

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Monika Szulińska

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

1999 dyplom lekarza, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski I,

2005 tytuł doktora nauk medycznych (rozprawa doktorska: Ocena insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej oraz wybranych parametrów lipidowych u otyłych chorych z lub bez nadciśnienia tętniczego. Promotor: prof. dr hab. n. med. Danuta Pupek-Musialik), Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski I,

2007 specjalizacja z chorób wewnętrznych, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi,

2012 specjalizacja z hipertensjologii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2001-2005 Doktorantka w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu,

2005-2007 Rezydentka w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego,

2007-2010 Asystent w Katedrze Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,

2010-2014 Adiunkt w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,

2014-2018 Adiunkt w Zakładzie Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych Katedry Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,

2018-nadal Adiunkt w Katedrze i Zakładzie Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej.

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.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Wpływ wybranych interwencji nefarmakologicznych na funkcję śródbłonna naczyń tętniczych oraz profil kardiometaboliczny u otyłych chorych.

Osiągnięcie zostało udokumentowane – zgodnie z wytycznymi Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – cyklem czterech oryginalnych publikacji oraz jednej pracy pogładowej, powiązanych tematycznie, opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (całkowity wskaźnik IF = 15.019, całkowita punktacja MNiSW = 130.000)

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa :

Publikacja nr 1.

Monika Szulińska, Magdalena Gibas-Dorna, Ewa Miller-Kasprzak, Joanna Suliburska, Anna Miczke, Marta Walczak-Gałęzewska, Marta Stelmach-Mardas, Jarosław Walkowiak, Paweł Bogdański. *Spirulina maxima improves insulin sensitivity, lipid profile, and total antioxidant status in obese patients with well-treated hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled study*. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.: 2017; 21 (10); 2473-81.

Wskaźnik IF=2.387, punktacja MNiSW=20.000

Mój udział w pracy szacuję na 65% (tworzenie koncepcji badań, wykonanie analizy statystycznej, interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku, polemika z recenzentami).

Publikacja nr 2.

Monika Szulińska, Matylda Kręgielska-Narożna, Joanna Świątek, Paulina Styś, Barbara Kuźnar-Kamińska, Hieronim Jakubowski, Jarosław Walkowiak, Paweł Bogdański. *Garlic extract favorably modifies markers of endothelial function in obese patients - randomized double blind placebo-controlled nutritional intervention*. Biomed. Pharmacother. 2018; 102; 792-97.

Wskaźnik IF= 3.457, punktacja MNiSW=25.000

Mój udział w pracy szacuję na 65% (współtworzenie koncepcji badań, wykonanie analizy statystycznej, interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku, polemika z recenzentami).

Publikacja nr 3.

Monika Szulińska, Igor Łoniewski, Saskia van Hemert, Magdalena Sobieska, Paweł Bogdański. *Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical trial.* *Nutrients*: 2018; 10 (6); 1-16.

Wskaźnik IF= 4.196, punktacja MNiSW= 35.000

Mój udział w pracy szacuję na 65% (tworzenie koncepcji badań, zbieranie materiału do badań, wykonanie analizy statystycznej, interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku, polemika z recenzentami).

Publikacja nr 4.

Monika Szulińska, Igor Łoniewski, Katarzyna Skrypnik, Magdalena Sobieska, Katarzyna Korybalska, Joanna Suliburska, Paweł Bogdański. *Multispecies Probiotic Supplementation Favorably Affects Endothelial Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women—A 12-Week Placebo Controlled, Randomized Clinical Study.* *Nutrients* 2018, 10, 1672; doi:10.3390

Wskaźnik IF= 4.196 , punktacja MNiSW= 35.000

Mój udział w pracy szacuję na 65% (tworzenie koncepcji badań, zbieranie materiału do badań, wykonanie analizy statystycznej, interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku).

Publikacja nr 5.

Monika Szulińska, Damian Skrypnik, Joanna Michałowska, Paweł Bogdański. *Non-pharmacological modification of endothelial function: an important lesson for clinical practice.* *Post. Hig. Med. Dośw. (online)*: 2018; 72: 89-100.

Wskaźnik IF =0.783, punktacja MNiSW=15.000

Mój udział w pracy szacuję na 65% (tworzenie koncepcji, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu do druku).

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

Otyłość to choroba określana mianem epidemii, dotycząca około 700 mln ludzi na całym świecie i będąca podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Zmiany związane z uszkodzeniem śródbłonka naczyń tętniczych w otyłości są odpowiedzialne za remodeling naczyń oraz nadmierną reakcję zapalną i prozakrzepową w naczyniach, co stanowi wczesny marker rozwoju miażdżycy. Nadmierna wazokonstrykcja związana jest zarówno z nadmierną produkcją endoteliny i cyklooksigenazy, jak również z inaktywacją wazodylatacyjnego NO (tlenek azotu) przez anion nadtlenny (O_2^-). Zmiany te skutkują ograniczeniem zdolności wazodylatacyjnych komórek śródbłonka (1). Adipocyty głównie tkanki tłuszczowej trzewnej, produkują wiele cytokin zapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i interleukina 6 (IL-6), które generują przewlekły proces zapalny i istotnie wpływają na funkcję śródbłonka naczyń tętniczych. Znanych jest także wiele białek, których mechanizmy regulacyjne wiążą występowanie otyłości z uszkodzeniem komórek śródbłonka. Neuropeptyd Y bierze udział w rozwoju otyłości poprzez stymulowanie adipogenezy. Równocześnie białko to bierze udział w zależnej od NO wazodylatacji naczyń i stymuluje wzrost komórek śródbłonka. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP), mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) i peptyd natriuretyczny typu C (CNP), które są syntetyzowane i metabolizowane w komórkach śródbłonka, biorą udział w mobilizacji lipidów w otyłości (2). W otyłości obserwuje się także nadmierną syntezę receptorów dla angiotensyny 1 (Ang1), co prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego u otyłych chorych. Powyższe fakty potwierdzają, że otyłość brzuszna istotnie pogarsza funkcję śródbłonka, co jest głównym wskaźnikiem progresji miażdżycy. Do zmian związanych z uszkodzeniem komórek śródbłonka w otyłości zaliczamy: rozwój stanu zapalnego w ścianie naczyń tętniczych, wzrost oksydacji lipoprotein, proliferację komórek mięśni gładkich, wzrost zdolności przylegania komórek i ich aktywności prozakrzepowej. Zaburzenia równowagi pomiędzy procesami oksydacji i zdolnością układu antyoksydacyjnego mogą prowadzić do uszkodzenia struktur komórkowych i aktywacji patologicznych czynników transkrypcyjnych, takich jak czynnik jądrowy typu beta ($NF-\kappa\beta$) czy aktywator białka 1 (AP 1). To z kolei prowadzić może do uszkodzenia komórek (3). Wiadomym jest fakt, że wysoki poziom cholesterolu oddziałuje na funkcję śródbłonka. Dieta bogata w cholesterol powoduje wzrost stężenia cholesterolu LDL oraz triglicerydów (Tg), co z kolei obniża aktywność peroksydazy glutationu (GPx) i wzrost aktywności oksydazy

NADHP. Ponadto wysokie stężenie LDL cholesterolu wiąże się z zaburzeniami funkcji oksydazy ksantynowej i mieloperoksydazy oraz jest odpowiedzialne za upośledzenie funkcji wpływającej na wazodylatację acetylocholiny (ACh) i wzrost produkcji anionów nadtlenkowych uszkadzających funkcje komórek śródbłónka. Rozwijający się stres oksydacyjny spowodowany hipercholesterolemią zwiększa efekt prozapalny, który zmniejsza biodostępność naczyń dla NO (4). Ten niebilansowany stan oksydacyjny obserwuje się szczególnie wcześnie w małych naczyniach i jest on jednym z głównych czynników miażdżycy, głównym powodem choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu. W patogenezie otyłości i jej powikłań niewątpliwie kluczową rolę odgrywa insulinooporność. Udowodniono, że śródbłonek wykazuje wrażliwość na insulinę, a jego komórki produkują insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) i hybrydowe receptory dla insuliny i IGF-1. W związku z powyższym wpływ hiperglikemii na funkcję śródbłónka wydaje się być bezsporny. Fizjologiczne podstawy wpływu insuliny na śródbłonek to zwiększone wytwarzanie NO przez aktywację szlaku kinazy fosfatydylinozytolu (kinaza PI-3)/kinazy białkowej B (PKB lub Akt), co prowadzi do aktywacji mitochondrialnego aktywatora tlenu azotu (eNOS) i śródbłonkowej kinazy białkowej (MAPK) oraz regulacji szlaku odpowiedzialnego za proliferację komórek i wytwarzanie endoteliny-1 i cząsteczek adhezyjnych. Towarzysząca otyłości hiperinsulinemia wiąże się więc z szerokim zakresem zaburzeń prowadzących do uszkodzenia śródbłónka, takich jak nieprawidłowa reaktywność naczyń, zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu, zmniejszona biodostępność NO. W cukrzycy i współistniejącej insulinooporności odpowiedź insuliny poprzez szlak kinazy PI3/Akt/eNOS jest osłabiona. W efekcie zwiększa się wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych i ET-1, a produkcja i biodostępność NO zmniejsza się, co prowadzi do skurczu naczyń krwionośnych. Wiele ostatnich badań wyraźnie pokazuje, że śródbłonek jest narządem docelowym insuliny, a przewlekła hiperinsulinemia i hiperglikemia są istotnymi przyczynami takich powikłań otyłości i cukrzycy jak choroby układu krążenia i uszkodzenie narządów (5).

W XX i XXI wieku zaobserwowano szybki wzrost częstości występowania czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zrozumienie znaczenia śródbłónka w patologii chorób sercowo-naczyniowych daje możliwość zbadania i zmodyfikowania funkcji śródbłónka. Interwencje nefarmakologiczne mające wpływ na funkcję śródbłónka są szeroko dostępne, tanie, atrakcyjne i pozbawione efektów ubocznych. Rosnąca liczba dowodów naukowych wskazuje na jej korzystne działanie kardioprotekcyjne, dlatego podjęłam się prowadzenia badań na ten temat. W ostatnich latach ta dziedzina stała się przedmiotem szczególnego

zainteresowania zespołu badawczego, którego jestem członkiem. W projektach prowadzonych zarówno na modelach zwierzęcych, jak i w badaniach klinicznych, badaliśmy wpływ suplementacji L-argininy (6), spiruliny (7), zielonej herbaty (8), aktywności fizycznej (9) na funkcję śródbłonna naczyń tętniczych.

Przed publikacją pierwszej pracy z cyklu dostępne były doniesienia o korzystnym wpływie suplementacji flawonoidów, w tym algi morskiej *Spirulina maxima*, na profil kardiometaboliczny w cukrzycy, nadciśnieniu tętniczym, astmie oskrzelowej i niektórych nowotworach. Z racji moich zainteresowań, miejsca pracy i rosnącej epidemii otyłości postanowiłam podjąć się analizy tematu w tej grupie chorych. Celem pierwszej pracy z cyklu (**European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2017**) było zbadanie wpływu doustnej 3 miesięcznej suplementacji *Spirulina maxima* na wrażliwość na insulinę, profil lipidowy oraz parametry stresu oksydacyjnego u osób otyłych ze stabilnym, leczonym nadciśnieniem tętniczym. Można zadać sobie pytanie jakie właściwości ma ten preparat i dlaczego wybrałam tą substancję do badań? Po pierwsze ze względu na jej bogaty skład. Jest to cyjanobakterium bogate w białka, witaminy, minerały, karotenoidy i fikocyjaninę (PC), niebieski barwnik o wysokich właściwościach antyoksydacyjnych. Po drugie ze względu na obiecujące wyniki badań u zwierząt. Badania u szczurów wykazały, że spirulina nasila ekspresję aortalnej śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS). Szczury z zespołem metabolicznym wykazywały poprawę śródbłonkowej produkcji NO i spadek zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi po podaniu spiruliny (10). Po trzecie mechanizmy poprawy funkcji śródbłonna po podaniu spiruliny u ludzi nie zostały jeszcze dokładnie zbadane, zwłaszcza w grupie otyłych chorych. Ostatecznie ze 142 pacjentów, zrekrutowanych w Poradni Zaburzeń Metabolicznych Szpitala Klinicznego nr 1 w Poznaniu, po przeanalizowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia, do badania włączono 50 chorych. Badanie zaplanowano jako randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, składające się z dwóch równoległych grup. Proces randomizacji był przeprowadzony przez niezależnego statystyka. Osoby biorące udział w badaniu były losowo przydzielone do dwóch grup (preparat badany i placebo) w stosunku 1:1. Pacjenci otrzymywali cztery kapsułki hawajskiej spiruliny (Cyanotech Corporation, Kailua-Kona, Hawaje, USA) lub placebo, które składało się z czystej mikrokrystalicznej celulozy, codziennie rano przez 3 miesiące. Każda kapsułka Hawaiian *Spirulina* zawierała 0,5 g Spiruliny maxima złożonej z 60% -70% białka, kwasu gamma-linolenowego (GLA), beta-karotenu, żelaza, PC. Oba zastosowane suplementy zostały zapakowane w nierozróżnialne butelki. Uczestnikom badania zalecono, aby

kontynuowali swoją dotychczasową dietę i aktywność fizyczną podczas całego badania. Na początku i po 3 miesiącach leczenia mierzono parametry antropometryczne, parametry biochemiczne i ciśnienie krwi, dla obu grup wykonywano testy laboratoryjne. Po analizie statystycznej otrzymano bardzo obiecujące wyniki. Po trzech miesiącach suplementacji Spiruliną zaobserwowano znaczący spadek w szczególności parametrów antropometrycznych, takich jak masa ciała ($p < 0.001$), wskaźnik masy ciała (BMI) ($p < 0.001$), obwód pasa (WC) ($p < 0.002$) i stężenie cholesterolu całkowitego (TC) ($p < 0.001$). Spirulina miała również znaczący, obniżający wpływ na stężenie cholesterolu LDL-C ($p < 0.001$) i IL-6 ($p < 0.002$) u osób z suplementacją w porównaniu z grupą placebo. Suplementacja Spiruliną również znacząco poprawiła całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza (TAS) ($p = 0.001$) i wskaźnik insulinowrażliwości M ($p < 0.001$) w grupie badanej w porównaniu do osób leczonych placebo. Obecne wyniki badań wyraźnie wskazują na korzystny i klinicznie istotny wpływ suplementacji Spiruliną na wrażliwość na insulinę, profil lipidowy, stan zapalny i stres oksydacyjny u pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym związanym z otyłością. Przedstawione przeze mnie wyniki wraz z naszymi wcześniejszymi obserwacjami u osób z nadwagą z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem pozwalają zasugerować, że Spirulina może służyć jako wartościowy dodatek do rutynowej terapii hipotensyjnej u otyłych pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, poprzez wywieranie wielu korzystnych działań na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w tym zakresie.

Celem kolejnych prac z cyklu było poszukiwanie kolejnych substancji i udowodnienie ich potencjalnie korzystnego wpływu na parametry śródbłonna naczyń tętniczych oraz zmniejszenie ryzyka kardiometabolicznego w grupie otyłych chorych. Druga praca (**Biomed. Pharmacother. 2018**) dotyczyła oceny wpływu bioaktywnych składników czosnku na układ sercowo-naczyniowy. Czosnek (*Allium sativum*), to jedna z niewielu roślin zawierających związki siarki podstawione allilem, która od czasów starożytnych służyła jako lek na różne dolegliwości. Niektóre dowody sugerują, że suplementy czosnku mogą być korzystne w profilaktyce i leczeniu nadciśnienia i hiperlipidemii. Czosnek ma również właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne. Kardioprotekcyjne działanie czosnku wynika z działania organicznego polisulfidu z resztami allilowymi, które reagują z tiolami błonowymi i glutationem, tworząc wodorosulfon, który z kolei uszczelnia śródbłonek naczyń przez hiperpolaryzację kanału K_{ATP} komórek mięśni gładkich (11). Inne badania sugerują, że czosnek może również modulować produkcję i funkcję tlenku azotu (NO) poprzez uwalnianie NO z gatunków S-nitrozotiolowych i przez hamowanie enzymu konwertującego angiotensynę (12),

obniżając w ten sposób ciśnienie krwi. Obniżający stężenie lipidów efekt czosnku potencjalnie wynika z hamowania enzymów odpowiedzialnych za syntezę cholesterolu i biosyntezę kwasów tłuszczowych. Moja praca jednak była pierwszą, która dotyczyła grupy otyłych chorych i oceniała wskaźnik sztywności naczyń tętniczych, a tym samym funkcję śródbłónka przed i po suplementacji preparatem czosnku. Ostatecznie do badania włączono 92 z 122 pacjentów Poradni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych Szpitala Klinicznego nr 1 w Poznaniu. Badanie, tak jak poprzednie, zostało zaplanowane jako randomizowane, z podwójnie ślepą próbą. Pierwszorzędowym celem pracy była ocena wpływu 3 miesięcznej suplementacji czosnku na poziom tkankowego inhibitora plazminogenu 1 (PAI-1) i białka ostrej fazy (hsCRP) we krwi. Cel drugorzędowy to ocena skuteczności leczenia na ciśnienie skurczowe (SBP), ciśnienie rozkurczowe (DBP), TAS i profil lipidowy w badanej grupie chorych. Po 3 miesiącach suplementacji uczestnicy otrzymujący suplementację ekstraktu czosnku charakteryzowali się istotnie mniejszą masą ciała i BMI, w porównywaniu z uczestnikami przyjmującymi placebo. Obserwowano znacznie niższe wartości markerów funkcji śródbłónka: indeks SI ($p=0.01$), hsCRP ($p<0.001$) i PAI-1 ($p<0.001$) w porównaniu z grupą placebo. Wykazano również korzystny wpływ suplementacji na poziom LDL-C ($p<0.001$) i TAS ($p<0.01$). W badaniu zaobserwowano, że czosnek wykazuje działanie zarówno przeciwutleniające, jak i przeciwzapalne. Allicyna z czosnku odgrywa ochronną rolę w uszkodzeniu komórek śródbłónka, a najbardziej prawdopodobnym mechanizmem jest zmniejszanie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego poprzez hamowanie szlaku ERK1/2 (13). Inne badania wykazały, że czosnek może poprawić funkcję śródbłónka poprzez zwiększenie ekspresji enzymów antyoksydacyjnych za pośrednictwem szlaku sygnałowego Nrf2-ARE i wywiera potencjalne działanie przeciwzapalne poprzez osłabienie ekspresji cząsteczki 1 adhezji naczyniowej (VCAM-1) (14). Podsumowując, w tym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu wykazano, że suplementacja przy użyciu preparatu czosnku korzystnie modyfikuje biomarkery śródbłónka związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym i sugeruje, że preparat może być stosowany do tłumienia przewlekłego stanu zapalnego u osób otyłych.

Kolejna praca z cyklu to także badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą, w którym badałam, czy podawanie wieloszczepowego preparatu probiotycznego w dwóch różnych dawkach u otyłych pacjentek po menopauzie, wpłynie na biochemiczne parametry kardiometaboliczne oraz na stężenie lipopolisacharydu (LPS) – markera tzw. jelita przeziąkliwego. Praca została opublikowana w **Nutrients 2018**. To badanie wpisuje się w bardzo

aktualny temat poruszany obecnie w literaturze medycznej, a mianowicie poszukiwania związku pomiędzy dysbiozą a częstszym występowaniem chorób układu krążenia. Nabłonek jelitowy jest pojedynczą warstwą komórkową, która stanowi dużą i ważną barierę dla środowiska zewnętrznego. Prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej jest niezbędne dla utrzymania optymalnego zdrowia. Zwiększona przepuszczalność bariery nabłonkowej została powiązana z kilkoma przewlekłymi chorobami u ludzi, w tym z otyłością, cukrzycą, bezalkoholowym stłuszczeniem wątroby i miażdżycą. Jedną z akceptowanych teorii, które tłumaczą udział drobnoustrojów jelitowych w rozwoju chorób, jest przewlekłe zapalenie w następstwie endotoksemii. Ten stan występuje w przypadku przedostawania się fragmentów ścian bakterii Gram-ujemnych, między innymi endotoksyny LPS ze światła jelit do krwi (15). Badania wykazały również, że endotoksyna może stymulować wrodzoną odpowiedź immunologiczną z tkanki tłuszczowej, wątroby i mięśni szkieletowych, prowadząc do zwiększonego wytwarzania cytokin prozapalnych. Ludzki mikrobiom jelitowy charakteryzuje się wysoką dynamiką i można go radykalnie zmienić poprzez stosowanie antybiotyków, różnych diet i pod wpływem innych czynników środowiskowych. Dlatego też zadałam sobie pytanie, czy podawanie probiotyków może poprawić parametry metaboliczne, zwłaszcza kobiet z otyłością po menopauzie, u których gwałtownie rośnie ryzyko sercowo-naczyniowe? Kolejne pytanie, na które poszukuje się odpowiedzi, to czy skład, kompozycja i dawkowanie probiotyków, mają wpływ na odpowiedź gospodarza? Coraz więcej dowodów sugeruje, że działanie probiotyków jest specyficzne dla gatunku, a nawet szczepu. Wykazano, że probiotyki poprawiają funkcję bariery nabłonkowej *in vitro* i *in vivo* w sposób zależny od szczepu, poprzez różne mechanizmy (16, 17). Wykazano, że podawanie wieloszczepowego preparatu probiotycznego Ecologic® Barrier poprawia oporność na insulinę, ocenianą na podstawie oceny modelu homeostazy insulinooporności (HOMA-IR) i zmniejsza otyłość brzuszną u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM). Choć badano wiele potencjalnych skutków działania probiotyków, przed powstaniem tej pracy nie były jeszcze dostępne żadne dane dotyczące wpływu suplementu Ecologic® Barrier na profil kardiometaboliczny u otyłych kobiet po menopauzie. Dlatego celem tego badania była ocena wpływu różnych dawek wielogatunkowego preparatu probiotycznego Ecologic® Barrier na poziom LPS (pierwszorzędowy punkt końcowy) i na parametry kardiometaboliczne (drugorzędowy punkt końcowy) u otyłych kobiet po menopauzie po 12 tygodniach prowadzenia randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego. Otrzymano bardzo interesujące wyniki. Stwierdzono istotne ($p < 0,05$) korzystne zmiany w ocenianych parametrach zarówno w grupach HD (high dose 1×10^{10} CFU/dzień) i LD (low dose 2.5×10^9 CFU/dzień), ale nie w grupie

placebo. W grupie HD obserwowano poprawę w zakresie następujących parametrów: stężenie LPS, obwód pasa, zawartość tkanki tłuszczowej, stężenie kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL, glukozy, insuliny i indeksu oporności na insulinę (HOMA-IR). Porównywalne zmiany zaobserwowano w grupie LD, z wyjątkiem stężenia lipopolisacharydu, kwasu moczowego, triglicerydów i glukozy. Dodatkowo zaobserwowano znaczące różnice w obu grupach pod względem procentowej zawartości tłuszczu i tłuszczu trzewnego. Kiedy średnie zmiany zostały porównane pomiędzy trzema grupami, stwierdzono statystycznie istotne różnice w poziomach lipopolisacharydu, kwasu moczowego, glukozy, insuliny i HOMA-IR. Testy post hoc ujawniły znaczące różnice w średnich zmianach (głównie efekty średnie) między grupami HD i LD dla kwasu moczowego, glukozy, insuliny i HOMA-IR. W 12-tygodniowej, randomizowanej, kontrolowanej placebo, podwójnie zaślepionej interwencji zaobserwowano, że suplementacja probiotykiem Ecologic® Barrier korzystnie wpłynęła na czynniki ryzyka w sposób zależny od dawki, wykazując korzystne działanie na parametry kardiometaboliczne i przepuszczalność jelit. Wyniki sugerują, że ten produkt może być skuteczny w zapobieganiu i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych u otyłych kobiet po menopauzie, co stanowi istotne odkrycie w kontekście prowadzonej przez badaczy na całym świecie dyskusji na temat roli mikrobiomu jelit w rozwoju różnych chorób, w tym chorób układu krążenia.

Bardzo obiecujące wyniki skłoniły mnie do kontynuowania i zgłębienia tematu jakim jest wpływ terapii probiotykami na funkcję śródbłonna. Kolejna praca z cyklu poświęcona probiotykom ukazała się w **Nutrients 2018**. Kontynuując temat podjęty w poprzedniej pracy i wychodząc z założenia, że otyłość sprzyja rozwojowi stanu zapalnego o małej intensywności, prowadząc do nadmiernej sekrecji mediatorów stanu zapalnego, badano stężenie czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i interleukiny 6 (IL-6), które znacząco wpływają na funkcję śródbłonna i homeostazę. Regulacja angiogenezy przez komórki śródbłonna odbywa się poprzez ekspresję białek receptorowych na ich powierzchni oraz syntezę licznych czynników proangiogennych, spośród których najważniejszym wydaje się czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – który również znalazł się w kręgu moich zainteresowań), jak również czynników antyangiogennych (inhibitory proteazy: tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMP), trombospondyna 1 i 2) (18). Te procesy są zaburzone w otyłości. Proangiogenna aktywność VEGF jest wielokierunkowa i obejmuje efekty chemotaktyczne i mitogenne, wzrost migracji komórek śródbłonna i ich komórek progenitorowych oraz degradujące aktywność błon podstawnych, które prowadzą do zwiększonej przepuszczalności

naczyń krwionośnych (19). Równocześnie, śródbłonek wpływa na syntezę fibrynolitycznego tkankowego aktywatora plazminogenu i PAI 1 i może być źródłem czynnika von Willebranda (vWF) i trombomoduliny (TM). TM wchodzi w interakcję z trombiną obecną w osoczu i przyczynia się do zmian w jej konformacji. W przypadku otyłości, ze względu na zdolność TM do cięcia przez czynniki zapalne, można uznać, że jest ona markerem uszkodzenia komórek śródbłonka (20). Zrozumienie znaczenia śródbłonka w patologii chorób sercowo-naczyniowych doprowadziło do opracowania metod pomiaru stopnia tej dysfunkcji. Powszechnie stosowanymi metodami badania śródbłonka są pomiary biochemiczne, ale używając nieinwazyjnych testów funkcjonalnych jesteśmy w stanie zdecydowanie bardziej zobiektywizować nasze wyniki i skorelować z wynikami stężeń biomarkerów. Podstawowa metoda badania śródbłonka na podstawie tonometrii aplanacyjnej pozwala na ocenę prędkości fali tętna (PWV). Wartość wskaźnika PWV jest odwrotnie proporcjonalna do sztywności ściany tętnicy, a wartość predykcyjna tej metody szybko rośnie, co wykorzystałam w omawianej pracy. Celem obecnego badania była ocena wpływu dwóch dawek wielogatunkowego probiotycznego suplementu Ecologic®Barrier (ten sam preparat co w badaniu omawianym wyżej) na PWV (pierwszorzędowy punkt końcowy) i parametry biochemiczne dysfunkcji śródbłonka (drugorzędowy punkt końcowy) u otyłych kobiet po menopauzie w 12-tygodniowym randomizowanym, placebo- kontrolowanym badaniu klinicznym. W badaniu uczestniczyło 81 otyłych kobiet. Pacjentki zostały losowo przydzielone do trzech grup, które otrzymywały placebo, małą dawkę (LD) ($2,5 \times 10^9$ jednostek tworzących kolonię (CFU) na dzień) lub wysoką dawkę (HD) (1×10^{10} CFU na dzień) liofilizatu proszkowego zawierającego żywe wielogatunkowe bakterie probiotyczne. Suplement probiotyczny podawano każdego dnia przez 12 tygodni w dwóch równych porcjach. Wysokie dawki suplementów probiotycznych przez 12 tygodni obniżały SBP, VEGF, ciśnienie skurczowe analizy fali tętna, ciśnienie tętna pulsowego, wskaźnik augmentacji fali tętna, prędkość fali tętna, stężenie Il-6, TNF alfa i TM. Niskie dawki suplementu obniżały SBP i poziom Il-6. Średnie zmiany oszacowanych parametrów porównane między trzema grupami ujawniły istotne różnice w stężeniu VEGF, ciśnieniu skurczowym analizy fali tętna, indeksie powiększenia analizy fali tętna, prędkości fali tętna, stężeniu TNF alfa i TM. Testy post hoc wykazały znaczące różnice dla wszystkich parametrów między HD i grupą placebo, a HD i LD (oprócz wskaźnika analizy fali tętna). Po raz pierwszy wykazano, że suplementacja probiotykiem wielogatunkowym Ecologic® Barrier korzystnie modyfikuje nie tylko biochemiczne, ale także funkcjonalne markery dysfunkcji śródbłonka u otyłych kobiet po menopauzie.

Podsumowanie

Powyższy cykl prac, którego jestem pierwszym autorem stanowi istotny wkład do badań nad poprawą funkcji śródbłonna naczyń tętniczych w otyłości, co może zapobiegać rozwojowi miażdżycy i zgonom z powodów sercowo-naczyniowych. Cykl:

1. **Zainicjował** w literaturze medycznej dyskusję wskazując na potencjalnie ochronny wpływ omawianych substancji na funkcję śródbłonna w otyłości - chorobie, w której nieustannie poszukuje się skutecznych form terapii.
2. Po raz pierwszy **wykazał**, że omawiane preparaty mimo, że nie są środkami farmakologicznymi, potrafią istotnie modyfikować parametry funkcji śródbłonna w obserwacji 3 miesięcznej w badanej grupie chorych.
3. **Kontynuował** w literaturze medycznej dyskusję o związku pomiędzy suplementacją substancji o działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym a poprawą funkcji śródbłonna oraz zapoczątkował szeroką polemikę dotyczącą roli probiotykoterapii w leczeniu zaburzeń funkcji śródbłonna w otyłości.
4. **Wyróżnił się** w literaturze medycznej zastosowaniem nowoczesnych narzędzi badawczych oraz skrupulatnie zaplanowaną metodologią zgodną ze standardami medycyny opartej na faktach - randomizowane badania kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo.

Wybrane piśmiennictwo:

1. Sagach V., Bondarenko A., Bazilyuk O., Kotsuruba A.: *Endothelial dysfunction: possible mechanisms and ways of correction. Exp. Clin. Cardiol.*, 2006; 11: 107-110.
2. Barton M., Baretella O., Meyer M.R.: *Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. Br. J. Pharmacol.*, 2012; 165: 591-602.
3. Hanson M., Gluckman P.: *Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: the role of predictive adaptive responses. Heart*, 2005;91:864-866.
4. Stapleton P.A., Goodwill A.G., James M.E., Brock R.W., Frisbee J.C.: *Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. J. Inflamm.*, 2010; 7: 54.
5. Liu Z.: *The vascular endothelium in diabetes and its potential as a therapeutic target. Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2013; 14: 1-3.

6. Bogdański P., Suliburska J., Szulińska M., Sikora M., Walkowiak J., Jakubowski H.: L-Arginine and vitamin C attenuate pro-atherogenic effects of high-fat diet on biomarkers of endothelial dysfunction in rats. *Biomed. Pharmacother.*, 2015; 76: 100-106.
7. Miczke A., Szulińska M., Hansdorfer-Korzon R., Kręgielska-Narożna M., Suliburska J., Walkowiak J., Bogdański P.: Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: a doubleblind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016; 20: 150-156.
8. Szulińska M., Stępień M., Kręgielska-Narożna M., Suliburska J., Skrypnik D., Bąk-Sosnowska M., Kujawska-Łuczak M., Grzymisławska M., Bogdański P.: Effects of green tea supplementation on inflammation markers, antioxidant status and blood pressure in NaCl-induced hypertensive rat model. *Food Nutr. Res.*, 2017; 61: 1295525.
9. Szulińska M., Skrypnik D., Ratajczak M., Karolkiewicz J., Mądry E., Musialik K., Walkowiak J., Jakubowski H., Bogdański P.: Effects of endurance and endurance-strength exercise on renal function in abdominally obese women with renal hyperfiltration: a prospective randomized trial. *Biomed. Environ. Sci.*, 2016; 29: 706-712.
10. Ichimura M., Kato S., Tsuneyama K., Matsutake S., Kamogawa M., Hirao E., Miyata A., Mori S., Yamaguchi N., Suruga K., Omagari K.: Phycocyanin prevents hypertension and low serum adiponectin level in a rat model of metabolic syndrome. *Nutr. Res.*, 2013; 33: 397-405.
11. G.A. Benavides, G.L. Squadrito, R.W. Mills, H.D. Patel, T.S. Isbell, R.P. Patel, V.M. Darley-Usmar, J.E. Doeller, D.W. Kraus, *Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 (2007) 17977–17982.
12. J. Rodriguez, R.E. Maloney, T. Rassaf, N.S. Bryan, M. Feelisch, *Chemical nature of nitric oxide storage forms in rat vascular tissue*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100 (2003) 336–341.
13. Wan Q., Yang Y.P., Liu Z.Y.: Allicin prevents EA. hy926 endothelial cell injury induced by PM2.5 via inhibiting ERK1/2 pathway. *Chinese Pharmacol. Bull.*, 2016; 32: 692-697.
14. Hiramatsu K., Tsuneyoshi T., Ogawa T., Morihara N.: Aged garlic extract enhances heme oxygenase-1 and glutamate-cysteine ligase modifier subunit expression via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2-antioxidant response element signaling pathway in human endothelial cells. *Nutr. Res.*, 2016; 36: 143-149.

15. Creely, S.J.; McTernan, P.G.; Kusminski, C.M.; Fisher, M.; DaSilva, N.F.; Khanolkar, M.; Evans, M.; Harte, A.L.; Kumar, S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007, 292, E740–E747.
16. Miyauchi, E.; Hurley, G.; Melgar, S.; Tanabe, S.; Shanahan, F.; Nally, K.; O'Toole, P.W. Mechanism of Protection of Transepithelial Barrier Function by *Lactobacillus Salivarius*: Strain-Dependence and Attenuation by Bacteriocin Production. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012, 303, G1029–G1104.
17. Van Hemert, S.; Verwer, J.; Schütz, B. Clinical Studies Evaluation Effects of Probiotics on Parameters of Intestinal Barrier Function. *Adv. Microbiol.* 2013, 3, 212–221.
18. Trojan, P.; Janik, M.; Przybyło, M. Śródbłonek—Niedoceniany organ. Budowa i rola w procesach fizjologicznych. *Kosm. Probl. Nauk Biol.* 2014, 4, 555–568.
19. Tam, J.; Duda, D.G.; Perentes, J.Y.; Quadri, R.S.; Fukumura, D.; Jain, R.K. Blockade of VEGFR2 and not VEGFR1 can limit diet-induced fat tissue expansion: Role of local versus bone marrow-derived endothelial cells. *PLoS ONE* 2009, 4, e4974, doi:10.1371/journal.pone.0004974.
20. Aird, W.C. Natural anticoagulant inhibitors activated Protein C. *Best Pract. Res. Clin. Hematol.* 2004, 17, 161–182.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Poza cyklem prac, które są podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje publikacje, których tematyka jest następująca:

5.1 Subkliniczna ogólnoustrojowa reakcja zapalna i stres oksydacyjny u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym.

W badaniach uczestniczyli chorzy na otyłość bez chorób towarzyszących, osoby z otyłością i nadciśnieniem tętniczym oraz z osoby z otyłością i zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Wyniki otrzymane w ramach realizacji projektów to m.in.: wyższe stężenia białek ostrej fazy, cytokin prozapalnych, chemokin, molekuł adhezyjnych w porównaniu do grupy kontrolnej, potwierdziły występowanie przewlekłej subklinicznej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz obecności stresu oksydacyjnego zarówno u chorych z otyłością, jak i nadciśnieniem tętniczym. Ponadto nasilenie aktywacji procesu zapalnego zależne było od stopnia otyłości, wisceralnej dystrybucji tkanki tłuszczowej oraz wartości ciśnienia tętniczego.

Zaobserwowano również, że powikłania otyłości takie jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej prowadzą do nasilenia ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, której rolę wykazano na wszystkich etapach rozwoju miażdżycy. Z klinicznego punktu widzenia szczególne znaczenie wydaje się mieć cykl badań, w których oceniany był wpływ interwencji nefarmakologicznych i farmakologicznych na nasilenie aktywacji zapalnej i stresu oksydacyjnego u chorych z otyłością i/lub nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie aktywacji zapalnej obserwowano zarówno w wyniku redukcji masy ciała, regularnej aktywności fizycznej, suplementacji zieloną herbatą jak i w rezultacie stosowania insuliny, podczas gdy suplementacja L-argininą wykazywała jedynie działanie antyoksydacyjne. Prowadzone badania celnie wpisały się w prowadzoną w literaturze polemikę dotyczącą źródeł procesu zapalnego u chorych z otyłością i jej powikłaniami, klinicznych konsekwencji subklinicznej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, znaczenia prognostycznego markerów stanu zapalnego oraz wyboru optymalnych opcji terapeutycznych. Nasz zespół badawczy był jednym z pierwszych w Polsce zajmujących się taką tematyką. Wyniki naszych badań prezentowane były w postaci publikacji oraz komunikatów zjazdowych zarówno na zjazdach krajowych, jak i zagranicznych i cieszyły się niesłabnącym zainteresowaniem. Prace były wielokrotnie cytowane.

1. Marta Walczak-Gałęzewska, **Monika Szulińska**, Ewa Miller-Kasprzak, Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański. The effect of nebivolol and ramipril on selected biochemical parameters, arterial stiffness, and circadian profile of blood pressure in young men with primary hypertension: a 12-week prospective randomized, open-label study trial. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97, 1-7. **IF 2.028 MNiSW 35.000**
2. Barbara Kuźnar-Kamińska, Marcin Grabicki, Tomasz Trafas, **Monika Szulińska**, Szczepan Cofta, Tomasz Piorunek, Beata Brajer-Luftmann, Agata Nowicka, Barbara Bromińska, Halina Batura-Gabryel. Body composition, anthropometric indices and hydration status of obstructive sleep apnea patients: Can cachexia coexist with obesity? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 1020, s. 43-51. **IF 1.760 MNiSW 25.000**
3. Katarzyna Musialik, **Monika Szulińska**, Katarzyna Hen, Damian Skrypnik, Paweł Bogdański. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21, 4379-4385. **IF 2.387 MNiSW 20.000**
4. Marta Walczak-Gałęzewska, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik, Izabela Miechowicz, Paweł Bogdański. Twenty year old man with primary hypertension -

- evaluation of ramipril therapy on arterial stiffness and selected biochemical parameters. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2016: 7, 182-187. **MNiSW 6.000**
5. Justyna Cal-Kocikowska, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański. Rheumatoid arthritis – cardiovascular risk factor. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014: 5, 26-33. **MNiSW 5.000**
 6. **Monika Szulińska**, Tomasz Piorunek, Joanna Suliburska, Danuta Pupek-Musialik, Justyna Kupsz, Sławomira Drzymała-Czyż, Paweł Bogdański. Evaluation of insulin resistance, tumor necrosis factor alpha, and total antioxidant status in obese patients smoking cigarettes. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013: 17, 1916-1922. **IF 0.988 MNiSW 15.000**
 7. Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Joanna Dytfeld, Danuta Pupek-Musialik. Evaluation of plasminogen activator inhibitor 1 concentration in patients with simple obesity. Endokr. Otyłość 2012: 8, 1-7. **MNiSW 4.000**
 8. Wojciech Adamski, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański. Secondary causes of obesity. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2012: 3, 6-13. **MNiSW 3.000**
 9. Iga Rybicka, **Monika Szulińska**. Benefits of weight reduction in obesity treatment. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2012: 4, 140-146. **MNiSW 3.000**
 10. Lidia Kilińska, Paweł Bogdański, Ewa Miller-Kasprzak, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik, Anna Jablecka, Paweł P. Jagodziński. Evaluation of osteoprotegerin level and selected inflammatory markers in patients with essential hypertension. Nadciś. Tętn. 2010 : T. 14, nr 5, s. 375-380. **MNiSW 9.000**
 11. Katarzyna Musialik, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**. Evaluation of resistin in obese patients with hypertension. Nadciś. Tętn. 2010: 14 (1), 48-54. **MNiSW 9.000**
 12. Lidia Kilińska, Paweł Bogdański, Ewa Miller-Kasprzak, Paweł P. Jagodziński, Danuta Pupek-Musialik, **Monika Szulińska**, Anna Jablecka. Evaluation of serum concentration of interleukin 6 and C-reactive protein in obese hypertensives. Farm. Współcz. 2009 : 2(2), 69-74. **MNiSW 2.000**
 13. Katarzyna Hen, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik, Maria Naglak, **Monika Szulińska**, Anna Jablecka, Robert Chyrek. Evaluation of regular physical activity influence on C-reactive protein concentration in obese women with metabolic syndrome. Farm. Współcz. 2008: 1(4), 183-190. **MNiSW 2.000**
 14. Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik, Magdalena Łuczak, **Monika Szulińska**. Assessment of selected markers of inflammation in patients with clinical symptoms of

insulin resistance and normal renal function. Pol. Merk. Lek. 2006: 21(122), 165-168.

MNiSW 5.000

15. Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański, Joanna Dytfeld, Wiesław Bryl, Anna Miczke, **Monika Szulińska**. Assessment of tumor necrosis factor soluble receptor type 2 (sTNFR2) and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in obese patients with metabolic syndrome. Endokr. Otyłość 2005: 1(1), 30-35. **MNSW 1.000**
16. Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik, **Monika Szulińska**, Maciej Cymerys, Wiesław Bryl, Anna Jabłeczka, Jan Łacki. Does obesity aggravate inflammation in patients with hypertension? Nadciś. Tętn. 2002: 6(4), 263-269. **MNiSW 4.000**

ILOŚĆ PRAC: 16

SUMA IF: 9.469

SUMA PKT. MNiSW: 180

5.2 Udział adipokin i insulinooporności w patogenezie powikłań związanych z otyłością.

Hiperinsulinemia i insulinooporność odgrywają bezsprzecznie ogromną rolę w patogenezie otyłości i jej podstawowego powikłania jakim jest cukrzyca typu 2. Prace o tej tematyce, które powstały są uzupełnieniem mojej pracy doktorskiej, w której oceniałam stopień oporności tkanek na insulinę metodą klamry euglikemicznej (złoty standard w ocenie insulinooporności). Badania następnych lat potwierdziły istnienie niezbitych dowodów na udział adipocytokin w patogenezie insulinooporności. Prowadzone badania obejmowały ocenę wybranych adipokin tj. TNF- α , leptyny, adiponektyny i rezystyny u chorych na otyłość. Wykazano, że TNF- α bierze udział w indukcji insulinooporności u chorych na otyłość, ale także potwierdzono istotne znaczenie tej cytokiny w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego indukowanego otyłością, na co wskazywały wyniki wcześniejszych badań eksperymentalnych. Analiza regresji wieloczynnikowej nie potwierdziła natomiast istnienia bezpośredniego związku między stężeniami kolejnej analizowanej adipokiny tj. leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i otyłością. Wyjściowe stężenia leptyny nie miały związku ze skutecznością nefarmakologicznego leczenia otyłości. W przypadku kolejnej adipokiny tj. adiponektyny zaobserwowano, że osoby z ostrym incydem wieńcowym charakteryzują się niższymi stężeniami tej cytokiny niż populacja ze stabilną chorobą wieńcową. Stężenia adiponektyny są odwrotnie proporcjonalne do stopnia otyłości i wisceralnej dystrybucji tkanki tłuszczowej. Wyniki naszych badań wskazują na udział

adiponektyny w rozwoju insulinooporności u chorych na otyłość. Inna badana adipokina tj. rezystyna występowała w wyższym stężeniu w surowicy u pacjentów z zespołem metabolicznym. Uzyskane wyniki wskazują na udział rezystyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego indukowanego otyłością i patogenezie insulinooporności u otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym i innymi składowymi zespołu metabolicznego. Dodatkowo obserwowano wyższe stężenia rezystyny w podgrupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których nie dochodzi do nocnego spadku ciśnienia tętniczego (non-dippers), co może świadczyć o udziale tej adipocytokiny w kształtowaniu dobowego profilu ciśnienia tętniczego i pozwala na włączenie w przyszłości tego zagadnienia w ramy dalszych badań klinicznych. Badano także wpływ leków orlistat i metformina na poprawę insulinowrażliwości o otyłych kobiet. Stąd w naszej pracy poszukiwanie leków zmniejszających insulinooporność ze względu na swój mechanizm działania (metformina) i także poprzez spadek masy ciała (orlistat) oraz wpływ obserwowanych zmian na parametry gospodarki lipidowej i węglowodonowej.

1. Magdalena Kujawska-Łuczak, Katarzyna Musialik, **Monika Szulińska**, Ewelina Swora-Cwynar, Angelina Kargulewicz, Małgorzata Grzymisławska, Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański. The effect of orlistat versus metformin on body composition and insulin resistance in obese premenopausal women: 3-month randomized prospective open-label study. Arch. Med. Sci. 2017: 4, 725-731. **IF 2.344 MNiSW 30.000**
2. Angelika Kargulewicz, **Monika Szulińska**, Magdalena Kujawska-Łuczak, Ewelina Swora-Cwynar, Katarzyna Musialik, Małgorzata Grzymisławska, Matylda Kręgielska-Narożna, Paweł Bogdański. Improvement of serum adiponectin and leptin concentrations: effects of a low-calorie or isocaloric diet combined with metformin or orlistat - a prospective randomized open-label trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016: 18, 3868-3876. **IF 1.778 MNiSW 20.000**
3. Katarzyna Musialik, Damian Skrypnik, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**. Osteopontin - a multifunctional protein and its impact on an insulin resistance development. J. Med. Sci. [d. Now. Lek.] 2014: 2, 173-176. **MNiSW 5.000**
4. **Monika Szulińska**, Magdalena Kujawska-Łuczak, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik. Insulin sensitivity M ratio and IRI/G ratio in patients with hypertension and obesity. Nadciś. Tętn. 2010 : 2, 142-150. **MNiSW 9.000**
5. Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik, Katarzyna Hen, Maria Naglak, **Monika Szulińska**, Anna Jabłocka. Evaluation of 6-month physical activity influence on insulin

sensitivity level in obese women with metabolic syndrome. Farm. Współcz. 2008 : 3, 129-135. **MNiSW 2.000**

6. **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański, Katarzyna Musialik. Insulin resistance in obese patients - the diagnostic prospects and clinical implication. Tytuł całości: W: Środowiskowe źródła zagrożeń zdrowotnych. Red. nauk.: Adam Kaczor, Andrzej Borzęcki, Maria Iskra. T. 3. Lublin, 2007, 1090-1093.
7. Anna Miczke, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik. Does exist relationship between plasma adiponectin concentration and selected parameters of metabolic syndrome? Pol. Merk. Lek. 2006 : 122, 170-172. **MNiSW 5.000**
8. **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański, Wiesław Bryl, Anna Miczke. Evaluation of insulin resistance - euglycemic clamp in hypertensive patients. Nadciś. Tętn. 2006 : 1, 43-50. **MNiSW 5.000**
9. **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański, Anna Miczke, Wiesław Bryl. Evaluation of insulin resistance with euglycemic clamp in obese patients. Endokr. Otyłość 2006 : 1, 5-11. **MNiSW 1.000**
10. Paweł Bogdański, Katarzyna Musialik, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik. Evaluation of serum resistin level in hypertensive patients with metabolic syndrome. Endokr. Otyłość 2006 : 4, s. 116-121. **MNiSW 1.000**
11. **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik. Resistin - the role in development of insulin resistance - facts and controversy. Nadciś. Tętn. 2006 : 4, 301-306. **MNiSW 5.000**
12. Anna Miczke, Wiesław Bryl, **Monika Szulińska**, Karolina Hoffmann, Danuta Pupek-Musialik. The influence of the elevated blood pressure and body mass on the insulin sensitivity. Diabet. Dośw. Klin. 2006 : 3, 158-162. **MNiSW 5.000**
13. Anna Miczke, Wiesław Bryl, Paweł Bogdański, Maciej Cymerys, **Monika Szulińska**, Magdalena Łuczak, Danuta Pupek-Musialik, Olga Trojnarśka, Stefan Grajek. The assessment of adiponectin in patients with acute coronary disease. Nadciś. Tętn. 2005: 1, 31-36. **MNiSW 5.000**
14. Anna Miczke, Wiesław Bryl, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik. The role of adiponectin in pathogenesis of insulin resistance and metabolic syndrome. Pol. Merk. Lek. 2005 : 113, 723-726. **MNiSW 5.000**
15. Anna Miczke, Wiesław Bryl, **Monika Szulińska**, Maciej Cymerys, Karolina Hoffmann, Danuta Pupek-Musialik, Olga Trojnarśka. The insulin sensitivity and

adiponectin in patients with obesity and hypertension. *Nadciś. Tęt.* 2005 : 4, 350-355.

MNiSW 5.000

16. **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik, Paweł Bogdański. The role of adipocyte products in progress of insulin resistance in obese and hypertensive patients. *Nadciś. Tęt.* 2004 : 1, 33-40. **MNiSW 5.000**

ILOŚĆ PRAC: 16

SUMA IF: 4,122

SUMA PKT. MNiSW: 108

5.3 Znaczenie składników mineralnych w patogenezie zaburzeń metabolicznych u chorych z otyłością, nadciśnieniem tętniczym oraz w modelach eksperymentalnych.

Wyniki prac eksperymentalnych i klinicznych wskazują na związek pomiędzy spożyciem składników mineralnych, ich stężeniem w organizmie, a występowaniem zaburzeń metabolicznych. Jednak rola tych składników, szczególnie pierwiastków śladowych takich jak: żelazo, cynk i miedź w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego, otyłości i insulinooporności nie została jak dotąd w pełni poznana. Prowadzone w tym zakresie badania są wynikiem wieloletniej współpracy z Katedrą Higieny Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, która zaowocowała licznymi publikacjami. Analiza składników mineralnych przeprowadzona u chorych z nadciśnieniem tętniczym pokazała obniżone stężenia żelaza i cynku we włosach oraz podwyższone stężenia żelaza i cynku w surowicy w porównaniu do osób zdrowych. W tej grupie chorych stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy stężeniem glukozy w surowicy i stężeniem żelaza oraz pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego i triglicerydów a stężeniem żelaza i cynku, ujemne zależności stwierdzono natomiast pomiędzy stężeniem triglicerydów i miedzi w surowicy. Wykazano także dodatnią korelację pomiędzy stężeniem triglicerydów w surowicy a stężeniem miedzi we włosach. Wyniki potwierdziły ponadto, że podaż sodu w diecie chorych na nadciśnienie tętnicze jest nadmierna, a spożycie potasu, wapnia i magnezu zbyt niskie. Dowiedziono również, że terapia farmakologiczna z zastosowaniem sibutraminy u otyłych kobiet powoduje zmniejszenie stężenia cynku i zwiększa stężenia magnezu w surowicy oraz prowadzi do zaburzeń równowagi mineralnej organizmu. Uzyskane wyniki dotyczące działania sibutraminy wskazywały na potrzebę kontroli wybranych mikroelementów w trakcie stosowania tego leku. Suplementacja zieloną herbatą przez okres 3 miesięcy prowadzi natomiast do zwiększenia stężenia cynku oraz zmniejszenia stężenia żelaza w surowicy u chorych na otyłość. Wykazano dodatnią zależność pomiędzy wyjściowym

stężeniem wapnia w surowicy i wartościami BMI oraz ujemną zależność pomiędzy stężeniem w surowicy miedzi i triglicerydów. Po 3 miesiącach stosowania zielonej herbaty obserwowano dodatnie zależności pomiędzy stężeniami żelaza i wartościami BMI oraz magnezu i cholesterolu frakcji HDL oraz ujemną zależność pomiędzy stężeniem magnezu i glukozy w surowicy. Leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego mogą mieć wpływ na biodostępność składników mineralnych, gdyż stwierdzono, że amlodypina, perindopril i indapamid wpływają na uwalnianie magnezu, żelaza, cynku i miedzi z kaszy gryczanej w warunkach trawienia *in vitro*. Wykazaliśmy również, że zastosowanie L-argininy normalizuje zmiany stężenia żelaza w wątrobie i śledzionie oraz miedzi w sercu spowodowane dietą promującą zmiany metaboliczne w ustroju. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy stężeniem żelaza w wątrobie oraz stężeniem insuliny i stężeniem TNF- α w surowicy oraz pomiędzy stężeniem miedzi w sercu a stężeniem TNF- α w surowicy. Istotne negatywne korelacje zaobserwowano pomiędzy wartością TAS a stężeniem miedzi w sercu oraz stężeniem żelaza w wątrobie. Z kolei w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą w grupie chorych na otyłość 6-miesięczna suplementacja L-argininą w dawce dobowej 9 g prowadziła do wzrostu stężenia cynku w organizmie. Zmiana ta była istotnie związana ze wzrostem wrażliwości na działanie insuliny, co wskazuje, że pozytywne zmiany insulinowrażliwości w organizmie osób otyłych stosujących L-argininę związane są z gospodarką cynku. W pracy opublikowanej w 2018r. na łamach *Nutrients* wykazaliśmy, że trzy miesiące monoterapii diuretykami, antagonistami Ca lub ACE-I upośledzają gospodarkę cynku u pacjentów ze świeżo rozpoznanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Badane leki hipotensyjne i zmiany metabolizmu cynku wpływają na metabolizm lipidów, stan oksydacyjny i stan zapalny. Nasze dotychczasowe obserwacje potwierdzają, że w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym i otyłości zmiany gospodarki żelaza, cynku, miedzi, magnezu i chromu mają związek ze zmianami gospodarki lipidowej, węglowodanowej, stanem antyoksydacyjnym i stanem zapalnym w organizmie człowieka. Stosowanie farmakoterapii i suplementów diety może istotnie wpłynąć na stężenie składników mineralnych w organizmie a tym samym obniżać lub wzmacniać ich działanie. Stanowi to podstawę do rozważenia monitorowania stężenia wybranych parametrów gospodarki mineralnej oraz stosowania diety z odpowiednią zawartością składników mineralnych i/lub wdrożenia suplementacji mineralnej, co może przyczyni się do poprawy wyników terapii pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i otyłością. Cykl prac z zakresu tej tematyki został nagrodzony Zespołową Nagrodą Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

1. Joanna Suliburska, Katarzyna Skrypnik, **Monika Szulińska**, Justyna Kupsz, Leszek Markuszewski, Paweł Bogdański. Diuretics, Ca-Antagonists, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Affect Zinc Status in Hypertensive Patients on Monotherapy: A Randomized Trial. *Nutrients*. 2018: 10(9). pii: E1284. doi: 10.3390/nu10091284 **IF 4,196 MNiSW 35**
2. Joanna Suliburska, Katarzyna Skrypnik, **Monika Szulińska**, Justyna Kupsz, Paweł Bogdański. Effect of hypotensive therapy combined with modified diet or zinc supplementation on biochemical parameters and mineral status in hypertensive patients. *J. TraceElem. Med. Biol.* 2018: Vol. 47, s. 140-148. **IF 3.755 MNiSW 20 000**
3. Joanna Suliburska, **Monika Szulińska**, A.A. Tinkov, Paweł Bogdański. Effect of *Spirulina maxima* supplementation on calcium, magnesium, iron, and zinc status in obese patients with treated hypertension. *Biol. TraceElem. Res.* 2016 : Vol. 173, nr 1, s. 1-6. **IF 2.399 MNiSW 15.000**
4. Joanna Suliburska, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik, Anna Jablecka. Changes in mineral status are association with improvements in insulin sensitivity in obese patients following L-arginine supplementation. *Eur. J. Nutr.* 2014 : Vol. 53, nr 2, s. 387-393. **IF 3.467 MNiSW 35 000**
5. Joanna Suliburska, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik. The influence of antihypertensive drugs on mineral status in hypertensive patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014: Vol. 18, nr 1, s. 58-65. **IF 1.213 MNiSW 15 000**
6. Joanna Suliburska, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**. Iron excess disturbs metabolic status and relative gonad mass in rats on high fat, fructose, and salt diets. *Biol. TraceElem. Res.* 2013: Vol. 151, nr 2, s. 263-268. **IF 1.608 MNiSW 15 000**
7. Joanna Suliburska, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik. Short-term effects of sibutramine on mineral status and selected biochemical parameters in obese women. *Biol. TraceElem. Res.* 2012 : Vol. 149, nr 2, s. 163-170 **IF 1.307 MNiSW 15.000**
8. Joanna Suliburska, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Marta Stępień, D[anuta] Pupek-Musialik, Anna Jablecka. Effects of green tea supplementation on elements, total antioxidants, lipids, and glucose values in the serum of obese patients. *Biol. TraceElem. Res.* 2012 : Vol. 149, nr 3, s. 315-322. **IF 1.307 MNiSW 15.000**

ILOŚĆ PRAC: 8

SUMA IF: 19,252

5.4 Protekcyjny potencjał kardiometaboliczny wybranych interwencji żywieniowych oraz wpływ treningów o charakterze wytrzymałościowym i wytrzymałościowo-siłowym na stopień dysfunkcji śródbłonka u kobiet z otyłością trzewną.

Prace, w których wykazano protekcyjny potencjał kardiometaboliczny wybranych interwencji żywieniowych (suplementacja spiruliny i czosnku) oraz suplementacji probiotyków na stopień dysfunkcji śródbłonka u kobiet z otyłością są częścią cyklu habilitacyjnego i zostały omówione powyżej. W tym rozdziale przedstawione są inne prace o podobnej tematyce.

5.4.1 Protekcyjny potencjał kardiometaboliczny wybranych interwencji żywieniowych

Dzisiejszą cywilizację charakteryzuje łatwy i niewymagający dużego wydatku energetycznego dostęp do żywności oraz niska aktywność fizyczna. Zmiany związane ze stylem życia, jakie zaszły na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat spowodowały wzrost częstości występowania otyłości, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń lipidowych. U podstawy zdrowia kardiometabolicznego leży modyfikacja stylu życia. Jednym z jego elementów jest odpowiedni sposób odżywiania, który może być wspomagany odpowiednią suplementacją. W Zakładzie Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych, prowadziliśmy badania nad wybranymi interwencjami żywieniowymi o potencjalnym działaniu prewencyjnym w rozwoju otyłości i zaburzeń metabolicznych. Interwencje z zastosowaniem suplementów diety przeprowadzane są u naszych pacjentów zgodnie ze światowymi standardami jako badania randomizowane z podwójnie ślełą próbą kontrolowane placebo, co z pewnością podnosi wartość i znaczenie uzyskanych wyników. Do realizowanych w ostatnich latach przez nasz zespół programów badawczych opartych na interwencji żywieniowej należą badania eksperymentalne oceniające wpływ suplementacji ekstraktu z zielonej herbaty na wartości ciśnienia tętniczego w indukowanym modelu nadciśnienia tętniczego u szczurów szczepu Wistar oraz interwencje kliniczne z suplementacją ekstraktu zielonej herbaty u ludzi. Trwająca 6 tygodni interwencja z użyciem suplementu zielonej herbaty w dwóch dawkach i kontroli pozwoliła na sformułowanie wniosku, że ekstrakt ten ogranicza wzrost ciśnienia tętniczego wywołanego dietą wysokosodową w modelu eksperymentalnym nadciśnienia tętniczego, a korzystne efekty suplementacji ekstraktu zależą od zastosowanej dawki. W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, którego wyniki opublikowaliśmy w *Nutrition Research*, wykazaliśmy, że 12-tygodniowa suplementacja ekstraktem z zielonej herbaty u chorych na otyłość i nadciśnienie tętnicze obniża wartości ciśnienia tętniczego, poziom

markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego oraz poprawia insulinowrażliwość. W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem chorych na otyłość i nadciśnienie tętnicze wykazaliśmy istotny potencjał protekcyjny spiruliny w odniesieniu do parametrów dysfunkcji śródbłónka naczyniowego. Prowadziliśmy także badanie oceniające wpływ suplementacji sprzężonym kwasem linolowym (CLA) u otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym na: wartości ciśnienia tętniczego, profil dobowy ciśnienia tętniczego oraz stopień dysfunkcji śródbłónka naczyniowego ocenianego metodą pletyzmografii. Trwająca 12 tygodni interwencja o charakterze badania randomizowanego z podwójnie ślepą próbą nie wykazała istotnego wpływu CLA na wymienione wyżej parametry. W badaniu "Nowa żywność bioaktywna o zaprogramowanych właściwościach prozdrowotnych", realizowanym we współpracy z Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu, oceniano wpływ żywności funkcjonalnej na szereg parametrów metabolicznych u chorych na otyłość. W badaniu oceniony został szereg parametrów biochemicznych m.in. hormony tkanki tłuszczowej, wykładniki stresu oksydacyjnego, witaminy, składniki mineralne. Przy użyciu innowacyjnej metody BOD-POD oraz DXA ocenione zostały również parametry antropometryczne. W doświadczalnym modelu szczurów karmionych dietą wysokotłuszczową wykazano, że suplementacja L-argininą chroni przed niekorzystnym wzrostem stężenia TNF- α , homocysteiny oraz triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL. Ponadto zapobiega ona obniżaniu pod wpływem diety wysokotłuszczowej poziomu TAS i insulinowrażliwości. Wzbogacenie suplementacji L-argininy witaminą C poprawiało właściwości protekcyjne L-argininy, co wyrażało się dalszym obniżeniem stężeń TNF- α i wzrostem poziomu TAS. Kontynuacja badań eksperymentalnych wykazała korzystny wpływ podawania L-argininy na stężenia adiponektyny, rezystyny oraz metaloproteinazy 2 i 9.

5.4.2 Wpływu treningów o charakterze wytrzymałościowym i wytrzymałościowo-siłowym na stopień dysfunkcji śródbłónka u kobiet z otyłością trzewną

Stwierdzono, że procesy charakterystyczne dla dysfunkcji śródbłónka i związane ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego m.in. aktywacja stanu zapalnego oraz nasilenie stresu oksydacyjnego, podlegać mogą korzystnej modyfikacji poprzez aktywność fizyczną. Otyłość trzewna jest jednym z kluczowych czynników prowadzących do rozwoju dysfunkcji śródbłónka naczyniowego i progresji zmian miażdżycowych. Aktualnie wysiłek o charakterze siłowym jest marginalizowany w profilaktyce i leczeniu otyłości i chorób układu krążenia. Jednak według najnowszych badań odgrywa on istotną rolę w kontroli metabolicznej. Przeprowadzone przez nas badanie dostarcza wiarygodnych informacji na temat

wpływu dodanej komponenty siłowej do konwencjonalnego treningu wytrzymałościowego na kształtowanie się parametrów antropometrycznych, fizjologicznych oraz czynnościowych i biochemicznych markerów dysfunkcji śródbłonka u kobiet z otyłością trzewną. Tym samym przyczynia się do lepszego zrozumienia zależności między typami wysiłku fizycznego a kluczowymi punktami uchwytu patogenezy otyłości i jej negatywnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Pozwala również w dłuższej perspektywie czasowej na analizę prospektywnie zebranych danych określających twarde punkty końcowe, wzbogacając zbiór wiedzy stanowiącej bazę dla formułowania zaleceń według metodologii medycyny opartej na danych naukowych. Wnioski wyciągnięte z badań wyznaczają nowe kierunki działań zmierzających do redukcji dysfunkcji śródbłonka u osób otyłych oraz do optymalizacji interwencji leczniczych opartych na aktywności fizycznej. Po przeprowadzeniu badań wstępnych przy współpracy z Kliniką Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych oraz Katedrą Fizjologii, Biochemii i Higieny Akademii Wychowania Fizycznego i wnioskowaniu o grant otrzymaliśmy w drodze konkursu dofinansowanie z NCN w postaci projektu badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, numer UMO-2014/13/B/NZ7/02209 - 2014-2017. Efektem dotychczasowego zaangażowania w projekt jest praca opublikowana na podstawie wyników z badania pilotażowego m.in: w Biomed. Environ. Sci.pt. Effects of endurance and endurance-strength exercise on renal function in abdominally obese women with renal hyperfiltration: a prospective randomized trial oraz dwie inne publikacje, które są obecnie recenzowane w czasopismach z listy filadelfijskiej.

1. Jarosław Walkowiak, Klaudia Malikowska, Aleksandra Glapa, Paweł Bogdański, Ewa Fidler-Witoń, **Monika Szulińska**, Izabela Chudzicka-Strugała, Anna Miśkiewicz-Chotnicka, Edyta Mądry, Aleksandra Lisowska. Conjugated linoleic acid does not affect digestion and absorption of fat and starch-a randomized, double-blinded, placebo-controlled parallel study. J. Breath Res. 2018 : Vol. 12, nr 1, art. 016010 [s. 1-9]. **IF 3.489 MNiSW 35.000**
2. **Monika Szulińska**, Marta Stępień, Matylda Kręgielska-Narozna, Joanna Suliburska, Damian Skrypnik, Monika Bąk-Sosnowska, Magdalena Kujawska-Łuczak, Małgorzata Grzymisławska, Paweł Bogdański. Effects of green tea supplementation on inflammation markers, antioxidant status and blood pressure in NaCl-induced hypertensive rat model. Food Nutr. Res. 2017 : Vol. 61, art. 1295525 [s. 1-6]. **IF 2.086 MNiSW 30.000**

3. **Monika Szulińska**, Damian Skrypnik, Marzena Ratajczak, Joanna Karolkiewicz, Edyta Mądry, Katarzyna Musialik, Jarosław Walkowiak, Hieronim Jakubowski, Paweł Bogdański. Effects of endurance and endurance-strength exercise on renal function in abdominally obese women with renal hyperfiltration: a prospective randomized trial. Biomed. Environ. Sci. 2016: Vol. 29, nr 10, s. 706-712. **IF 2.204 MNiSW 25.000**
4. Anna Miczke, **Monika Szulińska**, Rita Hansdorfer-Korzon, Matylda Kręgielska-Narożna, Joanna Suliburska, Jarosław Walkowiak, Paweł Bogdański. Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016 : Vol. 20, nr 1, s. 150-156. **IF 1.778 MNiSW 20.000**
5. Paweł Bogdański, Joanna Suliburska, **Monika Szulińska**, Marta Sikora, Jarosław Walkowiak, Hieronim Jakubowski. L-Arginine and vitamin C attenuate pro-atherogenic effects of high-fat diet on biomarkers of endothelial dysfunction in rats. Biomed. Pharmacother. 2015 : Vol. 76, s. 100-106. **IF 2.326 MNiSW 20.000**
6. Agnieszka Ratajczak, Marta Nawrocka, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański. Dietary supplements in the treatment of type 2 diabetes - the facts and controversies. Farm. Współcz. 2015 : T. 8, nr 1, s. 36-43. **MNiSW 5.000**
7. **Monika Szulińska**, Katarzyna Musialik, Joanna Suliburska, Ilona Lis, Paweł Bogdański. The effect of L-arginine supplementation on serum resistin concentration in insulin resistance in animal models. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014 : Vol. 18, nr 4, s. 575-580. **IF 1.213 MNiSW 15.000**
8. Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Joanna Suliburska, Danuta Pupek-Musialik, Anna Jabłecka, Henryk Witmanowski. Supplementation with L-arginine favorably influences plasminogen activator inhibitor type 1 concentration in obese patients. A randomized, double blind trial. J. Endocrinol. Invest. 2013 : Vol. 36, nr 4, s. 221-226. **IF 1.552 MNiSW 15.000**
9. Ewelina Gumieła, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański. Effect of spirulina supplementation on selected anthropometric and biochemical parameters. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2013: T. 4, nr 4, s. 199-209 **MNiSW 5.000**
10. Paweł Bogdański, Joanna Suliburska, **Monika Szulińska**, Marta Stępień, Danuta Pupek-Musialik, Anna Jabłecka. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with

insulin resistance in obese, hypertensive patients. Nutr. Res. 2012 : Vol. 32, nr 6, s. 421-427. **IF 2.142 MNiSW 20.000**

11. Marta Stępień, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik. Green tea and cardiovascular system. Farm. Współcz. 2012 : T. 5, nr 1, s. 39-45. **MNiSW 4.000**
12. Marta Stępień, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański. Green tea extract hypertension treatment. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011 : T. 2, nr 3, s. 184-191. **MNiSW 3.000**
13. Marta Stępień, Monika Szulińska, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik. The role of green tea extract in treatment of obesity. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011 : T. 2, nr 4, s. 256-262. **MNiSW 3.000**
14. Joanna Suliburska, Paweł Bogdański, Maria Chiniewicz, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik. The evaluation of dietary intake and nutritional status of patients with primary hypertension in the aspect of pharmacotherapy. Farm. Współcz. 2010 : T. 3, nr 1, s. 3-8. **MNiSW 2.000**
15. Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Magdalena Kujawska-Łuczak, Danuta Pupek-Musialik. Evaluation of weight loss influence on albuminuria and glomerular filtration rate in patients with obesity. Endokr. Otyłość 2010 : T. 6, nr 1, s. 26-35 **MNiSW 6.000**
16. Katarzyna Hen, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Anna Jablecka, Danuta Pupek-Musialik. Influence of regular physical activity on oxidative stress in women with simple obesity. Pol. Merk. Lek. 2010 : T. 28, nr 166 **MNiSW 6.000**
17. **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański, Wiesław Bryl, Magdalena Kujawska-Łuczak, Danuta Pupek-Musialik. The influence of different behavior patterns on the effects of slimming therapy for obese patients. Probl. Hig. Epid. 2005 : T. 86, nr 2, s. 109-111 **MNiSW 1.000**
18. Magdalena Kujawska-Łuczak, Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik. Does hypertension influence effectiveness of weight reduction therapy in patients with simple obesity? Nadciś. Tętn. 2010 : T. 14, nr 3, s. 177-188 **MNiSW 9.000**
19. Izabela Szarzyńska, **Monika Szulińska**, Paweł Bogdański, Katarzyna Grabańska, Magdalena Sobieska, Anna Jablecka, Danuta Pupek-Musialik. Health resort treatment of arterialhypertension. Farm. Współcz. 2010 : T. 3, nr 2, s. 59-6 **MNiSW 2.000**
20. Paweł Bogdański, **Monika Szulińska**, Danuta Pupek-Musialik, Henryk Witmanowski. Different behaviour patterns and effect of environmental - the best predictors of successful weight management. Środowiskowe źródła zagrożeń zdrowotnych. Red.

nauk.: Adam Kaczor, Andrzej Borzęcki, Maria Iskra. T. 2. Adres wydawniczy: Lublin, 2007: 689-692

ILOŚĆ PRAC: 20

SUMA IF: 16,790

SUMA PKT. MNiSW: 226

5.5 Znaczenie czynników genetycznych w patogenezie otyłości i jej powikłań

W celu pełniejszego zrozumienia mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za rozwój otyłości i jej powikłań zespół, którego jestem aktywnym członkiem postanowił rozpocząć i kontynuować badania z zastosowaniem szeregu nowoczesnych technik biologii molekularnej. Badania te obejmują:

1. Genotypowanie (geny: FTO, TCF7L2, APOE, RETN, MC4R, MTMR9, LEP, RBP4). W tym celu w okresie roku w sześciu miejscowościach Wielkopolski przeprowadziliśmy akcje profilaktyczne, których jednym z efektów było: zebranie danych dotyczących m.in. stylu życia, sposobu odżywiania, aktywności fizycznej, określenie parametrów antropometrycznych, pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, wartości ciśnienia tętniczego,

wskaźników funkcji naczyń, a także zabezpieczeniu próbek osocza, surowicy, krwi pełnej i włosów w grupie 1200 osób. Pozwoliło to na opracowanie biobanku BDiMB do dalszych badań. Do chwili obecnej, w ramach współpracy z Zakładem Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z większości zabezpieczonej krwi wyizolowano DNA, który posłuży do oznaczania SNP w wybranych genach. Realizacja projektu BDiMB jest możliwa dzięki uzyskaniu dofinansowania w ramach Mechanizmu Finansowego EOG 2009-2014 i Norweskiego Mechanizmu Finansowego 2009-2014 oraz Ministerstwa Zdrowia.

2. Ocena molekularnych podstaw metabolizmu brunatnej tkanki tłuszczowej oraz roli zmienności genu UCP1 w etiologii chorób kardiometabolicznych. Markerem aktywności fizjologicznej brunatnej tkanki tłuszczowej (brown adipose tissue, BAT) jest białko UCP1 zwane termogeniną zlokalizowane w wewnętrznej błonie mitochondrialnej i aktywne w pełni w okresie perinatalnym. Z czasem funkcjonowanie BAT stopniowo zanika, co powoduje zmniejszanie się zdolności organizmu osób dorosłych do przetwarzania nadmiaru tłuszczu w energię ciepłą. Wykazano, że jest możliwe różnicowanie adipocytów białej tkanki tłuszczowej (white adipose tissue, WAT) w komórki podobne do adipocytów BAT o wysokiej ekspresji białka UCP1 zachodzącej pod wpływem niskiej temperatury, wzmożonego wysiłku fizycznego, działania specyficznych aktywatorów, zdolnych do spalania nadmiaru tłuszczu poprzez rozprężanie energii komórki w procesie termogenezy. Wykorzystanie faktu aktywacji adipocytów WAT do adipocytów BAT stanowi podstawę hipotezy alternatywnej metody terapii zaburzeń kardiometabolicznych. W ramach projektu w kohorcie 3000 osób z sześciu populacji europejskich: brytyjskiej, greckiej, białoruskiej, rosyjskiej, armeńskiej i polskiej zostanie przeprowadzona asocjacja między polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism, SNP) genu UCP-1 (A-3826G, rs1800592, A-1766G, RS3811791, Met229Leu, rs2270565 oraz Arg64Thr, rs45539933) a ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego. Badania przeprowadzone będą wystandaryzowaną metodą genotypowania RFLP. Ze względu na niewielką liczbę prac dotyczących znaczenia polimorfizmu genu UCP1, planuje się zbadanie funkcjonalnego wpływu badanych wariantów genetycznych poprzez badanie poziomu mRNA UCP1, poziomu ekspresji genów szlaku apoptotycznego oraz poziomu innych czynników regulujących ekspresję mRNA genu UCP1. Postawy i realizacja powyższego projektu oparta będzie na zastosowaniu nowoczesnych i wysokospecjalistycznych

technik biologii molekularnej, co pozwoli na poszerzenie wiedzy o molekularnych podstawach patogenezy zespołu metabolicznego.

Mój dorobek obejmuje 82 pełnotekstowe prace naukowe. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach i obejmują 55 prac oryginalnych, 4 prace kazuistyczne i 16 prac poglądowych oraz 8 rozdziałów w podręcznikach. Łączna punktacja MNiSW 976.000; IF 78.389; liczba cytowań 1729. W raporcie cytowań uwzględniono 2 prace wielośrodkowe o łącznej liczbie cytowań 1418:

N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Collaborators (2302). liczba cytowań: 1310; Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes By: Mann, Johannes F. E.; Orsted, David D.; Brown-Frandsen, Kirstine; et al. Group Author(s): LEADER Steering Comm Investigators NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Volume: 377 Issue: 9 Pages: 839-848 Published: AUG 31 2017. Liczba cytowań: 108

6. Działalność dydaktyczna

W ramach działalności dydaktycznej w Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu prowadzę zajęcia dla studentów (polskich i anglojęzycznych). Prowadzę także zajęcia dydaktyczne podyplomowe i specjalizacyjne. Dydaktyka dla studentów polskojęzycznych na Wydziale Lekarskim I obejmuje seminaria i ćwiczenia z zakresu chorób wewnętrznych dla studentów III roku, seminaria z chorób wewnętrznych w POZ dla studentów VI roku oraz zajęcia fakultatywne. Prowadzę także seminaria i ćwiczenia z klinicznego zarysu chorób oraz zajęcia fakultatywne dla studentów kierunku dietetyki. Tego samego wydziału. Na Wydziale Farmacji prowadzę seminaria i ćwiczenia z propedeutyki klinicznej dla studentów analityki medycznej. Byłam promotorem kilkunastu prac magisterskich na kierunkach: dietetyki, fizjoterapii oraz analityki medycznej. Wszystkie prace zostały obronione z wynikiem bardzo dobry. Zajęcia dydaktyczne dla studentów anglojęzycznych obejmują seminaria i ćwiczenia z zakresu chorób wewnętrznych, seminaria z chorób wewnętrznych w POZ oraz seminaria z fizjologii dla studentów kursu 4- i 6-letniego Wydziału Lekarskiego II. Uczestniczę również, jako wykładowca, w realizacji zajęć dla słuchaczy Studium Podyplomowego „Geriatry z elementami opieki długoterminowej i medycyny paliatywnej” w ramach przedmiotu „Najczęstsze choroby w starości”. Od 2013 roku, jako adiunkt Zakładu Edukacji i Leczenia Otyłości, na kierunku dietetyka brałam udział w opracowaniu nowego przedmiotu dla studentów dietetyki „Profilaktyka dietetyczna pierwotna i wtórna w chorobach kardiometabolicznych”. Opracowaliśmy zajęcia „Patofizjologia otyłości - od teorii do praktyki klinicznej”. Jestem autorką 2 rozdziałów w podręczniku „Kliniczny zarys chorób

wewnętrznych” przygotowanym dla studentów dietetyki, 2 rozdziałów w podręczniku „Propedeutyka medycyny klinicznej” dla studentów analityki medycznej. Jestem opiekunem studentów dietetyki studiów dziennych licencjackich i II stopnia. W ramach dydaktyki podyplomowej prowadzę szkolenia lekarzy stażystów, lekarzy specjalizujących się w zakresie chorób wewnętrznych i hipertensjologii. W ramach dydaktyki specjalistycznej od kilku lat uczestniczę jako wykładowca w szkoleniach, konferencjach edukacyjnych i warsztatach Szkoły Podyplomowej Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego. W okresie od listopada 2015 do czerwca 2016 roku byłam wykładowcą bloków szkoleniowych „Żywienie w profilaktyce chorób nowotworowych” skierowanych do lekarzy i dietetyków województwa wielkopolskiego. Moją działalność dydaktyczną uzupełniają liczne publikacje o charakterze edukacyjnym. Jestem autorką i/lub współautorką licznych prac poglądowych, z których część została opublikowana w czasopismach o charakterze dydaktycznym m.in. Forum Zaburzeń Metabolicznych, Farmacja Współczesna.. Dotyczą one praktycznych aspektów diagnostycznych i terapeutycznych chorych na otyłość i jej powikłań. Przedstawione są w nich podstawy patogenezy oraz standardy postępowania u chorych na nadwagę i otyłość, z nadciśnieniem indukowanych otyłością, zaburzeniami lipidowymi, zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2. W pracach kazuistycznych, które powstały w oparciu o obserwacje pacjentów diagnozowanych i leczonych w Poradni Zaburzeń Metabolicznych oraz Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego m. in.: przypadki genetycznych zaburzeń przemiany lipidów, wtórnych przyczyn otyłości, zaburzeń metabolicznych jak hemochromatoza. Od 2016 roku jestem członkiem Rady Wydziału Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Pełnię funkcję Opiekuna oraz Przewodniczącego Rady Pedagogicznej I, a obecnie II roku studiów licencjackich i magisterskich na kierunku dietetyka Wydziału Lekarskiego I. Od 2017 roku jestem Członkiem Wydziałowego Zespołu Doskonalenia i Zapewnienia Jakości Kształcenia.

Pełnienie funkcji promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim

Lek. Med. Karolina Majewska: Ocena wpływu 12 – tygodniowej suplementacji preparatem probiotycznym na wybrane parametry dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u otyłych kobiet. Obrona pracy z wnioskiem Recenzentów o wyróżnienie 17.10.2018

7. Projekty finansowane w ramach konkursów krajowych lub zagranicznych.

Członek zespołu realizującego grant badawczy „Wpływ leków hipotensyjnych na gospodarkę cynku, miedzi i żelaza w badaniach modelowych na szczurach i w badaniach klinicznych.”

Projekt badawczy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego numer NN 312266940 (2011-2014); kierownik projektu dr hab. Joanna Suliburska; Członek zespołu realizującego grant badawczy „Porównanie wpływu treningów o charakterze wytrzymałościowym i wytrzymałościowo-siłowym na stopień dysfunkcji śródbłonka u kobiet z otyłością brzuszną”. Projekt badawczy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, numer UMO-2014/13/B/NZ7/02209 (2014-2017); kierownik projektu prof. Jarosław Walkowiak; Członek zespołu badawczego realizującego zadanie Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Partnera 2) “Opracowanie kombinacji składników naturalnych kompleksowo poprawiających funkcjonowanie śródbłonka naczyń krwionośnych”. Projekt finansowany w ramach Programu Badań Stosowanych w ścieżce A, numer PBS 3/A7/23/2015 (2015-2017); Członek zespołu badawczego realizującego zadanie dotyczące otyłości „Badania żywieniowo-kliniczne z oznaczeniami biochemicznymi i podawaniem wskazanych produktów prozdrowotnych wytypowanym grupom osób w zakresie określonych jednostek chorobowych.” Projekt finansowany ze środków unijnych w ramach Programu Innowacyjnej Gospodarki Projekt badawczy POIG.01.01.02-00-061/09-04 (2013-2015) "Nowa żywność bioaktywna o zaprogramowanych właściwościach"; Członek zespołu badawczego realizującego zadania „Poprawa i lepsze dostosowanie ochrony zdrowia do trendów demograficzno-epidemiologicznych” oraz „Wielkopolska Onkologia - poprawa oraz dostosowanie diagnostyki i terapii nowotworów do trendów demograficzno - epidemiologicznych regionu z zapewnieniem optymalizacji postępowania i profilaktyki”. Projekt finansowany w ramach Mechanizmu Finansowego EOG 2009-2014 i Norweskiego Mechanizmu Finansowego 2009-2014 oraz Ministerstwo Zdrowia PL07, numer 023/326/7/MF EOG NMF/2014/00/75/1164 (2009-2014); Członek zespołu badawczego realizującego zadanie w ramach “Multi-national network of excellence for research on genetic predisposition to cardio-metabolic disorders due to UCP1 gene polymorphisms” (proposal acronym: UGENE). Projekt finansowany w ramach 7 PR UE PEOPLE (IRSES), akronim: U_GENE, umowa nr 319010 (2014-2017) oraz przez European Union 7th Framework Programme (FP7) Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, decyzja numer 3564/7.PR/2016/2

8. Współpraca z innymi jednostkami naukowymi i uczestnictwo w zjazdach naukowych

Poza współpracą naukową z jednostkami naszej Uczelni oraz innych Uczelni Medycznych w Polsce od kilku lat uczestniczę w realizacji projektów badawczych z partnerami z Unii Europejskiej oraz Stanów Zjednoczonych:

1. Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester, Wielka Brytania. Ponad 5-letnia współpraca z Profesorem Maciejem Tomaszewskim w zakresie realizacji międzynarodowego projektu naukowego TRANScriptome of Renal HumAN TissueE (TRANSLATE)
2. Department of Microbiology, Biochemistry and Molecular Genetics, Rutgers-New Jersey Medical School, International Center for Public Health, Newark, NJ, Stany Zjednoczone Ponad 5-letnia współpraca z Profesorem Hieronimem Jakubowskim w zakresie badań nad proaterogennym wpływem homocysteiny, która zaowocowała wysokocytowany publikacjami z listy filadelfijskiej. Część realizowanych zadań finansowanych była z grantu American Heart Association.
3. Federation University Australia, Ballarat, Australia. Dwuletnia współpraca w zakresie realizacji projektu międzynarodowego projektu naukowego TRANSLATE.
4. Cardiovascular Medicine Institute of Cardiovascular Sciences University of Manchester, Wielka Brytania. Dwuletnia współpraca w zakresie realizacji projektu międzynarodowego projektu naukowego TRANSLATE-T. Praca, której jestem współautorem „Molecular insights into genome-wide association studies of chronic kidney disease-defining traits” została przyjęta do druku w Nature Communications, a drugi manuskrypt “Genetic mechanisms of kidney ageing: insights from transcriptomics, genomics and epigenomics” został przyjęty do druku w Kidney International

Uczestniczyłam w licznych zjazdach krajowych i zagranicznych organizowanych przez towarzystwa naukowe m.in.: Europejskie Towarzystwo Badań nad Otyłością, Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Kardiodiabetologiczne, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.

9. Nagrody i wyróżnienia za działalność naukową

- 2005 Indywidualna nagroda Rektora AM w Poznaniu za rozprawę doktorską
- 2013 Zespołowa nagroda Rektora AM w Poznaniu za działalność naukową w latach 2011-2012
- 2014 Zespołowa nagroda Rektora UM w Poznaniu za działalność naukową w latach 2012-2013

- 2015 Zespołowa nagroda Rektora UM w Poznaniu za działalność naukową w latach 2013-2014
- 2015 List gratulacyjny Rektora UM w Poznaniu za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2013-2014
- 2016 Zespołowa nagroda Rektora UM w Poznaniu za działalność naukową w latach 2014-2015
- 2018 Wybór prac w wyniku tajnego głosowania Rady Wydziału Lekarskiego I do przedstawienia w ramach Dyskusyjnego Klubu Dziekańskiego:

1. Monika Szulińska, Marta Stępień, Matylda Kręgielska-Narożna, Joanna Suliburska, Damian Skrypnik, Monika Bąk-Sosnowska, Magdalena Kujawska-Łuczak, Małgorzata Grzymisławska, Paweł Bogdański. Effects of green tea supplementation on inflammation markers, antioxidant status and blood pressure in NaCl-induced hypertensive rat model. Food Nutr. Res. 2017 : Vol. 61, art. 1295525 [s. 1-6]
2. Monika Szulińska, Matylda Kręgielska-Narożna, Joanna Świątek, Paulina Styś, Barbara Kuźnar-Kamińska, Hieronim Jakubowski, Jarosław Walkowiak, Paweł Bogdański. Garlic extract favorably modifies markers of endothelial function in obese patients - randomized double blind placebo-controlled nutritional intervention. Biomed. Pharmacother. 2018: 102; 792-97.
3. Monika Szulińska, Igor Łoniewski, Saskia van Hemert, Magdalena Sobieska, Paweł Bogdański. Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical trial. Nutrients: 2018: 10 (6); 1-16.

Szczegółowe informacje dotyczące mojej działalności naukowej i dydaktycznej zawiera załączony „Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki”.

MS 18.11.18