudnienia w jednostkach naukowych

2001r.-2002r. stanowisko asystenta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Białymstoku,

2005r.-2008r. stanowisko wykładowcy w Wyższej Szkole Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku,

2007-2010r. Kierownik Pracowni Dermatologii Estetycznej w Katedrze Kosmetologii w Wyższej Szkole Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku,

2008r.-2017r. stanowisko starszego wykładowcy w Państwowej Wyższej Szkole Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży,

2010r.-2018r. stanowisko starszego wykładowcy w Samodzielnej Pracowni Medycyny Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,

2018r.- do chwili obecnej stanowisko adiunkta w Zakładzie Medycyny Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.



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

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

cykl publikacji pt.:

„Wybrane elementy substancji międzykomórkowej nieuszkodzonej skóry szczura w cukrzycy i insulinooporności.”

b) Lista publikacji (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

- Marek Niczyporuk**, Małgorzata Knaś, Halina Car. Selected elements of extracellular matrix of the skin in diabetes and insulin resistance Adv Med Sci 2019 DOI <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.04.006> (IF: 2,064, MNiSW: 15).
Udział własny polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, współudziale w części klinicznej, w wykonaniu części laboratoryjnej, współudział w opracowaniu i analizie wyników, zbieraniu piśmiennictwa, analizie statystycznej, interpretacji wyników, dyskusji nad wynikami i opracowaniu wniosków, udziale w napisaniu pracy, współudziale w przygotowaniu manuskryptu (udział procentowy 80%).
- Niczyporuk M.** Rat skin as an experimental model in medicine.; Progress in Health Sciences 2018: 8, 2, s. 223-228 (MNiSW: 6)
Udział własny polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, zbieraniu piśmiennictwa, udziale w napisaniu pracy i przygotowaniu manuskryptu (udział procentowy 100%).
- Knaś M, Wołosik K, Zalewska A, Mikucka-Niczyporuk A, Kasacka I, **Niczyporuk M.** The skin remodeling in type 1 diabetes and insulin resistance animal models. Physiological Research 2015: 64, 6, s. 875-881 (IF: 1,618, MNiSW: 20).
Udział własny polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, współudziale w części klinicznej, udziale w wykonaniu części laboratoryjnej, współudziale w opracowaniu i analizie wyników, zbieranie piśmiennictwa, analizie statystyczna, interpretacji wyników, dyskusji nad wynikami i opracowaniu wniosków, udział w napisaniu pracy, współudział w przygotowaniu manuskryptu (udział procentowy 60%).

4. Knaś M, Niczyporuk M, Zalewska A, Car H. The unwounded skin remodeling in animal models of diabetes types 1 and 2. *Physiological Research* 2013; 62, 5, s. 519-526 (IF: 1,487, MNiSW: 20).

Udział własny polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, współdziałanie w części klinicznej, udziale w wykonaniu części laboratoryjnej, współdziałanie w opracowaniu i analizie wyników, zbieranie piśmiennictwa, analizie statystycznej, interpretacji wyników, dyskusji nad wynikami i opracowaniu wniosków, udział w napisaniu pracy, współdziałanie w przygotowaniu manuskryptu (udział procentowy 60%).

Sumaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w JCR, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi **5,169** Liczba punktów MNiSW: **61**.

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Rozprawę habilitacyjną „Wybrane elementy substancji międzykomórkowej nieuszkodzonej skóry szczura w cukrzycy i insulinooporności” stanowi cykl 3 prac oryginalnych i 1 pogładowej, które są wynikiem pracy badawczej nad udziałem mechanizmów regulujących budowę macierzy międzykomórkowej skóry w modelu eksperymentalnym cukrzycy (C) i insulinooporności (Iop).

Powikłania skórne w przebiegu cukrzycy są poważnym klinicznym problemem, a etiologia tych powikłań nie do końca jest wyjaśniona. Dostępna jest bogata literatura dotycząca zmian zachodzących w skórze pacjentów z cukrzycą. Liczne prace opisują rozwinięte cukrzycowe zmiany skórne lub procesy gojenia ran w tej grupie pacjentów. Jednak bardzo niewiele uwagi poświęcane jest zmianom zachodzącym w przebiegu cukrzycy i insulinooporności w skórze nieobjętej klinicznie widocznymi zmianami. Nieliczne prace dotyczą wpływu leczenia cukrzycy i insulinooporności na skład i jakość macierzy międzykomórkowej skóry. Dlatego też głębsze poznanie etiopatogenezy chorób skóry w cukrzycy jest niezmiernie ważne.

Celem cyklu prac była ocena w skórze szczurów, będących zwierzęcym modelem cukrzycy i insulinooporności, przed i w trakcie leczenia:

1. zawartości podstawowych enzymów katabolicznych substancji zewnątrzkomórkowej skóry: metaloproteinaz 2 i 3 (MMP2 i MMP3) oraz ich tkankowych inhibitorów 2 i 3, (TIMP2 i TIMP3)
2. zawartości podstawowych enzymów stresu oksydacyjnego: dysmutazy ponadtlenkowej 2 i 3 (SOD2 i SOD3) oraz katalazy (KAT),
3. zawartości głównych białek i glikozaminoglikanów (GAG) pozakomórkowych dominujących w skórze tj. kolagenu 1 i 3 oraz kwasu hialuronowego,
4. aktywności specyficznych podstawowych enzymów lizosomalnych: N-acetylo- β -D-heksozaminidazy i β -D-glukuronidazy,
5. wzajemnych relacji ilościowych pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi w przebiegu cukrzycy i insulinooporności, nieleczonej i leczonej.

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych charakteryzującą się podwyższonym poziomem glukozy we krwi (hiperglikemią). Hiperglikemia jest wynikiem defektu produkcji lub działania insuliny (insulinooporność tkanek) wydzielanej przez komórki beta trzustki. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem i zaburzeniem czynności wielu narządów organizmu. W cukrzycy zaobserwowano zmiany aktywności enzymów biorących udział w stresie oksydacyjnym. I to właśnie te dwa procesy, stres oksydacyjny i hiperglikemia, wzajemnie się stymulują w przebiegu cukrzycy i insulinooporności, prowadząc do zaburzeń funkcjonalnych i strukturalnych komórek skóry.

Większość opublikowanych prac dotyczy zmian budowy skóry w cukrzycy w przebiegu gojenia ran. Nieporuszana jest ta tematyka w skórze niezranionej. Wykazano, że cukrzyca i insulinooporność opóźniają gojenie uszkodzeń skóry. Jednym z kluczowych czynników powodujących opóźnienie gojenia ran, oprócz zaburzeń ukrwienia, jest zwiększona ekspresja metaloproteinaz, zmniejszona ekspresja ich tkankowych inhibitorów oraz zmienione proporcje pomiędzy tymi enzymami. W dostępnej literaturze brak jest informacji o metabolizmie, w przebiegu cukrzycy i insulinooporności, macierzy pozakomórkowej skóry szczurów bez makroskopowych uszkodzeń. Brak również informacji na temat wpływu leczenia cukrzycy i insulinooporności na względną zawartość białek skóry.

W przedstawionym modelu eksperymentalnym, **pierwszym celem** była ocena wpływu cukrzycy i insulinooporności na względną zawartość enzymów biorących czynny udział w przebudowie tkanki łącznej skóry. Z uwagi na to, że skóra ma największą zawartością kolagenu typu 1 i 3 (KOL1 i KOL3), wybrano metaloproteinazę 2 (MMP2), uczestniczącą w katabolizmie kolagenu 1 i metaloproteinazę 3 (MMP3), uczestniczącą w katabolizmie

kolagenu 3. Także wzajemne zależności między względnymi zawartościami MMP2 i MMP3, a tkankowymi inhibitorami 2 (TIMP2) i 3 metaloproteinazy (TIMP3), w takim modelu eksperymentalnym, nie były opisywane w dostępnym piśmiennictwie.

Przedstawione w pracy wyniki wskazują, że w cukrzycy i insulinooporności niektóre parametry homeostazy macierzy zewnątrzkomórkowej skóry nie różnią się statystycznie. Wykazano istotny wzrost względnej zawartości MMP2 i MMP3, jak również istotny spadek TIMP2 i TIMP3, w skórze szczurów z cukrzycą i insulinoopornością w porównaniu do kontroli. Zaobserwowano również istotne podwyższenie stosunków MMP2/TIMP2, MMP2/TIMP3, MMP3/TIMP2 i MMP3/TIMP3 oraz znaczny spadek względnej zawartości kolagenu typu 1 i 3. Korelacje pomiędzy względnymi zawartościami MMP2 i MMP3, a względnymi zawartościami TIMP2 i TIMP3 w grupach nieleczzonej cukrzycy i nieleczzonej insulinooporności wskazują na silny wpływ hiperglikemii na zmiany względnej zawartości metaloproteinaz i ich inhibitorów. Istotne zależności pomiędzy względnymi zawartościami MMP2 i MMP3, a względnymi zawartościami KOL1 i KOL3, w tych grupach, wskazują na wzrost katabolizmu macierzy zewnątrzkomórkowej skóry, mogący wynikać z glikacji białek w przebiegu cukrzycy.

Należy zauważyć również, iż podwyższone stosunki MMP2/TIMP2, MMP2/TIMP3, MMP3/TIMP2 oraz MMP3/TIMP3 w skórze zwierząt z nieleczoną cukrzycą (C) i nieleczoną insulinoopornością (Iop), wskazują na zachwianie degradacji białek macierzy pozakomórkowej. Wskazuje na to również istotne obniżenie stężeń kolagenów 1 i 3 w skórze zwierząt z nieleczoną cukrzycą (C) i nieleczoną insulinoopornością (Iop). Dostępne opracowania wskazują, że zaburzenia przepływu krwi, a co za tym idzie, zmniejszenie usuwania produktów rozpadu kolagenu, mogą spowodować zmiany skórne, które są charakterystyczne dla przewlekłej cukrzycy. Z drugiej strony, w obecności hiperglikemii, cząsteczki glukozy reagują z ϵ -aminowymi grupami lizyny i hydroksylizyny kolagenu skóry. Prowadzi to do glikacji kolagenu i późniejszego tworzenia zaawansowanych produktów glikacji, a tym samym zakłócenia metabolizmu kolagenu. Końcowe produkty glikacji (AGE) wiążą się z makrofagami i innymi komórkami poprzez receptory AGE, co może powodować uszkodzenia skóry. Zakłócenia metabolizmu kolagenu mogą redukować prawidłową względną zawartość kolagenu 1 i 3, co wykazano w badaniu histologicznym tkanki skórnej obserwując zmniejszenie grubości skóry, zanik struktury wielowarstwowej nabłonka i jego atrofię oraz obniżenie ilości włókien kolagenowych w skórze właściwej w stosunku do skóry szczurów kontrolnych.

Leczenie cukrzycy insuliną (C+I) i insulinooporności metforminą (Iop+M)

powodowało znaczne zmniejszenie w skórze względnej zawartości badanych metaloproteinaz oraz wzrost względnej zawartości ich tkankowych inhibitorów i obydwu typów kolagenów, w porównaniu odpowiednio do szczurów nieleczonych z cukrzycą (C) i insulinoopornością (Iop). Ponadto, względne zawartości MMP2 i MMP3 w skórze szczurów z leczoną cukrzycą (C+I) i leczoną insulinoopornością (Iop+M) nie różniły się istotnie od zawartości w grupie kontrolnej (K). Natomiast względne zawartości TIMP2 i TIMP3 w skórze szczurów z leczoną cukrzycą (C+I) i leczoną insulinoopornością (Iop+M) nie powracają do poziomu obserwowanego w grupie kontrolnej (K). Może to być spowodowane zwiększoną podatnością TIMP2 i TIMP3 na glikację i degradację. Leczenie cukrzycy za pomocą insuliny (C+I) prowadzi do istotnego wzrostu stężenia w skórze kolagenów typu 1 i 3 w porównaniu do szczurów zdrowych (K). Jest to najprawdopodobniej spowodowane hipoglikemizującym i anabolicznym działaniem insuliny. Wykazano, że insulina zwiększa wychwyty aminokwasów w komórkach i zwiększa syntezę białek, stymuluje syntezę RNA i tworzenia polipeptydów w procesie translacji.

Niehipoglikemizujące dawki insuliny (I) podawane zdrowym szczurom istotnie zwiększają względną zawartość KOL1 i KOL3 w skórze, natomiast metformina, która uwrażliwia komórki na działanie insuliny, nie zwiększa zawartości białek w skórze. Brak wpływu podprogowych niehipoglikemizujących dawek metforminy stosowanych u zdrowych szczurów (M) sugeruje, że nie zmieniają one homeostazy macierzy zewnątrzkomórkowej skóry. Wyrównywanie względnych zawartości kolagenu 1 i 3 w skórze szczurów z insulinoopornością leczoną metforminą (Iop+M), do poziomu kontroli (K), jest prawdopodobnie wynikiem hamowania powstawania produktów zaawansowanej glikacji, w następstwie normoglikemii. Wiadomo, że normoglikemia przywraca fizjologiczny metabolizm tych białek. Należy zaznaczyć, że wzrost względnej zawartości kolagenu 1 i 3 obserwowano również w preparatach histologicznych.

Wiadomo, że zarówno MMP2, MMP3, TIMP2 i TIMP3 mają bezpośredni lub pośredni wpływ na homeostazę kolagenu 1 i 3 skóry, co odgrywa ważną rolę w przebudowie tkanek, a odpowiedni stosunek względnej zawartości metaloproteinaz i względnej zawartości ich tkankowych inhibitorów jest ważny do utrzymania zdrowej skóry. Stosunki MMP2/TIMP2, MMP2/TIMP3, MMP3/TIMP2 oraz MMP3/TIMP3 w skórze szczurów z cukrzycą leczoną insuliną (C+I) i insulinoopornością leczoną metforminą (Iop+M) są znacznie mniejsze w porównaniu do skór szczurów z cukrzycą (C) i insulinoopornością (Iop). Istotne obniżenie w skórze szczurów z leczoną cukrzycą (C+I) i leczoną insulinoopornością (Iop+M) względnych zawartości metaloproteinaz w porównaniu do względnych zawartości

ich tkankowych inhibitorów wskazuje na spadek katabolizmu białek leczonych szczurów. Z faktu, że zależność MMP2/TIMP3 przewyższa wartości grupy kontrolnej (K) tylko w grupie szczurów z insulinoopornością leczonych metforminą (Iop+M) można wyciągnąć wniosek, że metformina słabiej obniża katabolizm białek szczurów z insulinoopornością niż insulina w przypadku szczurów z cukrzycą. Leczenie cukrzycy insuliną (C+I) przywraca względną zawartość metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów do poziomu obserwowanego w kontroli (K). Fakt ten sugeruje, iż degradacja kolagenu i zaburzenia mechanizmów przebudowy skóry szczurów z cukrzycą leczonych insuliną (C+I) zostają zahamowane co najmniej po 4 tygodniach leczenia.

Wyżej opisane zmiany mogą leżeć u podłoża częstszego występowania cukrzycowych powikłań skórnych w przebiegu cukrzycy typu 2, w której insulinooporność jest pierwszym etapem rozwoju choroby, w której doustnym lekiem pierwszego rzutu jest metformina.

Drugim celem badawczym była ocena zmian względnych zawartości enzymów antyoksydacyjnych w skórze (SOD2, SOD3 i KAT) w przebiegu cukrzycy. Podstawą homeostazy oksydacyjnej ustroju jest zachowanie tzw. równowagi oksydacyjno-redukcyjnej. Za utrzymanie tej równowagi odpowiedzialne są enzymatyczne i nieenzymatyczne systemy antyoksydacyjne. Stres oksydacyjny to zjawisko polegające na zaburzeniu równowagi między powstawaniem reaktywnych form tlenu (RFT), a zdolnościami antyoksydacyjnymi organizmu. Stres oksydacyjny wynika ze zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu, albo ze zmniejszonej wydolności systemów antyoksydacyjnych lub występowaniu obu tych czynników równocześnie. Wzrost aktywności RFT prowadzi do rozwoju ciągu reakcji patologicznych, prowadzących do dysfunkcji i/lub zniszczenia narządów poprzez uszkodzenie komórek i tkanek. RFT odpowiedzialne są za chemiczne modyfikacje i uszkodzenia białek, peroksydację lipidów oraz mutacje DNA.

Wiązanie glukoza-białko jest nieodwracalne. Cząsteczki glukozy reagują z grupami ε-aminowymi lizyny i hydroksylizyny kolagenu skóry, co w rezultacie skutkuje glikacją kolagenu z następowym tworzeniem zaawansowanych końcowych produktów glikacji (AGE). AGE są odpowiedzialne za agregację białek, szczególnie kolagenu. Zaawansowane końcowe produkty glikacji, zmieniając białka na powierzchni komórek, zmieniają komunikację międzykomórkową. W przypadku skóry AGE wiążą się ze swoistym receptorem RAGE (receptor advanced glycation end products) na powierzchni komórek skóry. Połączenie to aktywuje izoformę β kinazy białkowej C (isoform β protein kinase C, PCK-β), kinazę białka aktywowanego przez mitogen oraz pobudza syntezę czynnika jądrowego κB (nuclear factor-

κ B, NF- κ B)- utajonego białka regulującego aktywność genów, które obecne jest w większości komórek zwierzęcych i uczestniczy w wielu odpowiedziach komórkowych na stres lub wrodzoną odpowiedź immunologiczną. Pobudzenie receptora RAGE skutkuje także nasileniem powstawania wolnych rodników poprzez zwiększenie stresu oksydacyjnego oraz wywołaniem reakcji zapalnej. Bezpośrednie pobudzanie receptora RAGE przez NF- κ B powoduje wytworzenie się tzw. „błędnego koła” polegającego na ciągłej stymulacji receptora RAGE i nasilanie się procesów zapalnych. Alternatywną drogą tworzenia AGE jest oksydacja cukrów (głównie w cukrzycy typu 1, w mniejszym stopniu w cukrzycy typu 2) lub lipidów (głównie w cukrzycy typu 2), prowadzące do wytworzenia dikarbonylowych pochodnych, które łącząc się z wolnymi grupami aminowymi aminokwasów tworzą AGE. W cukrzycy typu 2 niezależną od glukozy drogą powstawania AGE jest oksydacja lipidów, która angażuje neutrofile, monocyty i makrofagi. Komórki te pod wpływem rozwijającego się stanu zapalnego produkują mieloperoksydazę i NADPH-oksydazę, które indukują powstawanie AGE w wyniku oksydacji aminokwasów. Innym mechanizmem tworzenia AGE jest szlak polioliowy. Glukoza w tym szlaku może bezpośrednio tworzyć AGE. Ta reakcja powoduje zużycie NADH i glutationu. Powstający w rezultacie stres oksydacyjny pośrednio zwiększa tworzenie AGE.

Wykazaliśmy, że w cukrzycy i insulinooporności dochodzi do wzrostu względnej zawartości badanych enzymów stresu oksydacyjnego. Należy sądzić, że obserwowany wzrost względnej zawartości SOD2, SOD3 i KAT jest niewątpliwie reakcją obronną organizmu na wzrastającą ilość reaktywnych form tlenu np.: anionorodnika ponadtlenkowego. Zanotowane dodatnie korelacje pomiędzy SOD2, SOD3 i KAT, a poziomem glikemii sugerują, że wraz ze wzrostem stężenia glukozy we krwi potęguje się stres oksydacyjny u pacjentów z cukrzycą i insulinoopornością (grupy C i Iop) i aktywność mechanizmów obrony przed tym stresem. W cukrzycy względna zawartość SOD2 wzrosła 1,7 krotnie, SOD3 3,3 krotnie, a KAT 1,3 krotnie, zaś w insulinooporności względna zawartość SOD2 wzrosła 1,8 krotnie, SOD3 2,9 krotnie, a KAT 1,3 krotnie. Obniżenie względnej zawartości enzymów antyoksydacyjnych po wprowadzeniu leczenia insuliną i metforminą oraz dodatnia korelacja z obniżonym (w porównaniu do grup nieleczonych) stężeniem glukozy we krwi sugerują, iż dochodzi do obniżenia stresu oksydacyjnego w odpowiedzi na polekowe zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w obydwu chorobach. Dowodem obniżenia stresu oksydacyjnego przez insulinę (w cukrzycy) i metforminę (w insulinooporności) jest fakt, iż insulina i metformina podawana w dawce podprogowej niehipoglikemizującej nie wywoływały zmian w względnych zawartościach badanych enzymów stresu oksydacyjnego. Jednak zastosowana metformina w

leczeniu insulinooporności (Iop+M) istotnie obniża względną zawartość tylko SOD2, co może sugerować, że leczenie metforminą nie niweluje całkowicie stresu oksydacyjnego w komórkach skóry. Zjawisko to może częściowo tłumaczyć częstsze występowanie złe gojących się zmian skórnych u ludzi w 2 typie cukrzycy.

W badaniach tych wykazaliśmy również, że w cukrzycy i insulinooporności istnieje ujemna korelacja pomiędzy względną zawartością SOD2, SOD3 i KAT, a względną zawartością kolagenu 1 i 3 w skórze. Świadczy to o tym, że w skórze szczurów z cukrzycą i insulinoopornością względna zawartość SOD2, SOD3 i KAT nie wystarcza do ochrony kolagenu przed „atakami” wolnych rodników. Ponadto istotne dodatnie korelacje pomiędzy glikemią, a względnymi zawartościami enzymów hamujących skutki stresu oksydacyjnego oraz istotne ujemne korelacje pomiędzy glikemią, a względnymi zawartościami kolagenów w grupach C i Iop. Dokładnie odwrotną sytuację zaobserwowaliśmy w grupach C+I oraz Iop+M. Wyniki sugerują, iż im wyższa jest glikemia tym wyższa jest zawartość SOD2, SOD3 i KAT, co może być konsekwencją zwiększonej produkcji RFT. Co za tym idzie może dochodzić do zwiększenia ilości AGE, które łącząc się ze swoimi receptorami RAGE na powierzchni makrofagów, przyspieszają niszczenie różnych typów kolagenów skóry. Zwiększenie glikacji kolagenu może prowadzić do zmiany biologicznych funkcji tego białka, jak również być przyczyną zaburzeń jego degradacji. Zaburzona zostaje normalna struktura kolagenu skóry, co może przyczynić się do gorszego gojenia ran i przyspieszonego starzenia się skóry w przebiegu cukrzycy i insulinooporności. Wykazano, że ekspozycja keratynocytów na wysoki poziom glukozy lub AGE hamuje ich proliferację.

Trzecim celem badawczym była ocena względnej zawartości kolagenu 1 i 3, głównych białek pozakomórkowych dominujących w skórze. Jak już wspomniano wcześniej zawartość obydwu kolagenów w skórze szczurów ulega istotnemu obniżeniu w przebiegu cukrzycy typu 1 i 2. Istnienie ujemnej zależności pomiędzy względną zawartością enzymów antyoksydacyjnych, a stężeniem kolagenów w skórze szczurów leczonych insuliną i metforminą wskazuje na to, że wraz ze spadkiem względnej zawartości enzymów antyoksydacyjnych dochodzi do wzrostu syntezy KOL1 i KOL3. Sugeruje to, że insulina i metformina poprzez swoje działanie hipoglikemizujące i hamujące glikację, obniżają tworzenie AGE, czym zwiększają zawartość kolagenu 1 i 3 w skórze. Przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej skóry jest fizjologicznym zjawiskiem, które występuje w sposób ciągły. Metabolizm macierzy zewnątrzkomórkowej zależy od szeregu enzymów pochodzących z komórek występujących w skórze i komórek migrujących/napływowych, tj.: neutrofilów, monocytów, mastocytów i makrofagów. W wyniku prawidłowego funkcjonowania komórek

skóry dochodzi do zbilansowanej syntezy enzymów, ich aktywatorów, inhibitorów, i czynników wzrostu. Zapewnia to równowagę pomiędzy syntezą i degradacją składników macierzy zewnątrzkomórkowej, co decyduje o integralności i prawidłowym funkcjonowaniu skóry. Kluczowymi enzymami uczestniczącymi w degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej skóry, w tym kolagenu I i III, są metaloproteinazy i ich inhibitory. W cukrzycy i insulinooporności występuje przewaga degradacji kolagenów nad ich syntezą co powoduje, że powikłania skórne podczas cukrzycy są częstym problemem klinicznym. Zmiany skórne są częstsze w 2 typie cukrzycy, rozwijającej się w konsekwencji wystąpienia insulinooporności, niż w typie I, co świadczy o częstszym rozregulowaniu metabolizmu macierzy zewnątrzkomórkowej w cukrzycy typu 2.

Czwartym celem przeprowadzonych badań była ocena zmian aktywności specyficznych egzoglikozydaz lizosomalnych w cukrzycy i insulinooporności. Oceniliśmy również pośrednio wpływ stresu oksydacyjnego na aktywność egzoglikozydaz. Jednym ze skutków długotrwałego stresu oksydacyjnego jest zjawisko peroksydacji lipidów. Polega ono na peroksydacji nienasyconych kwasów tłuszczowych zawartych w lipidach przy udziale nadtlenków, co prowadzi do powstania nadtlenków oraz dialdehydów tych związków. Produkty peroksydacji lipidów zwiększają przepuszczalność błon komórkowych dla jonów wodoru i innych polarnych substancji. Doprowadza to do zmniejszenia różnicy potencjałów elektrycznych po obydwu stronach dwuwarstwy lipidowej i jej destabilizacji. Efektem jest wzrost jej przepuszczalności i uwolnienie licznych enzymów do przestrzeni pozakomórkowej, w tym egzoglikozydaz lizosomalnych. Egzoglikozydazy lizosomalne uczestniczą w degradacji glikokoniugatów, substancji uczestniczących w rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej. Zmiany w aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w tkankach mogą odzwierciedlać biochemiczne dostosowanie się tkanki do obecnych depozytów GAGów w małych naczyniach krwionośnych powstających w przebiegu cukrzycy. Pomiar aktywności HEX w osoczu jest uznawany za wczesny marker mikroangiopatii cukrzycowej, wskazujący na początki rozwoju zaburzeń naczyniowych. Wyniki pracy wskazują, iż w cukrzycy i insulinooporności (C i Iop) dochodzi do wzrostu aktywności specyficznej N-acetylo- β -D-heksozoaminidazy i β -glukuronidazy w skórze szczurów. W cukrzycy aktywność specyficzna N-acetylo- β -D-heksozoaminidazy wzrosła 2,27 krotnie, a β -glukuronidazy 4,82 krotnie, zaś w insulinooporności aktywność specyficzna HEX wzrosła 2,36 raza, a GluA 5,82 krotnie. Wprowadzenie terapii insuliną (C+I) i metforminą (Iop+M) powodowało istotne obniżenie aktywności specyficznej obydwu enzymów. Leczenie cukrzycy insuliną obniżyło aktywność

specyficzną HEX o 1,93 raza, a β -glukuronidazy 2,04 raza, zaś leczenie insulinooporności metforminą obniżyło aktywność specyficzną HEX o 2,42 krotnie, a GluA 4,27 krotnie. Wyrównanie cukrzycy wiązało się więc z normalizacją aktywności specyficzej egzoglikozydaz w skórze, co sugeruje, że hiperglikemia powoduje wzrost aktywności enzymów lizosomalnych. Zjawisko to można tłumaczyć występowaniem w cukrzycy i insulinooporności stanu zapalnego, co skutkuje wzrostem katabolizmu glikokoniugatów, czego wyrazem jest wzrost aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych, z których najaktywniejsze są HEX i GluA. W grupach C i Iop zaobserwowaliśmy również wystąpienie wysokiej dodatniej korelacji pomiędzy aktywnościami specyficznymi HEX, a GluA, czyli wzrostowi aktywności HEX towarzyszy wzrost aktywności GluA. Wskazuje to na wzmożony katabolizm GAGów (zbudowanych z heksozoamin i kwasów uronowych), w którym zaangażowane są HEX odcinająca heksozoaminy i GluA odcinająca kwasy uronowe od nieredukującego końca GAGów. W obu grupach zwierząt z cukrzycą i insulinoopornością wykazano również wysokie korelacje dodatnie pomiędzy aktywnościami specyficznymi HEX i GluA, a względnymi zawartościami niektórych badanych enzymów antyoksydacyjnych, a mianowicie SOD2 i SOD3. Aktywność specyficzną HEX korelowała ze względną zawartością SOD3, zaś aktywność specyficzną GluA korelowała ze względną zawartością SOD2. Jest to zgodne z hipotezą stawianą przez innych autorów, iż istnieje ściśle powiązanie pomiędzy stresem oksydacyjnym, a aktywnością enzymów lizosomalnych w cukrzycy.

Inną przyczyną wzrostu aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w skórze szczurów z cukrzycą może być wywołany stan zapalny przez pobudzenie receptora RAGE. Hipotezę tą potwierdza wystąpienie dodatniej korelacji pomiędzy HEX, a GluA w grupach C i Iop. Dostępne prace wykazały, że aktywność egzoglikozydaz lizosomalnych istotnie wzrasta w procesie zapalenia. Natomiast wyniki innych prac wykazały istotne obniżenie aktywności HEX w skórze pacjentów z cukrzycą typu 2. Rozbieżność z uzyskanymi przez nas wynikami można tłumaczyć różnicami gatunkowymi i innymi mechanizmami, wywołania cukrzycy i insulinooporności na modelu zwierzęcym, a genetycznym uwarunkowaniem u ludzi. Autorzy, którzy prowadzili eksperymenty na podobnym modelu doświadczalnym uzyskali z kolei wyniki zgodne z przedstawionymi w naszych pracach. Uzyskali istotny wzrost aktywności HEX i GluA w skórze szczurów z cukrzycą typu 1 i 2 w porównaniu do kontroli.

Obserwowany wzrost aktywności specyficzej HEX i GluA w niezmięnionej makroskopowo skórze szczurów z nieleczoną cukrzycą i nieleczoną insulinoopornością może być objawem wzrostu katabolizmu GAGów skóry, który występuje w początkowym stadium dysfunkcji skóry i może być elementem patogenezy trudno gojących się ran nasilających się z

w czasie trwania cukrzycy. Według niektórych autorów redukcja poziomu GAGów w tkankach zwierząt z cukrzycą może być spowodowana zarówno spadkiem biosyntezy, jak również wzrostem enzymatycznej degradacji.

W eksperymentach innych autorów wykazano również, że wzrost aktywności w surowicy enzymów lizosomalnych w przebiegu cukrzycy spowodowany jest uwalnianiem tych enzymów z lizosomów tkankowych. Lepsze wyrównanie cukrzycy w leczeniu insulinią koreluje z normalizacją aktywności tych enzymów. Sugeruje to, że przewlekły niedobór insuliny albo glikacja towarzysząca hiperglikemii mogą być związane ze wzrostem w surowicy aktywności lizosomalnych hydrolaz.

Obydwa enzymy, N-acetylo- β -D-heksozaminidaza i β -glukuronidaza, mają również duże znaczenie w katabolizmie kwasu hialuronowego. Ocena względnej zawartości HA była również częścią **trzeciego celu** eksperymentu. Kwas hialuronowy jest członkiem dużej rodziny glikozaminoglikanów, istotnym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej. Model degradacji HA początkowo proponowany przez Hascall i wsp., a później uszczegółowiony przez Sterna postuluje, że degradacja HA rozpoczyna się odcięciem przez zewnątrzkomórkową hialuronidazę (HYAL2) HA o niskiej masie cząsteczkowej od kwasu hialuronowego o wysokiej masie cząsteczkowej. Następnie fragmenty kwasu hialuronowego łączą się na powierzchni komórki z receptorem np.: HARE (HA receptor for endocytosis, receptor dla HA do endocytozy), który przenosi je do lizosomu. W lizosomie inne hialuronidazy (HYAL1 lub HYAL3) tną HA na krótkie oligosacharydy, które są substratami dla lizosomalnych egzoglikozydaz: β -glukuronidazy i N-acetylo- β -D-heksozaminidazy.

W 2012 opisano przeciwutleniające właściwości kwasu hialuronowego. Tlenek azotu (NO) jest wolnym rodnikiem powstającym z L-argininy pod wpływem NO-syntazy. NO reaguje z rodnikami nadtlennymi, co prowadzi do powstania silnego utleniacza-nadtlenoazotynu (ONOO[•]), który jest jednym z najbardziej reaktywnych wolnych rodników. Wolne rodniki, takie jak ONOO[•], łatwo reagują z HA, w wyniku czego formowane są makrocząsteczki z wolnym rodnikiem i/lub ewentualnie dochodzi do rozkładu jego łańcucha.

W opisywanym eksperymencie zaobserwowano przy wzroście aktywności specyficznej HEX i GluA, że następuje spadek względnej zawartości kwasu hialuronowego. Odnotowany wynik może sugerować zarówno zwiększony rozpad HA pod wpływem enzymów lizosomalnych, jak również pod wpływem stresu oksydacyjnego, którego występowanie potwierdzają zwiększone względne zawartości SOD2, SOD3 i KAT. Leczenie insulinią (C+I) i metforminą (Iop+M) skutkowało istotnym zwiększeniem zawartości hialuronianu w porównaniu do cukrzycy i insulinoopornością (C i Iop), przywróceniem jego

względnej zawartości do poziomu zdrowej kontroli (K), co może być związane z odblokowaniem syntezy, zahamowaniem procesów degradacyjnych oraz spadkiem poziomu stresu oksydacyjnego czy zatrzymaniu wczesnego stadium stanu zapalnego.

Brak istotnych zależności pomiędzy HEX i GluA, SOD2, SOD3, KAT, KOL1 i KOL3, a względną zawartością kwasu hialuronowego w skórze szczurów wszystkich badanych grup może sugerować, że czas trwania doświadczenia może być za krótki i/lub względna zawartość kwasu hialuronowego w skórze jest zależna od różnych innych czynników takich jak na przykład niebadana w tym modelu doświadczalnym hialuronidaza. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem wszystkich białek skóry, a względną zawartością HA w skórze może sugerować, iż pośród wszystkich białek skóry znajdują się aktywne formy białek enzymatycznych odpowiedzialnych za rozkład łańcuchów kwasu hialuronowego. Uzyskane wyniki sugerują, iż wraz ze spadkiem poziomu glukozy we krwi katabolizm hialuronianu zostaje „zablokowany” czego skutkiem jest zrównanie względnych zawartości hialuronianu w skórze szczurów z cukrzycą leczoną insuliną i insulinoopornością leczoną metforminą do wartości odnotowanych w grupie kontrolnej.

Piątym i ostatnim **celem** badawczym w tym doświadczeniu była ocena wzajemnych relacji ilościowych pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi w przebiegu cukrzycy typu 1 i 2 nieleczonej i leczonej. Jak wynika z uzyskanych poziomów względnych zawartości MMP2, MMP3, TIMP2, TIMP3, SOD2, SOD3, KAT, KOL1, KOL3 i HA oraz specyficznych aktywności HEX i GluA w obydwu typach cukrzycy zachodzą podobne zmiany dotyczące enzymów katalizujących macierz zewnątrzkomórkową skóry, biorących udział w procesie niwelowania skutków stresu oksydacyjnego czy stężenia wszystkich białek skóry. Względna zawartość kolagenu określona za pomocą ilości pikseli zdjęcia histologicznego w Iop jest niższa 1,073 raza niż w C; stężenie wszystkich białek skóry jest w Iop wyższe o 1,03 raza niż w C; względna zawartość MMP2 maleje w Iop o 1,15 krotnie, zaś MMP3 o 1,07 krotnie. Względna zawartość TIMP2, TIMP3, SOD2, SOD3, KAT, KOL1 i HA w obu grupach są takie same. Względna zawartość KOL3 jest wyższa w grupie Iop o 1,27 raza ($p=0,039$) niż w grupie C podobnie jak HEX o 1,04 raza, a GluA o 1,21 raza. Zmiany zawartości kolagenu 3 i brak zmian kolagenu 1 pozwalają przypuszczać, że w skórze z insulinoopornością zachodzą zintensyfikowane procesy naprawcze, które zwiększają ilość KOL3 pojawiającego się przed KOL1 w trakcie naprawy uszkodzeń skóry. Wzajemne relacje ilościowe pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi w przebiegu nieleczonej cukrzycy i nieleczonej insulinooporności nie wykazują różnic istotnych statystycznie. Można więc przyjąć, iż biochemiczne zmiany w skórze w przebiegu cukrzycy i insulinooporności są takie same.

Wdrożone leczenie insuliną w cukrzycy i metforminą w insulinooporności powoduje wzrost względnej zawartości kolagenu, określonej za pomocą ilości pikseli zdjęcia histologicznego, o 2,11 raza w grupie C+I w porównaniu do grupy Iop+M. Podobnie jest ze stężeniem wszystkich białek skóry (wzrost o 1,22 raza), względną zawartością TIMP2 (1,4 raza), KOL3 (2,3 raza) oraz aktywnością specyficzną HEX (1,2 raza) i GluA (1,7 raza). Leczenie metforminą utrzymuje na wyższym poziomie względną zawartość MMP2 (1,3 raza), MMP3 (1,45 raza), TIMP3 (1,14 raza), SOD2 (1,15 raza), SOD3 (2,8 raza), KAT (1,44 raza) i HA (1,24 raza). Względna zawartość kolagenu I pozostaje w obydwu grupach bez zmian. Leczenie insuliną cukrzycy powoduje znamieny wzrost stężenia wszystkich białek skóry ($p=0,009$), zawartości wszystkich typów badanych kolagenów ($p=0,014$) oraz kolagenu typu 3 ($p=0,001$). W insulinooporności leczonej metforminą są wyższe poziomy MMP2 (1,32 raza), MMP3 (1,45 raza), SOD2 (1,15 raza), SOD3 (2,81 raza), KAT (1,44 raza) oraz HA (1,24 raza), aczkolwiek nie są to zmiany istotne statystycznie. Można więc przypuszczać, że zmiany zawartości kolagenów w skórze z cukrzycą leczoną insuliną mogą najprawdopodobniej być wynikiem działania anabolicznego insuliny na białka skóry.

Na podstawie analizy zmian względnych zawartości wybranych białek i GAGów oraz aktywności specyficznych wybranych enzymów lizosomalnych substancji międzykomórkowej w przebiegu cukrzycy i insulinooporności w skórze szczurów sformuowaliśmy następujące wnioski:

1. Cukrzyca i insulinooporność obniża istotnie jakość skóry o czym świadczy wzrost względnej zawartości metaloproteinaz 2 i 3 oraz spadek względnej zawartości tkankowych inhibitorów 2 i 3 metaloproteinaz.
2. W nieuszkodzonej skórze w przebiegu cukrzycy i insulinooporności dochodzi do zwiększonej aktywacji mechanizmów obronnych komórek przed stresem oksydacyjnym, wyrażającej się wzrostem względnej zawartości dysmutazy ponadtlenkowej 2 i 3 oraz katalazy.
3. Cukrzyca i insulinooporność istotnie obniża jakość skóry powodując spadek względnej zawartości kolagenu I i 3.
4. Insulina i metformina poprawiają jakość skóry szczurów z cukrzycą i insulinoopornością poprzez wzrost względnej zawartości kolagenu I i 3.
5. Wprowadzenie niehipoglikemizujących dawek insuliny we wczesnej fazie cukrzycy typu 2, może zapobiegać występowaniu powikłań cukrzycy w postaci trudno gojących się zmian skórnych.

6. Cukrzyca i insulinooporność powoduje spadek względnej zawartości kwasu hialuronowego, natomiast włączenie leczenia insuliną i metforminą poprawia stan skóry przywracając poziom HA do porównywalnego z poziomem w skórze zdrowej.
7. Cukrzyca i insulinooporność zwiększają katabolizm glikokoniugatów wyrażający się istotnym wzrostem aktywności specyficznej N-acetylo- β -D-heksozoaminidazy i β -D-glukuronidazy. Wzrost katabolizmu glikokoniugatów jest najprawdopodobniej spowodowany stresem oksydacyjnym i/lub stanem zapalnym i/lub mikroangiopatią.
8. W niezranionej skórze szczurów z insulinoopornością zachodzą zintensyfikowane procesy naprawcze, które zwiększają ilość KOL3 pojawiającego się przed KOL1 w trakcie naprawy uszkodzeń skóry.
9. Cukrzyca i insulinooporność powodują podobne uszkodzenia skóry o czym świadczy brak różnic we względnych zawartościach lub specyficznych aktywnościach badanych parametrów.

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Poza przedstawionym powyżej cyklem publikacji, stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje inne prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Tematyka ich oscyluje głównie wokół zagadnień związanych z problematyką terapii schorzeń skóry, ze szczególnym uwzględnieniem fototerapii oraz zmian metabolicznych wynikających z zastosowanego leczenia. Kolejne poruszane w pracach zagadnienia to problemy epidemiologiczne w przebiegu chorób skóry oraz profilaktyka i metody spowalniające proces w starzenia skóry.

A. Dane bibliometryczne:

- oryginalne publikacje: **33** (3 z nich stanowi szczególne osiągnięcie naukowe);
- prace poglądowe: **11** (1 z nich stanowi szczególne osiągnięcie naukowe);
- rozdziały w podręcznikach: **26**;
- skrypt: **1**;
- polskie fragmenty: **2**;
- komentarze: **2**;
- sprawozdanie: **1**.

Całkowity Impact factor publikacji: **34,315**, punkty MNiSW: **470**

Liczba cytowań wg Web of science: **all databases: 101, Indeks Hirscha: 6**
core collection: 92, Indeks Hirscha: 5

B. Główne tematy badań

Wynikiem mojej wieloletniej współpracy ze stomatologami, bromatologami, chirurgami i diagnostami laboratoryjnymi, są artykuły które można podzielić na kilka działów tematycznych.

B.1. Dermatologia i terapia schorzeń dermatologicznych.

Jednym z najczęstszych dermatologicznych przewlekłych schorzeń jest łuszczyca. To przewlekła, niezakaźna, ogólnoustrojowa, zapalna choroba skóry, która dotyka około 3% populacji. Zmiany skórne, pojawiające się w jej przebiegu, są konsekwencją nadmiernej, nieprawidłowej proliferacji komórek naskórka oraz stanu zapalnego w skórze właściwej. Etiopatogeneza łuszczycy wciąż nie została jednoznacznie wyjaśniona. Badania w kierunku jej poznania są wielokierunkowe. Przypuszcza się, że do zaburzeń działania układu immunologicznego, wywołujących wysiew zmian, predysponować może wiele czynników m.in.: zakażenia bakteryjne i wirusowe, urazy, alergeny, ciąża, stres, leki. Kluczową rolę w powstawaniu analizowanej jednostki chorobowej przypisuje się jednak predyspozycjom genetycznym. Najnowsze badania wskazują również na istotne znaczenie w patogenezie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i ich tkankowych inhibitorów.

Moje badania łuszczycy skupiały się głównie na obserwacjach w kierunku określania aktywności enzymów odpowiedzialnych za przebudowę macierzy międzykomórkowej, zarówno pod kątem poszukiwania markerów samej łuszczycy, co może być pomocne w rozpoznaniu trudnych klinicznie przypadków, jak również markerów prognostycznych pomocnych w ocenie efektywności leczenia choroby.

We własnych badaniach zaobserwowaliśmy, że TIMP-3 okazał się obiecującym biomarkerem dla wczesnego wykrycia łuszczycy. Ponadto łączona analiza panelu wszystkich badanych metaloproteinaz (MMP2, MMP3, MMP9, MMP12) i ich tkankowych inhibitorów może być cennym markerem diagnostycznym indywidualnego zaawansowania choroby.

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej poddaliśmy badaniu u pacjentów z łuszczycą, leczonych z zastosowaniem terapii UVB311nm. Stwierdziliśmy nieznamienisty spadek stężenia MMP-12 po fototerapii. Natomiast w grupie kontrolnej uzyskaliśmy wyższe stężenie MMP-12 niż w grupie przed leczeniem. Zmniejszona synteza MMP-12 może prowadzić do stymulacji procesu angiogenezy w skórze, kluczowej dla pojawienia się i rozprzestrzenienia zmian łuszczykowych. Według tych informacji wydaje się, że MMP-12 to ujemnie reagujący osoczowy biomarker łuszczycy. Niemniej jednak wymaga to prowadzenia dalszych doświadczeń.

W badaniach własnych pacjentów z łuszczycą leczoną fototerapią UVB 311 nm zaobserwowaliśmy znaczny spadek stężenia MMP-3, MMP-9 i TIMP-3 po cyklu zabiegów. Podwyższone stężenia MMP-3, MMP-9 i TIMP-3 zaobserwowane u pacjentów podczas nawrotów łuszczycy, wskazują, że białka te są zaangażowane w etiopatogenezę i rozprzestrzenianie się zmian skórnych. W związku z tym, stężenia żelatynazy B (MMP-9), stromelizyny 1 (MMP-3) i TIMP-3 w osoczu wstępnie, wydają się być cennymi kandydatami na biomarkery łuszczycy.

W kolejnym eksperymencie zaobserwowaliśmy również podwyższone stężenie MMP-2 podczas wysiewu zmian łuszczycowych i jego znaczne zmniejszenie po ustąpieniu objawów choroby po fototerapii UVB 311 nm. Nasze dane wskazują, że enzym ten jest zaangażowany w patogenezę i nasilenie zmian skórnych. Ocena stężenia MMP-2 w osoczu mogłaby zostać włączona w panel oznaczeń biomarkerowych w łuszczycy.

Tematem naszych dalszych badań była również ocena wpływu diety oraz ocena stężeń mikroelementów i pierwiastków śladowych u pacjentów ze schorzeniami dermatologicznymi, takimi jak łuszczycyca i bielactwo.

W badaniach przeprowadzonych wspólnie z Zakładem Bromatologii UMB wykazaliśmy, spadek stężeń selenu (Se) i cynku (Zn) oraz całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS) u pacjentów z bielactwem. Analiza stężeń pierwiastków u pacjentów z łuszczycą wykazała obniżenie spadek ilości pierwiastków śladowych w surowicy i całkowitego statusu antyoksydacyjnego. Fototerapia UVB 311 nm stosowania w terapii łuszczycy dodatkowo obniża te parametry. Dlatego należy rozważyć suplementację Se i Zn podczas tego typu zabiegów. Wskazana jest kontynuacja badań, aby wyjaśnić znaczenie tych wyników w etiopatogenezie leczenia łuszczycy. W kolejnej naszej pracy zauważyliśmy że stosunek Cu/Zn może być użytecznym markerem zapalenia w bielactwie.

W świetle obecnych trendów odnośnie żywienia ciekawe wydają się być badania nawyków żywieniowych pacjentów z bielactwem i łuszczycą. Zaobserwowaliśmy, że dieta pacjentów z bielactwem wymaga modyfikacji, zwłaszcza pod względem uzupełnienia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i błonnika pokarmowego. Uważa się, iż dieta uboga w błonnik pokarmowy ma negatywny wpływ na mikroflorę jelitową i może prowadzić do zmniejszania kolonizacji korzystnymi bakteriami, co jest jednym z czynników zwiększających częstość występowania chorób zapalnych.

Natomiast średnie spożycie wraz z dietą węglowodanów przyswajalnych w badanej grupie pacjentów z łuszczycą było wyższe od poziomu przyjętej normy. Otrzymane wyniki wskazują, że dieta pacjentów z łuszczycą wymaga modyfikacji, w szczególności pod

względem uzupełnienia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i błonnika pokarmowego. Wdrożenie takiego postępowania może wpływać na redukcję masy ciała i zmniejszać nasilenie objawów klinicznych u pacjentów z łuszczycą. Odpowiednia podaż błonnika w diecie pacjentów z łuszczycą jest istotna, ponieważ jedną z jego funkcji jest wiązanie i utrudnianie przyswajania pierwiastków toksycznych, które mają negatywny wpływ na układ immunologiczny.

Kolejna część moich badań w tej tematyce była ukierunkowana na problem jakości życia, a także ocenę wiedzy odnośnie schorzeń dermatologicznych. Współcześnie, mimo ogromnego postępu wiedzy, schorzenia dermatologiczne mają moc społecznej stygmatyzacji, co dodatkowo wpływa niekorzystnie na jakość życia, szczególnie młodych pacjentów. W naszych badaniach przeprowadzonych na chorych z trądzikiem stwierdziliśmy istotne statystycznie różnice w wartości średniego ogólnego wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (DLQI - Dermatology Life Quality Index) ($p < 0,001$) oraz średniego wskaźnika DLQI ($p = 0,0043$) pomiędzy chłopcami i dziewczętami. Wyższy średni wskaźnik DLQI stwierdzony w grupie dziewcząt świadczy o większym stopniu upośledzenia ich jakości życia, w porównaniu z chłopcami. Dlatego te wyniki powinny stać się wyznacznikami edukacyjnego kierunku pracy pracowników ochrony zdrowia, w tym pielęgniarek z młodzieżą.

Ponadto w latach 2006-2017 uczestniczyłem w propagowaniu wiedzy dermatologicznej będąc autorem i współautorem rozdziałów poświęconych schorzeniom dermatologicznym i problemom z pogranicza dermatologii i medycyny estetycznej, które ukazały się w 3 podręcznikach: „Dermatologia i wenerologia dla pielęgniarek” pod redakcją Prof. dr hab. Elżbiety Krajewskiej-Kulak, wydanego w 2006 roku, „Podstawy Medycyny Estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii” i „Medycyna Estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii” napisanych pod redakcją dr hab., prof. UMB Andrzeja Przyłipiaka wydanych w 2014 i w 2017 roku.

Jestem również współautorem sprawozdania z XII Międzynarodowe Sympozjum Naukowo-Szkoleniowe Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

Piśmiennictwo

1. Edyta Katarzyna Głazewska S.D., Marek Niczyporuk, Sławomir Ławicki, Maciej Szmitkowski, Monika Zajkowska, Magdalena Donejko [S.D.], Andrzej Przyłipiak. ROC analysis of selected matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in psoriatic patients. *Advances in Dermatology and Allergology* 2018 : 35, 2, s. 167-173
2. Marta Wacewicz, Katarzyna Socha, Jolanta Soroczyńska, Marek Niczyporuk, Piotr Aleksiejczuk, Jolanta Ostrowska, Maria Borawska. Selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio and total antioxidant status in the serum of vitiligo patients treated by narrow-band ultraviolet-B

- phototherapy. *Journal of Dermatological Treatment* 2018 : 29, 2, s. 190-195
3. Marta Waciewicz, Katarzyna Socha, Jolanta Soroczyńska, **Marek Niczyporuk**, Piotr Aleksiejczuk, Jolanta Ostrowska, Maria H[alina] Borawska. Concentration of selenium, zinc copper, Cu/Zn ratio, total antioxidant status and c-reactive protein in the serum of patients with psoriasis treated by narrow-band ultraviolet B phototherapy: A case-control study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2017 : 44, s. 109-114
 4. **Marek Niczyporuk**. Dermabrazja. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przylipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 459-462
 5. Edyta Katarzyna Głażewska [S.D.], **Marek Niczyporuk**, Andrzej Przylipiak, Maciej Szmikowski, Monika Zajkowska, Ewa Będkowska, Robert Terlikowski, Sławomir Ławicki. Influence of narrowband ultraviolet-B phototherapy on plasma concentration of matrix metalloproteinase - 12 in psoriatic patients. *Advances in Dermatology and Allergology* 2017 : 34, 4, s. 328-333
 6. **Marek Niczyporuk**. Korekcja blizn. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przylipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 409-415
 7. **Marek Niczyporuk**. Leczenie bliznowców. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przylipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 416-422
 8. Edyta Katarzyna Głażewska S.D., **Marek Niczyporuk**, Sławomir Ławicki, Maciej Szmikowski, Magdalena Donejko [S.D.], Monika Zajkowska, Grażyna Ewa Będkowska, Andrzej Przylipiak. Narrowband ultraviolet-B light treatment changes plasma concentrations of MMP-3, MMP-9 and TIMP-3 in psoriatic patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017, 13, s. 575-582
 9. Edyta Katarzyna Głażewska [S.D.], **Marek Niczyporuk**, Sławomir Ławicki, Maciej Szmikowski, Andrzej Przylipiak. Znaczenie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej oraz ich tkankowych inhibitorów w patogenezie i fototerapii łuszczycy. *Dermatologia Estetyczna* 2017 : 19, 1, s. 14
 10. Edyta Katarzyna Głażewska [S.D.], **Marek Niczyporuk**, Sławomir Ławicki, Maciej Szmikowski, Monika Zajkowska, Ewa Grażyna Będkowska, Andrzej Przylipiak. Therapy of psoriasis with narrowband ultraviolet-B light influences plasma concentrations of MMP-2 and TIMP-2 in patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016 : 12, s. 1579-1585
 11. Marta Waciewicz, Sylwia Katarzyna Naliwajko, Katarzyna Socha, **Marek Niczyporuk**, Piotr Aleksiejczuk, Jolanta Ostrowska, Maria Halina Borawska. Wartość energetyczna i podstawowe składniki odżywcze w diecie pacjentów z bielactwem. *The energy and nutrients estimate in the diets of patients with vitiligo*. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 2016 : 49, 3, s. 659-664
 12. Marta Waciewicz, Katarzyna Socha, Sylwia K. Naliwajko, **Marek Niczyporuk**, Piotr Aleksiejczuk, Jolanta Ostrowska, Maria H. Borawska. Wartość energetyczna i podstawowe składniki odżywcze w dietach pacjentów z łuszczycą. *The energy and nutrients estimate in the diets of patients with psoriasis*. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 2015 : 48, 3, s. 544-549
 13. **Marek Niczyporuk**. Chirurgia estetyczna skóry. Leczenie bliznowców. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przylipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 116-120
 14. Waczesław Niczyporuk, **Marek Niczyporuk**. Łuszczycyca. W: *Dermatologia i wenerologia dla pielęgniarek*, Pod redakcją Elżbiety Krajewskiej- Kulak. Lublin : Wydawnictwo CZELEJ.

2006 s. 74-77

15. *Wiaczesław Niczyporuk, Marek Niczyporuk. Stany przedrakowe i nowotwory skóry. Rewelatory zmian nowotworowych. W: Dermatologia i wenerologia dla pielęgniarek. Pod redakcją Elżbiety Krajewskiej-Kulak, Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2006 s. 91-99*
16. *Hanna Rolka, Jolanta Lewko, Maria Kuprianowicz, Cecylia Łukaszuk, Elżbieta Krajewska-Kulak, Anna Baranowska, Barbara Jankowiak, Wiaczesław Niczyporuk, Marek Niczyporuk. Wpływ zmian trądzikowych na wybrane parametry jakości życia. The influence of acne on quality of life. Dermatologia Kliniczna 2008 : 10, 1, s. 15-19*
17. *Elżbieta Krajewska-Kulak, Wiaczesław Niczyporuk, Cecylia Łukaszuk, Marek Niczyporuk. XII Międzynarodowe Sympozjum Naukowo-Szkoleniowe Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. 12th International Symposium of the Mycology Section Polish Dermatology Society. Dermatologia Kliniczna 2007 : 9, 1, s. 68-69*

B.2. Zmiany biochemiczne w skórze

Skóra stanowi barierę oddzielającą organizm od środowiska zewnętrznego. Przebudowa substancji międzykomórkowej skóry jest stale przebiegającym zjawiskiem fizjologicznym. Jest ściśle kontrolowana przez mechanizmy włączające interakcje komórek z tkanką łączną. Ekspozycja skóry na działanie wolnych rodników tlenowych powoduje uaktywnienie wielu mechanizmów mających na celu eliminację tych związków i zapobieganie w ten sposób rozwojowi stresu oksydacyjnego. Wśród sposobów na poprawę funkcji bariery antyoksydacyjnej skóry jest możliwość suplementacji w diecie substratów służących do odbudowy bariery przeciwutleniającej. W badaniach wykazaliśmy, że uzupełnienie standardowej diety poprzez podanie koncentratu białek serwatkowych WPC-80 w dawce 0,5 g/kg masy ciała szczura przez 14 dni, zawierającego metioninę i cysteinę (niezbędne aminokwasy biorące udział w tworzeniu glutationu), powoduje zwiększenie aktywności nieenzymatycznych układów antyoksydacyjnych. Właściwie zbilansowana dieta wpływa korzystnie na stan skóry poprzez odbudowę potencjału oksydo-redukcyjnego skóry.

W jednym z etapów mojej pracy naukowej zajmowałem się starzeniem fibroblastów skóry. Fenotyp starzejącej się komórki zawiera informacje o ograniczeniu wzrostu, zwiększeniu wymiarów komórki i wzroście aktywności lizosomów. Jedną z grup enzymów lizosomalnych są egzoglikozydazy lizosomalne. W swojej pracy zbadaliśmy zachowanie się egzoglikozydaz lizosomalnych w hodowli komórkowej starzejącej się fizjologicznie i poddanej stresowi oksydacyjnemu. Badanie nasze wykazało, że aktywność egzoglikozydaz wzrasta wraz ze starzeniem się hodowli komórkowej, jak również że stres oksydacyjny jest czynnikiem wzmacniającym starzenie się komórek. Wzrost aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych może być jedną z możliwych przyczyn zniszczenia komórek, a tym samym dysfunkcji organów w procesie starzenia.

Piśmiennictwo

1. *Niczyporuk M. Knaś M., Grądzka K., Car H. Effect of a high amino acid diet on antioxidant barrier parameters of rat skin. Part 1. Prog Health Sci 2019, 9(1) pp45-50*
2. *Knaś M., Niczyporuk M., Grądzka K. 3A,B,C, Car H. 4A,E. Effect of a high amino acid diet on antioxidant barrier parameters of rat skin. Part 2 Prog Health Sci 2019, Vol 9, No 1 WPC and an antioxidant barrier parameters in rat skin. Part 2 pp 70-75*
3. *Małgorzata Knaś, Anna Zalewska, Rafał Krętowski, Marek Niczyporuk, Napoleon Waszkiewicz, Marzanna Cechowska-Pasko, Damita Waszkiel, Krzysztof Zwierz. The profile of lysosomal exoglycosidases in replicative and stress-induced senescence in early passage human fibroblasts. Folia Histochemica et Cytobiologica 2012 : 50, 2, s. 220-227*

B.3. Kosmetologia

Jako specjalista dermatolog mam świadomość, że salon kosmetyczny jest miejscem, gdzie istnieje możliwość narażenia na różnego rodzaju czynniki biologiczne, mogące być zagrożeniem zarówno dla personelu, jak i osób korzystających z jego usług. Kosmetolog jest zobowiązany do przestrzegania odpowiednich zasad higieny pracy, aby zminimalizować potencjalne ryzyko jakichkolwiek zagrożeń. W badaniach nad oceną wiedzy studentów w tematyce zagrożeń biologicznych występujących w gabinecie kosmetycznym wykazano, że poziom wiedzy studentów trzeciego roku kierunku kosmetologia Państwowej Wyższej Szkoły Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży jest znacznie wyższa niż wiedza studentów pierwszego roku. Zadowolające jest, że studenci pierwszego roku, którzy rozpoczęli już naukę w tej dziedzinie, mają już wiedzę na temat zagrożeń biologicznych.

W naszych badaniach wykazaliśmy, iż stopień wiedzy studentek kosmetologii odnośnie zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego pozwala na przyspieszenie podjęcia terapii. Po zajęciach z dermatologii studentki chętniej samodzielnie stosowały ogólnodostępne preparaty do leczenia brodawek, uzyskując szybszą poprawę stanu zdrowia. Kosmetolog stanowi istotny element łączący pacjenta z systemem opieki zdrowotnej i rozsądne byłoby przeprowadzenie szkoleń doskonalących już po podjęciu pracy zawodowej.

Promieniowanie ultrafioletowe jest głównym czynnikiem powodującym nowotwory skóry. Przyspiesza również starzenie biologiczne, a także powinno być ograniczone po zabiegach naruszających barierę naskórkową przeprowadzanych w salonie kosmetycznym. W naszych badaniach odnośnie wiedzy studentów kosmetologii na temat ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe i związane z nim negatywne skutki wykazaliśmy, że zarówno wiedza odnośnie fotoprotekcji stosowanej przez samych studentów, jak i zalecanej klientom, wymaga uzupełnienia.

Często zdarza się, że kosmetolog jest pierwszą osobą, która może zwrócić uwagę na problemy zdrowotne w zakresie stóp. Oprócz zmian infekcyjnych mogą to być

zniekształcające zmiany kostne. Konsekwencją tych problemów mogą być zaburzenia statyki stopy utrudniające poruszanie. Dlatego uznaliśmy za ważne przeprowadzenie badań na temat wiedzy klientek salonów na temat palucha koślawego. Ankietowane panie jak najbardziej kojarzą chorobę z dolegliwościami bólowymi (pieczenie, ból, rwący, ból przewlekły), zaczerwienieniem i obrzękiem okolicy haluxa. Mają szeroką wiedzę na temat procesu leczenia oraz, że w procesie tym stosuje się wkładki ortopedyczne, kinezoterapię, taping oraz leczenie operacyjne. Badane osoby są świadome również, że deformacja palucha koślawego istotnie wpływa na jakość życia, jednak jedynie 6% ankietowanych zdecydowałoby się na leczenie operacyjne.

Rozwój cywilizacyjny spowodował zmianę podejścia ludzi do postrzegania piękna. Współczesne kobiety dążą do uzyskania gładkiej skóry, aby wyglądać i czuć się atrakcyjnie. Tym samym cellulit, który kiedyś uważano za nieodłączny element kobiecości dziś jest niepożądany. W naszych badaniach wykazaliśmy, że 88% ankietowanych klientek boryka się z problemem cellulitu. Zabiegi kosmetyczne redukują zmiany cellulitowe oraz poprawiają ogólną kondycję skóry. Należy promować również prawidłowe nawyki żywieniowe, ponieważ to one pozwalają działać wspomagająco, a co ważniejsze profilaktycznie w powstawaniu cellulitu. Wykazaliśmy, że aby uzyskać najkorzystniejszy efekt redukcji cellulitu należy podejmować działania wielokierunkowe.

Zbadaliśmy także najczęstsze zmiany, jakim podlega skóra oraz ciało kobiet w czasie ciąży i po porodzie. W badaniu wykazaliśmy znaczący wzrost niezadowolenia z własnego ciała wśród kobiet po urodzeniu dziecka, a także związek między odczuciem niezadowolenia, a przemianami, jakim ciało podlega w czasie ciąży. Badanie wykazało, że obraz własnego ciała określano jako negatywny, co skutkowało obniżeniem poczucia własnej wartości kobiet. Z powodu presji społecznej związanej z wzorcem idealnej sylwetki większość kobiet próbuje wrócić do wyglądu sprzed ciąży. Znajdują one sposoby poprawienia wyglądu i wzmocnienia poczucia własnej wartości po porodzie.

Zebraliśmy również z dostępnych źródeł informacje co wiadomo o wykorzystaniu w kosmetologii wąkroty azjatyckiej (*Centella asiatica*) i skwalenu pozyskiwanego z szarłatu.

W 2012 roku zostałem poproszony przez ówczesnego kierownika Samodzielnej Pracowni Kosmetologii UMB dr hab. n. med. Małgorzatę Knaś o pomoc w napisaniu skryptu pomocnego w nauczaniu przedmiotu „Fitokosmetologia”, gdyż studenci nie mieli w tamtym czasie dobrego źródła zdobywania wiedzy z tego zakresu. W związku z tym, widząc dużą potrzebę zapelnienia tej luki na rynku wydawniczym, stworzyliśmy podręcznik zawierający wykłady z fitokosmetologii, fitokosmetyki i kosmetologii naturalnej. Zawiera on informacje



dotyczące zastosowania naturalnych wyciągów roślinnych zwiększających skuteczność formuły w produktach pielęgnacyjnych. Wyjątkowy charakter publikacji zapewniony został poprzez połączenie wiedzy o produktach z opisem ich prawidłowego zastosowania. Dzięki temu publikacja jest bardzo pomocna zarówno studentom w nauce, jak i asystentom w nauczaniu. Ponadto tytuł kierowany jest do dermatologów, kosmetologów oraz osób, których praca powiązana jest z branżą kosmetyczną. W pierwszym numerze Biuletynu Informacyjnego Okręgowej Izby Aptekarskiej w Krakowie z 2013 roku nasz podręcznik został wymieniony jako pierwszy w dziale „Nowości wydawnicze”. Uzyskaliśmy również bardzo pozytywną recenzję naszej książki od kierownika Zakładu Farmakognozji UMB. Ponieważ praca łączy się ściśle z tą dziedziną nauki, dlatego bardzo pozytywna wypowiedź dr hab. n. farm. Michała Tomczyka była dla nas ogromnym wyróżnieniem. W 2013 roku nastąpił dodruk naszej książki i jest ona obecnie dostępna w wielu księgarniach internetowych o zasięgu ogólnopolskim. Otrzymaliśmy za tę pracę Nagrodę dydaktyczną III stopnia Jego Magnificencji Rektora UMB.

W latach 2014-2017 uczestniczyłem w propagowaniu wiedzy odnośnie kosmetologii będąc autorem i współautorem 11 rozdziałów poświęconych schorzeniom dermatologicznym i problemom z pogranicza dermatologii, medycyny estetycznej i kosmetologii, które ukazały się w 2 podręcznikach: „Podstawy Medycyny Estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii” i „Medycyna Estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii” napisanych pod redakcją dr hab., prof. UMB Andrzeja Przylipiaka, wydanych w 2014 i w 2017 roku.

Piśmiennictwo

1. **Marek Niczyporuk, I. Juśkiewicz, Małgorzata Knaś.** Analysis of students' knowledge about the biological hazards present in the work of cosmetologist. *Progress in Health Sciences* 2018 : 8, 2, s. 131-136
2. **Niczyporuk M, Pupek P, Masłowska J, Knaś M;** The knowledge of beauty salon clients about hallux valgus therapy. Preliminary study. *Prog Health Sci* 2019, Vol 9, No1; 65-69
3. **Niczyporuk M., Bacisz L, Jankowska B., Knaś M.** Lipodystrophy as dietary and cosmetic problem. *Prog Health Sci* 2019, Vol 9, No 1
4. **Marek Niczyporuk, Elżbieta Galicka.** Korekcja i usuwanie tatuaży. *W: Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii. Redakcja naukowa Andrzej Przylipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 446-454*
5. **Marek Niczyporuk.** Laserowe usuwanie zmian naczyniowych. *W: Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii. Redakcja naukowa Andrzej Przylipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 500-502*
6. **Marek Niczyporuk.** Mezoterapia. *W: Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii. Redakcja naukowa Andrzej Przylipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 478-480*
7. **Marek Niczyporuk.** Mikrodermabrazja. *W: Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii. Redakcja naukowa Andrzej Przylipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie*

- PZWL, 2017 s. 463-464
8. **Marek Niczyporuk**. *Peeling medyczny i kosmetyczny*. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przyłipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 455-458
 9. **Marek Niczyporuk**. *Chirurgia estetyczna skóry. Dermabrazja*. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 127-128
 10. **Marek Niczyporuk**. *Chirurgia estetyczna skóry. Korekcja blizn*. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 113-116
 11. **Marek Niczyporuk**, **Elżbieta Galicka**. *Chirurgia estetyczna skóry. Korekta i usuwanie tatuaży*. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 121-125
 12. **Marek Niczyporuk**. *Chirurgia estetyczna skóry. Mezoterapia*. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 129-130
 13. **Marek Niczyporuk**. *Chirurgia estetyczna skóry. Mikrodermabrazja*. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 128-129
 14. **Marek Niczyporuk**. *Chirurgia estetyczna skóry. Peeling medyczny i peeling kosmetyczny*. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 126-127
 15. **Marta Wacewicz**, **Katarzyna Wołosik**, **Marek Niczyporuk**, **Iwona Kuźmierz**. *Związek między problemami skórnymi a niezadowolaniem z własnego ciała i poczuciem własnej wartości u kobiet po porodzie*. *Dermatologia Estetyczna* 2014 : 16, 3, s. 184-189
 16. **Katarzyna Wołosik**, **Małgorzata Knaś**, **Marek Niczyporuk**. *Fitokosmetologia. Wykłady z fitokosmetologii, fitokosmetyki i kosmetyki naturalnej*. Wrocław : MedPharm Polska, 2013 56 s.
 17. **Katarzyna Wołosik**, **Małgorzata Knaś**, **Anna Zalewska**, **Marek Niczyporuk**, **Adrian Wojciech Przystupa**. *The importance and perspective of plant-based squalene in cosmetology*. *Journal of Cosmetic Science* 2013 : 64, 1, s. 59-66
 18. **Katarzyna Wołosik**, **Małgorzata Knaś**, **Anna Zalewska**, **Marek Niczyporuk**, **Adrian W. Przystupa**. *Skwalen szarlatu - zalety wykorzystania w zachowaniu zdrowia*. *Szkice Humanistyczne* 2012 : 12, 3, s. 49 - 56
 19. **Marek Niczyporuk**, **Małgorzata Knaś**, **Danuta Pawłowska**. *Ocena znanij studentov oddeleniá zdrov'á naseleniá Medicínskogo Universiteta g. Belostoka, Kasausihsá efektov vozdejstviá ul'trafiolietovogo izlúčenja na organizm*. *Ars Medica* 2011 : 15, 51, s.279
 20. **Marek Niczyporuk**, **Iwona Wasilewska**, **Wiaczesław Niczyporuk**, **Agnieszka Mikucka [S.D.]**. *Ocena wiedzy kosmetyczek o zakażeniach wirusem brodawczaka ludzkiego*. W: *Problemy dermatologiczne w pielęgniarstwie i kosmetologii. Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia*. Red. nauk. **Wiaczesław Niczyporuk**, **Barbara Jankowiak**, **Krzyszyna Wróblewska**. Łomża : Wydawnictwo Państwowej Wyższej Szkoły Informatyki i Przedsiębiorczości, 2009. s. 159-179

B.4. Medycyna estetyczna

Polska, mimo ciągłego wzrostu zainteresowania zabiegami z zakresu medycyny estetycznej, wciąż plasuje się bardzo nisko w ogólnoswiatowych statystykach. Po



przeprowadzeniu badań do kolejnego artykułu wykazaliśmy, że pacjenci nie posiadają wystarczającej ilości informacji na ich temat, co w konsekwencji komplikuje podjęcie decyzji o poddaniu się zabiegowi. A „medycyna piękna” pomaga nie tylko likwidować wrodzone niedoskonałości ciała, ale umożliwia również kreowanie wymarzonego wizerunku oraz likwidację kompleksów utrudniających codziennie funkcjonowanie. Pragnienie poprawy wizerunku samego siebie to czynnik najsilniej stymulujący do poddawania się interwencjom medycznym. Wśród pacjentów potwierdzających gotowość przystąpienia do zabiegów z dziedziny medycyny estetycznej najbardziej popularne są ostrykiwania kwasem hialuronowym oraz botoksem. Jest to efekt przekazu z mediów. Należy jednak pamiętać, iż obecnie zabiegi medycyny estetycznej to nie tylko odmładzanie, ale również poprawa kondycji skóry zapobiegająca niektórym dermatozom.

Zastosowanie nowych technik zabiegowych pozwala na przeprowadzenie zabiegów z mniejszym obciążeniem dla pacjenta. Wykazaliśmy to w pracy porównującej liposukcję i liposukcję wspomaganą laserowo. Liposukcja wspomaganą laserem wydaje się mniej czasochłonna niż konwencjonalna liposukcja. Nasza praca jest pierwszym badaniem, które dokumentuje liczbę płytek krwi podczas opieki pooperacyjnej po liposukcji laserowej. Uzyskane wyniki wskazują, że każdy pacjent ma prawidłową liczbę płytek krwi po zabiegu, bez względu na rodzaj liposukcji.

Opisaliśmy metodę liftingu brwi za pomocą iniekcji toksyny botulinowej.

Kolejnym opisywanym zagadnieniem był przeszczep autogennej tkanki tłuszczowej. Celem niniejszej pracy było zaprezentowanie możliwości wykorzystania tkanki tłuszczowej i komórek macierzystych pochodzenia mezenchymalnego w dermatologii estetycznej oraz efektów, jakie można otrzymać, stosując tą metodę. W zależności od oczekiwań pacjenta tkankę tłuszczową możemy wykorzystać do modelowania twarzy, piersi, pośladków, korekcji nieestetycznych blizn czy przyspieszenia trudno gojących się ran. Komórki macierzyste wprowadzone do organizmu chorego stanowią swojego rodzaju impuls do autoodnowy i odbudowy zmienionych tkanek.

Wyżej wymienione artykuły stanowiły doskonałą bazę pomocną w redagowaniu podręczników, które zostały napisane w latach 2014-2017. Było to 7 rozdziałów w 2 pozycjach wydawniczych „Podstawy Medycyny Estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii” i „Medycyna Estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii” Tematyka rozdziałów była poświęcona schorzeniom dermatologicznym i zabiegom medycyny estetycznej z wykorzystaniem laserów wysokoenergetycznych, wypełniaczy tkankowych i toksyny botulinowej w celach leczniczych, a także w redukcji efektów starzenia.

Piśmiennictwo

1. **Marek Niczyporuk**. Korekcja zmarszczek toksyną botulinową. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przyłipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 85-87
2. **Marek Niczyporuk**. Laserowe oraz zachowawcze usuwanie przebarwień i hiperpigmentacji. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przyłipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 503-506
3. **Marek Niczyporuk**. Lasery frakcyjne i resurfacing laserowy skóry. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przyłipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 507-509
4. **Marek Niczyporuk**. Lasery i technologia IPL. W: *Medycyna estetyczna. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Redakcja naukowa Andrzej Przyłipiak. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017 s. 497-499
5. Edyta K. Głażewska, Andrzej Przyłipiak, Elżbieta Galicka, Magdalena Donejko [S.D.], **Marek Niczyporuk**, Jerzy Przyłipiak. Ocena gotowości osób dorosłych do poddania się zabiegowi z zakresu medycyny estetycznej. *Assessment of readiness to undergo aesthetic medicine procedures among adults. Polish Journal of Cosmetology* 2014 : 17, 1, s. 74-77 Punktacja MNiSW: 4.000
6. **Marek Niczyporuk**. Toksyna botulinowa. Korekta zmarszczek toksyną botulinową. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 44-45
7. Elżbieta Galicka, **Marek Niczyporuk**. Zabiegi odmładzające twarz. Toksyna botulinowa. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 38-44
8. Elżbieta Galicka, **Marek Niczyporuk**. Zabiegi odmładzające twarz. Wypełniacze tkankowe. W: *Podstawy medycyny estetycznej. Podręcznik dla studentów kosmetologii*. Pod red. Andrzeja Przyłipiaka. Białystok : Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014 s. 23-38
9. Andrzej Feliks Przyłipiak, Elżbieta Galicka, Magdalena Donejko [S.D.], **Marek Niczyporuk**, Jerzy Przyłipiak. *A comparative study of internal laser-assisted and conventional liposuction: a look at the influence of drugs and major surgery on laboratory postoperative values. Drug Design, Development and Therapy* 2013 : 7, s. 1195-1200 IF: 3.026 Punktacja MNiSW: 35.000
10. Andrzej Przyłipiak, Elżbieta Galicka, Magdalena Donejko [S.D.], **Marek Niczyporuk**, Mateusz Przyłipiak. *Lifting brwi toksyną botulinową. Eyebrows lifting with botulinum toxin. Dermatologia Estetyczna* 2013 : 15, 3, s. 194-197 Punktacja MNiSW: 3.000
11. Elżbieta Galicka, Magdalena Donejko [S.D.], **Marek Niczyporuk**, Jerzy Przyłipiak, Andrzej Przyłipiak. *Zastosowanie tkanki tłuszczowej w dermatologii estetycznej. Dermatologia Estetyczna* 2013 : 15, 1, s. 31-39 Punktacja MNiSW: 3.000

B.5. Inne

Niektórymi tematami zajmowałem się krócej, dlatego powstawały 1–2 prace w danej tematyce.

Jakość życia w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS)

Pojęcie „jakości życia” wprowadził H. Shipper jako postrzegany przez chorego wpływ schorzenia i jego leczenia na funkcjonowanie i samopoczucie pacjenta. Według definicji WHO „jakość życia” rozumiana jest jako postrzeganie przez człowieka jego stanu życia z punktu widzenia wyznawanych wartości kulturowych oraz swoich życiowych celów. W pierwszej pracy nasze wyniki wykazały, że choroba przewlekła niekorzystnie oddziałuje na wszystkie sfery życia pacjenta. Zmiany te mogą mieć charakter tymczasowy lub stały. Często, zwłaszcza w trakcie stosowania długotrwałego leczenia, konieczna jest zmiana dotychczasowego trybu życia. W przypadku tych chorych przewlekłe zachodzą procesy, które powodują, że ich własne postrzeganie stanu zdrowia może znacznie odbiegać od ogólnej jego oceny dokonanej przez osoby trzecie. Osoby z chorobą zwyrodnieniową stawów same postrzegają siebie jako osoby chore. Jednak u niektórych z nich w czasie długotrwałej choroby następuje przyzwyczajenie do ograniczeń powodowanych przez stan chorobowy i dostosowanie się pacjenta do nowych ograniczonych warunków życia.

W kolejnej pracy zauważyliśmy, że dla większości osób chorych priorytetem jest samodzielne funkcjonowanie, co wpływa korzystnie na fizyczny i psychiczny stan chorego, wzmacnia wiarę we własne siły oraz przywraca pozytywny sens egzystencji. Oprócz używania zakupionych sprzętów pacjenci sięgają po preparaty dostępne w aptekach bez recepty (poprawiające krążenie i metabolizm tkanek, przeciwreumatyczne, przeciwartretyczne, przeciwzapalne i przeciwbólowe oraz poprawiające strukturę chrząstki stawowej), co poprawia komfort życia, ale może stać się przyczyną powikłań polekowych. Istnieje zależność pomiędzy jakością życia pacjentów z rozpoznaną ChZS przyjmujących leki przeciwbólowe, a jakością życia pacjentów z rozpoznaną ChZS przyjmujących leki przeciwbólowe i mających wdrożoną rehabilitację. Wdrożenie rehabilitacji skutkuje obniżeniem ilości przyjmowanych leków przeciwbólowych. Pacjenci stosujący leki przeciwbólowe dopuszczają się zjawiska polipragmazji. Chorzy z ChZS z roku na rok zwiększają zakup analgetyków, ale nie są głównymi konsumentami tych preparatów. Stosowanie leków przeciwbólowych przez pacjentów z ChZS podnosi ich jakość życia zależną od zdrowia.

Piśmiennictwo

1. *Niczyporuk M, Klossowska J, Kleszczewska E, Shpakou A, Knaś M. Evaluation of the quality of life of patients with osteoarthritis Progress in Health Sciences 2018 : 8, 2, s. 152-160*
2. *Niczyporuk M, Klossowska J, Kleszczewska E, Shpakou A, Knaś M. Quality of life of osteoarthritis patients in the aspect of analgesic treatment Prog Health Sci 2019, Vol 9, No 1*

Komórki tuczne w procesach patologicznych płuca.

W kolejnych 2 artykułach zajęliśmy się tematem komórek tucznych w procesach patologicznych płuca. Z pośród wielu komórek biorących udział w procesach biologicznych komórki tuczne odznaczają się dużą wszechstronnością. W organizmie lokalizują się głównie w miejscach gdzie środowisko zewnątrzustrojowe styka się ze środowiskiem wewnętrznym. Zawierają mediatory zarówno preformowane, z których wyróżnia się histamina, jak i syntetyzowane *de novo*. Aktywność komórek tucznych jest plejotropowa i nie ogranicza się jedynie do reakcji anafilaktycznych. Są one komórkami biorącymi aktywny udział w przebudowie tkanek, angiogenezie i procesach zapalnych. W doniesieniach są zazwyczaj wiązane z reakcjami typu anafilaktycznego. W naszych pracach wykazaliśmy zmiany morfometryczne komórek mogące sugerować ich udział w modulacji procesów w ostrym uszkodzeniu płuc we wstrząsie krwotocznym. Badania nad wpływem komórek tucznych na angiogenezę i przeżycie pacjentów z rakiem płuc wykazały jedynie korelację w grupie pacjentów z gruczolakorakiem w II stopniu zaawansowania choroby nowotworowej.

Piśmiennictwo

1. *Marek Niczyporuk, Adam Hermanowicz, Ewa Matuszczak, Rafał Dziadziuszko, Małgorzata Knaś, Anna Zalewska, Lech Chyczewski. A lack of correlation between mast cells, angiogenesis, and outcome in non-small cell lung cancer. Experimental Lung Research 2012 : 38, 6, s. 281-285*
2. *Irena Kasaćka, Małgorzata Humeńczyk-Zybała, Marek Niczyporuk, Grzegorz Mýćko. Morphometric evaluation of murine pulmonary mast cells in experimental hemorrhagic shock. European Journal of Histochemistry 2004 : 48, 2, s. 167-172*

Otyłość

Otyłość jest chorobą dotykającą nawet 400 milionów ludzi na całym świecie. Otyłość patologiczna jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, nadciśnienia, zespołu metabolicznego, łuszczycy, oporności na insulinę, niektórych nowotworów, a także dysfunkcji gruczołów ślinowych. W naszych pracach wykazaliśmy, że oksydacyjna modyfikacja składników komórkowych była większa w ślinie stymulowanej w porównaniu z śliną niestymulowaną. Analiza przeprowadzona u tych samych pacjentów 6 miesięcy po operacji bariatrycznej wykazała zmniejszenie tych parametrów. Utrata masy ciała

związana z operacją nie była skuteczna w przywróceniu równowagi redoks w jamie ustnej. Suplementacja antyoksydacyjna mogłaby zmniejszyć/usunąć niedoczynność gruczołów ślinowych w tej grupie pacjentów. W kolejnym badaniu wykazaliśmy, że operacja bariatryczna przywróciła jedynie niestymulowany przepływ śliny do normalnych wartości.

Piśmiennictwo

1. K. Fejfer, Piotr Buczek, **Marek Niczyporuk**, Jerzy Robert Ładny, Hady Hady Razak, Małgorzata Knaś, Damuta Waszkiel, Anna Klimiuk, Anna Zalewska, Mateusz Maciejczyk. *Oxidative modification of biomolecules in the nonstimulated and stimulated saliva of patients with morbid obesity treated with bariatric surgery. BioMed Research International 2017. Article ID 4923769, 10 pp.*
2. Małgorzata Knaś, Mateusz Maciejczyk, Katarzyna Sawicka, Hady Hady Razak, **Marek Niczyporuk**, Jerzy Robert Ładny, Jan Mateczuk, Damuta Waszkiel, Małgorzata Żendzian-Piotrowska, Anna Zalewska. *Impact of morbid obesity and bariatric surgery on antioxidant/oxidant balance of the unstimulated and stimulated human saliva. Journal of Oral Pathology & Medicine 2016 : 45, 6, s. 455-464*

Zielona herbata

W poszukiwaniu substancji które regulują procesy metaboliczne i opóźniają proces starzenia opisaliśmy w 2 pracach poglądowych związku znajdujące się w zielonej herbacie. Związki biologicznie aktywne zielonej herbaty mają właściwości chemioprewencyjne, zapobiegają i wspomagają naprawę indukowanych przez UV uszkodzeń DNA, znoszą stan immunosupresji i hamują proces nowotworzenia.

Piśmiennictwo

1. Magdalena Donejko, Elżbieta Galicka, **Marek Niczyporuk**, Jerzy Przyłipiak, Andrzej Przyłipiak. *Mechanizmy regulacji masy tkanki tłuszczowej pod wpływem galusamu epigallokatechiny zawartego w zielonej herbacie. Postępy Fitoterapii 2013, 3, s. 167-173*
2. Magdalena Donejko, **Marek Niczyporuk**, Elżbieta Galicka, Andrzej Przyłipiak. *Właściwości antynowotworowe galusamu epigallokatechiny zawartego w zielonej herbacie. Anti-cancer properties epigallocatechin-gallate contained in green tea. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2013 : 67, s. 26-34*

Niedotlenienie wątroby

Współczesne poglądy dotyczące niedotlenienia wątroby przedstawiliśmy w pracy poglądowej w 2008 roku.

Piśmiennictwo

1. D. Dudzik, M. Knaś, R. Wiśniewska, M. Borzym-Kluczyk, K. Raczkowski, **M. Niczyporuk**, A. Kępka, E. Dutkiewicz, K. Knaś-Karaszewska, S. Szajda, M. Sadowski, J. Jakimowicz-Rudy, K. Zwierz. *Niedotlenienie wątroby. Med Sci Rev- Hepatol 2008; 8, s. 44-47*

Ślina

Aktywacja procesów autoimmunologicznych organizmu jest powiązana zarówno z cukrzycą typu 1, jak i 2. W mechanizmie beztlenowym reakcji autoimmunologicznej rolę

czynnika niszczącego „autopatogen” spełniają białka i peptydy. Zaliczamy do nich: azurocydynę, defenzyny, katepsyny, lizozym, elastazę, sjalidazę, mieloperoksydazę, α -mannozydazę, β -glukuronidazę, N-acetylo- β -glukozaaminidazę, czy laktoferynę. Ten aspekt omówiliśmy w cyklu prac dotyczących aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w ślinie pacjentów z cukrzycą typu 1, 2 i cukrzycą ciążową. Podwyższenie aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych może być dowodem zaburzeń równowagi katabolizmu i anabolizmu glikokoniugatów gruczołów ślinowych i dowodzić, że gruczoły ślinowe są uszkodzane w przebiegu cukrzycy. Znamienne podwyższenie aktywności specyficznej egzoglikozydaz lizosomalnych może skutkować przyspieszoną degradacją glikoprotein śliny i być przyczyną chorób jamy ustnej.

Badaniu poddaliśmy również ślinę dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 z różnym rodzajem uzębienia. Wyniki wykazały, że aktywność peroksydazy w ślinie dzieci z cukrzycą z uzębieniem mieszanym i stałym była znacząco niższa w porównaniu do odpowiednich grup referencyjnych. Zaobserwowaliśmy również znaczący wzrost aktywności peroksydazy w ślinie dzieci z cukrzycą i uzębieniem mieszanym, niż w ślinie dzieci z cukrzycą z uzębieniem stałym. Stężenia lizozymu w ślinie dzieci z uzębieniem stałym chorujących na cukrzycę były znacząco wyższe w porównaniu do odpowiedniej grupy referencyjnej. Średnie stężenie sIgA u dzieci z cukrzycą i uzębieniem stałym było znamienne wyższe w porównaniu do grupy dzieci zdrowych. Opisałiśmy znacząco wyższe stężenie IgG w ślinie dzieci z cukrzycą i uzębieniem stałym w porównaniu do grupy dzieci zdrowych. Średnia wartość wydzielania minutowego sIgA w ślinie dzieci z cukrzycą i uzębieniem, zarówno mieszanym, jak i stałym była statystycznie niższa w porównaniu z odpowiednimi grupami referencyjnymi.

W pracy przeglądowej przedstawiliśmy temat chorób skóry manifestujących się zmianami w jamie ustnej.

Piśmiennictwo

1. A. Zalewska, M. Knaś, M. Niczyporuk, H.H. Razak, N. Waszkiewicz, A.W. Przystupa, D. Waszkiel, W. Zarzycki. Salivary lysosomal exoglycosidases profiles in patients with insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus *Adv Clin Exp Med* 2013; 22, 5, s. 1-8
2. A. Zalewska, M. Knaś, G. Gumiężny, M. Niczyporuk, D. Waszkiel, A.W. Przystupa, W. Zarzycki. Salivary exoglycosidases in gestational diabetes. *Postępy Hig Med Dośw* 2013; 67, s. 315-320
3. A. Zalewska, M. Knaś, A. Kuźmiuk, N. Waszkiewicz, M. Niczyporuk, D. Waszkiel, K. Zwierz. Salivary innate defense system in type 1 diabetes mellitus in children with mixed and permanent dentition. *Acta Odontol Scand* 2013; 71, 6, s. 1493-1500
4. M. Maciak-Złotkowska, M. Niczyporuk, M. Złotkowski, W. Stokowska, W. Niczyporuk. Zmiany błony śluzowej jamy ustnej w przebiegu chorób skóry. *Mag Stom* 2005 : 15, 11 (166), s. 16-21