

dr n.med. Jacek Kudelski

Autoreferat

**Klinika Urologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**



Białystok 2024

1. Imię i nazwisko

Jacek Kudelski

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

1990 – uzyskanie dyplomu lekarza medycyny (Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku)

1990 – uzyskanie prawa wykonywania zawodu lekarza medycyny wydane przez Okręgową Izbę Lekarską w Białymstoku (nr prawa wykonywania zawodu 1476463)

1994 – uzyskanie I stopnia specjalizacji z chirurgii ogólnej

1999 – uzyskanie tytułu II stopnia specjalizacji z urologii

1999 – uzyskanie tytułu Fellow of the European Board of Urology /Dyplom nr 2727/ na podstawie zdanego egzaminu

2000 – uzyskanie stopnia naukowego **doktora nauk medycznych** w dziedzinie nauk medycznych (Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku) na podstawie rozprawy doktorskiej: „*Kolagen osłonki białawej ciał jamistych we wrodzonym skrzywieniu przęcia*” (nr 1320/14/2000) – Promotor: prof. dr hab. Barbara Darewicz

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

UNIwersYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU (UMB)

1990 - obecnie – zatrudnienie w Klinice Urologii UMB

- 1990 na stanowisku *asystenta*
- następnie od roku 2002 na stanowisku adiunkta w Klinice Urologii UMB
- 2007-obecnie na stanowisku *zastępcy Kierownika* Kliniki Urologii UMB

UNIwersYTECKI SZPITAL KLINICZNY (USK) W BIAŁYMSTOKU

1990 – obecnie - zatrudnienie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku na stanowisku asystenta, następnie starszego asystenta.

- **obecnie p.o. Kierownika Kliniki Urologii** Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Osiągnięcie naukowe pod tytułem „**Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej w wybranych nowotworach układu moczowego**” zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stanowi cykl **pięciu** powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

– W czterech pracach jestem **pierwszym autorem** oraz w trzech autorem **korespondencyjnym**

4.1. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1) Młynarczyk G, **Kudelski J**, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L.

“Suppressed expression but not activity of collagenases MMP-1 and MMP-13 in human renal carcinoma” Pathobiology: 2019: 86, 4, s. 201-207

Praca oryginalna , **MEiN: 70, IF=1,985.**

— Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zebraniu materiału do badań, udziale w analizie i opracowaniu statystycznym wyników, zebraniu i interpretacji dostępnego piśmiennictwa, współudziale w opracowaniu wyników, opracowaniu wniosków, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

2) **Kudelski J***, Młynarczyk G, Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L. **„Higher content but not activity of stromelysin-2 (MMP-10) in comparison to stromelysin-1 (MMP-3) in human renal carcinoma”** International Journal of Environmental Research and Public Health: 2022: 19, 19, 12 pp., Article ID: 12613 MEiN: 140.

Praca oryginalna , **MEiN: 140.**

— Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: stworzeniu harmonogramu i koncepcji badań, zebraniu i interpretacji dostępnego piśmiennictwa, zbieraniu materiału do analizy, udziale w wykonaniu oznaczeń, opracowaniu statystycznym wyników, dyskusji nad wynikami, opracowaniu wniosków, przygotowaniu rycin, przygotowaniu manuskryptu, wysłaniu manuskryptu, korespondowaniu z redakcją czasopisma, a także korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

- 3) **Kudelski J.**, Młynarczyk G.*, Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Romanowicz L. *“Dominative role of MMP-14 over MMP-15 in human urinary bladder carcinoma on the basis of its enhanced specific activity”* *Medicine*: 2020: 99, 7, e19224, 7 pp.

Praca oryginalna, **MEiN: 70, IF=1,889.**

— Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: stworzeniu harmonogramu i koncepcji badań, zebraniu i interpretacji dostępnego piśmiennictwa, zbieraniu materiału do analizy, udziale w wykonaniu oznaczeń, opracowaniu statystycznym wyników, dyskusji nad wynikami, opracowaniu wniosków, przygotowaniu rycin, przygotowaniu manuskryptu, a także korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- 4) **Kudelski J.***, Młynarczyk G., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Sobolewski K., Romanowicz L. *“Enhanced expression but decreased specific activity of matrix metalloproteinase 10 (MMP-10) in comparison with matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in human urinary bladder carcinoma”*

Journal of Clinical Medicine: 2021: 10, 16, 11 pp, Article ID 3683.

Praca oryginalna, **MEiN: 140, IF= 4,964.**

— Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: stworzeniu harmonogramu i koncepcji badań, zebraniu i interpretacji dostępnego piśmiennictwa, zbieraniu materiału do analizy, udziale w wykonaniu oznaczeń, opracowaniu statystycznym wyników, dyskusji nad wynikami, opracowaniu wniosków, przygotowaniu rycin, przygotowaniu manuskryptu, wysłaniu manuskryptu, korespondowaniu z redakcją czasopisma, a także korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

- 5) **Kudelski J.***, Tokarzewicz A., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Chłosta P., Bruczko-Goralewska M., Mitura P., Młynarczyk G. *“The significance of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and metalloproteinase 2 (MMP-2) in urinary bladder cancer”* *Biomedicines*: 2023: 11, 3, 12 pp., Article ID: 956.

Praca oryginalna, **MEiN: 100, IF= 4,757**

— Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: stworzeniu harmonogramu i koncepcji badań, zebraniu i interpretacji dostępnego piśmiennictwa, zbieraniu materiału do analizy, udziale w wykonaniu oznaczeń, opracowaniu statystycznym wyników, dyskusji nad wynikami, opracowaniu wniosków, przygotowaniu rycin,

przygotowaniu manuskryptu, wysłaniu manuskryptu, korespondowaniu z redakcją czasopisma, a także korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

4.2 **Analiza bibliometryczna osiągnięcia habilitacyjnego:**

— Łączny Impact Factor wyżej wymienionych publikacji: **13,538**

— Łączna liczba punktów MEiN: **520,000**

Wszystkie prace stanowiące osiągnięcie naukowe są przypisane do dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscypliny nauki medyczne.

PDF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie znajdują się w Załącznikach 5a-e i-6 a-e.

4.3 **Wprowadzenie i omówienie celu naukowego osiągnięcia habilitacyjnego**

W roku 2018 rozpocząłem z Zakładem Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku prowadzenie badań naukowych dotyczących oceny ekspresji, zawartości oraz aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w tkankach nowotworowych układu moczowego.

Macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) jest niekomórkowym składnikiem wszystkich tkanek i narządów, stanowiącym biologiczne rusztowanie utrzymujące razem wszystkie komponenty tkanki komórkowej. Macierz zewnątrzkomórkowa to wysoce dynamiczna jednostka o ogromnym znaczeniu, wpływająca na różnicowanie i morfogenezę narządów i tkanek. ECM tworzy błonę podstawną, otacza komórki nerwowe i naczynia włosowate oraz wchodzi w skład tkanki łącznej. Jest znaczącym rezerwuarem czynników wzrostu, elektrolitów i wody oraz nadaje tkankom takie właściwości jak elastyczność czy wytrzymałość. Ponadto uczestniczy w procesach wymiany produktów metabolizmu pomiędzy komórkami a środowiskiem zewnętrznym.

Szacuje się, że istnieje ponad 300 białek tworzących macierz zewnątrzkomórkową ssaków. Najważniejsze z nich to kolageny, proteoglikany, elastyna i glikoproteiny wiążące komórki, wszystkie o odmiennych właściwościach fizycznych i biochemicznych. Pierwsze z ww. kolageny odgrywają ważną rolę jako rusztowanie w utrzymaniu struktury tkanki. Są one

zorganizowane w postaci włókienek w tkankach narażonych na siły rozciągające lub naciskające, w tym ścięgna, chrząstki kostne i skóra, albo są zdolne do tworzenia sieci, który jest ważnym składnikiem błony podstawnej. Kolageny są zwykle syntetyzowane przez komórki mezenchymalne, takie jak fibroblasty i miofibroblasty, ale np. kolagen typu IV budujący błony podstawne jest również wytwarzany przez sąsiadujące komórki nabłonkowe.

Kolejnym kluczowym białkiem macierzy pozakomórkowej, które zapewnia sprężystość i elastyczność tkanek i narządów jest elastyna. Elastyna jest około 1000 razy bardziej elastyczna niż kolageny, zatem główną jej funkcją jest zapewnienie elastyczności tkanek. Jest dominującym białkiem w rozciągliwych tkankach i występuje głównie w płucach, aorticie i skórze. Proteoglikany z kolei są grupą najbardziej zróżnicowanych związków wielkocząsteczkowych ECM. Ich strukturę tworzą centralnie położony rdzeń białkowy do którego przyłączone są łańcuchy glikozoaminoglikanowe. Komponenty te odgrywają znaczącą rolę w oddziaływaniach z innymi składnikami pozakomórkowymi. Macierz pozakomórkowa to także wysoce dynamiczna i złożona siatka glikozaminoglikanów (GAG), które są powiązane z ważnymi funkcjami fizjologicznymi, działając jako modulatory szlaków sygnalizacyjnych regulujących kilka procesów komórkowych, takich jak wzrost i różnicowanie komórek. W oparciu o strukturę i poziom zasiarczenia powtarzającego się disacharydu, GAG można ogólnie podzielić na cztery rodziny, które obejmują siarczan heparanu, siarczan chondroityny, siarczan keratanu i kwas hialuronowy. Odpowiednie GAG lokalizują się głównie w błonach komórkowych i w ECM, działając jako molekularne koreceptory w sygnalizacji komórkowej ważnej dla przeżycia i różnicowania komórek. W degradacji ECM ogromną rolę odgrywa grupa enzymów nazwana jako metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). Do chwili obecnej opisano 28 metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, spośród których 23 są obecne w organizmie człowieka. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) to rodzina endopeptydaz zależnych od cynku, które są powszechnie klasyfikowane na podstawie ich masy cząsteczkowej, swoistości substratowej i organizacji przestrzennej. Wyróżnia się 5 głównych grup MMPs: kolagenazy, żelatynazy, stromelizyny, matrylizyny i MMP typu transbłonowego (MT). MMP są wydzielane przez wiele komórek, w tym fibroblasty, mięśnie gładkie naczyń i leukocyty. Regulacja MMP odbywa się na poziomie ekspresji mRNA oraz poprzez aktywację ich utajonej formy zymogenu.

Liczne badania dowiodły, iż macierz zewnątrzkomórkowa guza bardzo różni się od macierzy normalnej tkanki. Kontrolowana przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej jest niezbędna dla wzrostu, inwazji i przerzutów nowotworów złośliwych. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej to rodzina wydzielanych, zależnych od cynku endopeptydaz,

które są zdolne do degradacji składników ECM, a co więcej istnieje znaczna ilość dowodów na to, że odgrywają one ważną rolę na różnych etapach wzrostu nowotworu złośliwego. Ostatnie obserwacje sugerują również, że MMP odgrywają rolę w przeżyciu komórek nowotworowych. Tak więc, m.in. zmiany aktywności czy zawartości MMPs w tkankach nowotworowych mogą być oznaką toczących się procesów patologicznych. Dlatego też, moje badania naukowe składające się na niniejsze osiągnięcie naukowe dotyczyły oceny ekspresji, zawartości i aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w tkance nowotworowej układu moczowego. Do swoich badań wybrałem 8 metaloproteinaz, które reprezentują najważniejsze grupy tych enzymów.

4.4.Omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego rozprawy habilitacyjnej.

Biorąc powyższe pod uwagę pierwsze badania poświęciłem próbie oceny ekspresji, zawartości i aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w tkance nowotworowej nerki. Do swoich pierwszych badań wybrałem metaloproteinazy z grupy kolagenaz: MMP-1 oraz MMP-13, a wyniki pracy zostały opisane w pracy pt. „*Suppressed expression but not activity of collagenases MMP-1 and MMP-13 in human renal carcinoma*” (Młynarczyk G, Kudelski J, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L. *Pathobiology*: 2019: 86, 4, s. 201-207 (MEiN: 70, IF=1,985)).

Rak nerkowokomórkowy (*renal cell carcinoma*; RCC) stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki i odpowiada za występowanie 3% wszystkich nowotworów, przy czym najwyższa zapadalność występuje w krajach zachodnich. Szacuje się, że w 2020 r. na całym świecie odnotowano 431 288 nowych przypadków RCC, z czego 1/3 diagnoz została postawiona w Europie. Szacuje się, iż w Polsce nowotwór ten zajmuje 6 miejsce wśród mężczyzn oraz 7 u kobiet pod względem częstości występowania. Odnotowuje się wzrost zachorowalności na ten rodzaj nowotworu z każdym rokiem, co może być związane zarówno z większą wrażliwością lekarzy pierwszego kontaktu w zakresie diagnostyki onkologicznej, jak i z łatwiejszym dostępem do badań obrazowych. Największe nasilenie zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Nowotwór nerki jest stosunkowo rzadkim przypadkiem nowotworu w Polsce i stanowi około 3-4% nowych rozpoznań wśród guzów litych. Niemniej, jednak co roku diagnozuje się prawie 5000 nowych przypadków raka nerki i zauważa się ciągły wzrost zachorowań o 2-3% rocznie. Bezsprzecznie, prawidłowe funkcjonowanie nerek zapewnia odpowiednią strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej. Kolagen jest głównym

białkiem zewnątrzkomórkowym, a zawartość kolagenu zależy od równowagi pomiędzy jego syntezą i degradacją. Kolagen jest degradowany głównie przez metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, zwłaszcza przez kolagenazy, które są jedynymi enzymami zdolnymi do rozszczepienia potrójnej spirali struktury natywnego kolagenu. Ponadto kolagenazy pełnią inne funkcje, które mogą regulować metabolizm ECM. Kolagenaza 1 (MMP-1) degraduje także inne składniki zewnątrzkomórkowe, np. proteoglikany czy białka strukturalne, umożliwiając w ten sposób migrację komórek lub uwolnienie biologicznie aktywnych cząsteczek z zapasów ECM. Z drugiej strony MMP-1 bierze również udział w zmianach aktywności biologii molekularnej poprzez rozszczepienie m.in. czynnika martwicy nowotworu α i tym samym inaktywując go. Z kolei, kolagenaza 3 (MMP-13) oprócz degradacji kolagenu, może działać poprzez aktywację lub degradację kluczowych białek regulatorowych, takich jak transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$. Może również odgrywać rolę w migracji komórek i inwazji komórek nowotworowych. Rola kolagenaz w rozwoju raka nerki nie została jeszcze jednak dobrze poznana. W związku z tym w niniejszych badaniach postawiłem sobie za cel ocenę ekspresji, zawartości i aktywności kolagenazy (MMP-1) i kolagenazy 3 (MMP-13) w tkance nowotworowej w porównaniu ze zdrową tkanką kontrolną ludzkiej nerki.

Materiał do badań stanowiły sparowane próbki tkanki nowotworowej i zdrowej (niezmienionej) pobranych od 20 pacjentów z rakiem nerki (6 kobiet i 14 mężczyzn w wieku 48-78 lat). Fragmenty tej samej nerki, pozyskiwane z przeciwnej strony narządu w stosunku do guza, zostały użyte jako materiał kontrolny/porównawczy. U wszystkich chorych zastosowano radykalne leczenie chirurgiczne, jakim była otwarta nefrektomia. W ocenie stopnia złośliwości tego nowotworu wykorzystano skalę Międzynarodowego Towarzystwa Patologii Urologicznej, która wyróżnia cztery stopnie złośliwości: G1, G2, G3 i G4. Do badania wybrano pacjentów z nowotworem G2 (n=10) i G3 (n=10). Po wycięciu guza w czasie ostatniej wizyty kontrolnej wszyscy pacjenci z rakiem nerki G2 przeżyli. Dwóch z 10 pacjentów z rakiem w stadium G3 zmarło. Czas trwania choroby, czyli czas od rozpoznania do operacji, wynosił $7,6 \pm 2,3$ tygodnia dla chorych na nowotwór G2 i $7,4 \pm 1,8$ tygodnia dla chorych na nowotwór w stopniu złośliwości G3. Kwalifikacja pacjentów do grupy badanej odbywała się w Klinice Urologii Uniwersytetu Medycznego oraz Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Do oceny zawartości, ekspresji, aktywności aktualnej i właściwej wybranych kolagenaz zastosowałem metody: ELISA, Western Immunoblot oraz fluorymetryczną. Stwierdzono, że normalna ludzka nerka zawiera około 70 mg kolagenu na gram suchej tkanki. Tkanka ludzkiego nowotworu nerki G2 charakteryzowała się zawartością stanowiącą ok. 65% tkanki kontrolnej,

natomiast w raku nerki G3 zawartość kolagenu była o ponad połowę mniejsza w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną.

W przeprowadzonych badaniach wykazałem, iż MMP-1 była obecna w bardzo dużej ilości w normalnych ekstraktach tkankowych (ok. 1,1 g/kg białka). Ekstrakty z nowotworów G2 i G3 zawierały znacząco mniejsze ilości MMP-1 w porównaniu z kontrolą - prawie 72% mniej w stopniu G2 i 79% mniej w G3. Zawartość MMP-13 w zdrowej nerce była podobna jak MMP-1 i wynosiła około 1 g/kg całkowitej zawartości białka. Zaobserwowano, że w G2 zawartość MMP-13 spadła o 84% w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną, a w G3 o około 90%.

Podobnie jak w przypadku MMP-1, zawartość MMP-13 istotnie malała wraz ze wzrostem inwazyjności nowotworu.

Ekspresja (obecność) obu kolagenaz wykazana została przy zastosowaniu specyficznych przeciwciał monoklonalnych i z użyciem metody Western blot. W warunkach nieredukujących wszystkie badane tkanki (kontrolna oraz nowotworowe w stadium G2 i G3) zawierały MMP-1 w postaci wysokocząsteczkowych kompleksów prezentujących się jako prążek o masie cząsteczkowej około 240 kDa. Dodatkowo w tkankach kontrolnych wykryto 2 prążki o masach cząsteczkowych około 130 i 85 kDa. Ponadto w tkankach kontrolnych i G3 wykryto prążek o masie cząsteczkowej 45 kDa. Co ciekawe, redukcja mostków dwusiarczkowych za pomocą beta-merkaptoetanolu spowodowała rozpad wielkocząsteczkowych kompleksów zawierających MMP-1 we wszystkich badanych ekstraktach tkankowych. Obie tkanki kontrolne wykazały słaby prążek o masie cząsteczkowej około 55 kDa, która odpowiada masie cząsteczkowej latentnej formy kolagenazy 1. Ekstrakty tkanek nowotworowych i kontrolnych wykazały również słaby prążek o masie cząsteczkowej 45 kDa i wyraźnie widoczny prążek odpowiadający masie 25 kDa, co może sugerować obecność produktów degradacji MMP-1.

W przypadku MMP-13 w warunkach nieredukujących uzyskano szerokie pasma przy 115 i około 48 kDa. Ciemne pasy powyżej pasma 115 kDa sugerują obecność MMP-13 w kompleksach o dużej masie w tkance normalnej i nowotworowej. Kontrolne nerki i tkanka nowotworowa G2 wykazały dodatkowy prążek o masie cząsteczkowej około 80 kDa oraz wąski prążek o wyjątkowo niskiej masie cząsteczkowej 17 kDa. W warunkach redukujących we wszystkich badanych tkankach pojawiły się jedynie 2 prążki o masie cząsteczkowej około 60 i 48 kDa. Dodatkowy prążek odpowiadający 17 kDa był widoczny zarówno dla tkanek kontrolnych, jak i tkanki nowotworowej G2 podobnie jak w próbkach bez środka redukującego.

Kolejnym etapem prowadzonych przeze mnie badań była ocena aktywności aktualnej i właściwej obu enzymów. Aktywność aktualną badanych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej mierzyłem metodą fluorymetryczną. Aktualna aktywność MMP

przedstawiona została w pikokatalach w przeliczeniu na kg białka całkowitego. Zwraca uwagę fakt, że aktywność MMP-1 w raku w stadium zaawansowania G2 jest bardzo niska, stanowiąc jedynie niewielki odsetek aktywności tego enzymu w nerce kontrolnej. Ten wynik zgadza się z oceną ekspresji MMP-1 w raku G2, przeprowadzoną za pomocą techniki Western Immunoblot. Natomiast zupełnie inny wynik zaobserwowano w raku G3, gdzie aktywność tego enzymu była znacznie wyższa w porównaniu z kontrolą i wielokrotnie przewyższała aktywność MMP-1 w raku G2. Aktualna aktywność MMP-13 była znacząco zmniejszona w obu stopniach zaawansowania nowotworu w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną. Aktywność tego enzymu istotnie wzrastała wraz ze stopniem rozwoju nowotworu, lecz w żadnym z przypadków nie osiągnęła wartości zbliżonej do tkanki kontrolnej.

Podsumowując, wyniki pokazują, że aktualna aktywność MMP-13 w ludzkiej nerce jest około tysiąc razy wyższa niż MMP-1 zarówno w tkance zdrowej, jak i nowotworowej. Obie kolagenazy wykazują kilkukrotnie niższą aktywność w raku nerki w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie w stadium G2. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu obserwuje się znaczny wzrost aktywności obu enzymów, co mogłoby częściowo wyjaśniać zmniejszenie całkowitej zawartości kolagenu w tkance nowotworowej w bardziej zaawansowanych stadiach. Po dokonaniu pomiarów zawartości MMP-1, obliczyłem aktywność właściwą tego enzymu, w przeliczeniu na kg białka enzymatycznego. Zarówno nerki kontrolne G2, jak i G3 wykazywały podobną aktywność właściwą, wynoszącą około 70 mikrokatali na kilogram MMP-1. Rak G2 wykazywał istotnie niższą aktywność w porównaniu z kontrolą G2. Natomiast rak G3 charakteryzował się ponad pięciokrotnie większą aktywnością w porównaniu do kontroli G3 i prawie dziesięciokrotnie wyższą aktywnością w porównaniu z rakiem G2. Co ciekawe, aktywność właściwa MMP-13 była znacząco zwiększona w obu stopniach raka w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną. W tkance nowotworowej G2 stwierdzono ponad dwukrotnie wyższą aktywność w porównaniu z tkanką kontrolną, natomiast aktywność MMP-13 w tkance nowotworowej G3 była o około 550% wyższa niż w odpowiedniej tkance kontrolnej i ponad dwukrotnie wyższa w porównaniu z tkanką nowotworową. tkankę nowotworową G2. Aktywność specyficzna MMP-13 była istotnie wyższa w tkance kontrolnej w porównaniu z MMP-1. Zauważyłem również istotnie wyższą aktywność właściwą MMP-13 w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką kontrolną, zwłaszcza w przypadku wzrostu stadium nowotworu z G2 na G3 oraz znaczny wzrost aktywności właściwej kolagenazy 1 w raku nerki G3. **Wydaje się, więc że większość MMP-1 i MMP-13, szczególnie w zaawansowanych stadiach raka nerki, występuje w formie aktywnej, bez hamującego działania TIMP. Konkludując, badania**

ukazują różnice w ilości i aktywności analizowanych kolagenaz w zdrowej i nowotworowej tkance nerek ludzkich. Zaobserwowano istotny spadek zawartości kolagenu, co korelowało ze zmniejszoną zawartością MMP-1 i MMP-13. Niemniej jednak, aktywność właściwa obu kolagenaz istotnie wzrasta wraz z zaawansowaniem stopnia nowotworu w tkance nerki. Te wyniki sugerują istnienie różnic w regulacji ekspresji i aktywacji MMP w ludzkim raku nerki.

Kolejną grupą MMP są stromelizyny, które należą do grupy enzymów proteolitycznych. Są one odpowiedzialne za rozkład białek poprzez hydrolizę wiązań peptydowych, które łączą aminokwasy w cząsteczce białka, a tym samym biorą udział w szeregu procesów przebudowy ECM, a także w procesach niszczenia błony podstawnej czy angiogenezy. W związku z tym następną fazą badań materiału tkankowego było porównanie MMP-3 (stromelizyna-1) i MMP-10 (stromelizyna-2) w raku nerki z częściami tego samego narządu, które nie uległy patologicznym zmianom. Części te posłużyły jako materiał kontrolny, gdyż pobranie nerki od zdrowego dawcy ze względów etycznych nie było możliwe. Z kolei, pośmiertne pobranie nerek człowieka mogłoby istotnie wpłynąć na zmiany aktywności i poziomu wybranych MMP. Wyniki niniejszych badań zostały opisane w pracy pt. *„Higher content but not activity of stromelysin-2 (MMP-10) in comparison to stromelysin-1 (MMP-3) in human renal carcinoma”* (Kudelski J*, Młynarczyk G, Gudowska-Sawczuk M, Mroczo B, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L. *International Journal of Environmental Research and Public Health*: 2022: 19, 19, 12 pp., Article ID: 12613). Na początek oceniono zawartość DNA w celu potwierdzenia aktywnej rekonstrukcji ECM. Metodą Burtona wykazano wyższą zawartość kwasu dezoksyrybonukleinowego w obu stopniach guza nerki w porównaniu z tkanką kontrolną. Ponadto zaobserwowano wzrost poziomu DNA wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu. **Powyższy wynik może wskazywać, że przebudowa ECM nasila się w przebiegu raka nerki.** Za pomocą testu ELISA oznaczyliśmy całkowitą zawartość stromelizyn w próbkach nerek. Zawartość oznaczanych MMP była w znacznym stopniu zróżnicowana, ale zależała od stopnia zaawansowania nowotworu. Obydwa stopnie nowotworu (G2 oraz G3) wykazały istotnie niższą zawartość MMP-3 i MMP-10 w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną. Okazało się również, że tkanka kontrolna ludzkiej nerki zawierała znacznie mniejszą ilość MMP-3 niż MMP-10. **Dowodzi to, że stromelizyna-2 ma prawdopodobnie przewagę w rekonstrukcji macierzy zewnątrzkomórkowej w zdrowych nerkach.** Zaobserwowano istotnie niższą zawartość MMP-3 w obu stopniach nowotworu, w przeciwieństwie do wyraźnego wzrostu MMP-10. Powyższe wyniki wykazały, że nie doszło do hamowania syntezy i wydzielania komórek w odniesieniu do badanych metaloproteinaz.

Wydaje się, że poziom syntezy MMP-3 może być podobny w obu typach komórek, jednakże komórki nowotworowe ograniczają wydzielanie MMP-3 do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Natomiast zawartość MMP-10 w komórkach nowotworowych jest większa w porównaniu z MMP-3, jednak nadal jest znacząco niższa w porównaniu z tkanką kontrolną. **Mogę tym samym przypuszczać, że komórki nowotworowe nie ograniczają wydzielania MMP-10 do przestrzeni zewnątrzkomórkowej w tak dużym stopniu jak MMP-3.** Analiza Western blot wykazała, że obie stromelizyny występowały głównie w kompleksach o dużej masie cząsteczkowej w nerce kontrolnej oraz w obu stopniach zaawansowania raka. MMP-3 w wolnej formie aktywnej występująca we wszystkich tkankach kontrolnych i nowotworowych jako prążek o masie cząsteczkowej około 48 kDa, dopiero po redukcji wiązań dwusiarczkowych. Z kolei, z przeprowadzonych badań wynika, że stromelizyna-2 występowała w postaci wolnej, aktywnej we wszystkich badanych próbkach w postaci bardzo wąskiego i wyraźnie widocznego pasma o masie cząsteczkowej około 50 kDa. Przedstawiona aktualna aktywność stromelizyn w przeliczeniu na kilogram całkowitej zawartości białka umożliwiła porównanie aktywności obu analizowanych enzymów w badanych tkankach. Okazało się, że MMP-10 jest około trzy razy bardziej aktywna w zdrowej ludzkiej nerce niż MMP-3 i czterokrotnie bardziej aktywna w obu stopniach nowotworu nerki w porównaniu ze zdrową tkanką. Udział MMP w trwałym procesie przebudowy macierzy pozakomórkowej pokazuje, że MMP-10 w znaczący sposób przyczynia się do utrzymania homeostazy ECM w prawidłowej nerce. Znaczny spadek aktywności obu enzymów wiązał się ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu. Jednak tylko MMP-10 z raka nerki w fazie G2 osiągnęła rzeczywistą aktywność podobną do tkanki kontrolnej. Taki wzrost aktualnej aktywności stromelizyny-2 może być kolejnym dowodem na jej znaczącą rolę w procesach nowotworzenia. Ponadto obliczyliśmy aktywność właściwą obu MMP w przeliczeniu na kilogram białka enzymatycznego.

W przeciwieństwie do aktywności aktualnej, MMP-3 wykazuje znacznie wyższą aktywność właściwą niż MMP-10 zarówno w tkankach kontrolnych, jak i nowotworowych. W tkance nowotworowej aktywność obu enzymów jest znacznie niższa. Liczne różnice w uzyskanych wynikach mogą wskazywać, że wartości aktywności właściwej różnią się istotnie w zależności od stopnia i fazy procesu nowotworowego. **Podsumowując, wydaje się, że większość MMP-3, w przeciwieństwie do MMP-10, pozostaje w formie aktywnej bez hamującego działania TIMP.**

Resumując, pomimo wyższej zawartości i znacznie wyższej aktywności aktualnej MMP-10 w obu stadiach raka nerki, jej aktywność właściwa jest znacznie niższa zarówno w tkankach

nowotworowych, jak i prawidłowych w porównaniu z MMP-3. W rezultacie zdolność katalityczna MMP-10 może być znacznie niższa w porównaniu z MMP-3. Z drugiej strony trzeba wziąć pod uwagę jej wysoką zawartość. Dlatego nie można wykluczyć, że takie różnice między wynikami obu stromelizyn mogą wskazywać na ich specyficzny udział w odpowiednim okresie wzrostu i różnicowaniu guza. Ponadto przedstawione powyżej wyniki pokazują, że komórki nowotworowe guza nerki G2 mogą zwiększać aktywność obu enzymów. W porównaniu z MMP-3, wyższa zawartość MMP-10 i niższa aktywność właściwa wykazały, że znacznie więcej cząsteczek MMP-3 występowało w formie aktywnej. Na podstawie powyższego zakładam, że istnieją różnice w regulacji ekspresji i aktywacji, przynajmniej w odniesieniu do badanych metaloproteinaz macierzy w ludzkim raku nerki.

Kontynuując swoje badania dotyczące roli metaloproteinaz w przebiegu nowotworów układu moczowego skupiłem się na ocenie MMP-14 i MMP-15, należących do kolejnej grupy badanych białek - metaloproteinaz transbłonowych (MT-MMP) oraz tankowego inhibitora metaloproteinaz 1 (TIMP-1) w raku pęcherza moczowego. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań zostały przedstawione w pracy pt. ***“Dominative role of MMP-14 over MMP-15 in human urinary bladder carcinoma on the basis of its enhanced specific activity”*** (Kudelski J., Młynarczyk G.*, Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Romanowicz L. **Medicine: 2020: 99, 7, e19224, 7 pp.**). Celem niniejszej pracy była ocena ekspresji, zawartości i aktywności wybranych metaloproteinaz transbłonowych oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz w różnych stadiach zaawansowania wspomnianego nowotworu. Rak pęcherza moczowego zajmuje 10. miejsce wśród najczęściej diagnozowanych nowotworów, a tylko w roku 2020 zdiagnozowano 573 278 jego nowych przypadków. Jest 14. co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie oraz drugim najczęstszym nowotworem urologicznym. W roku 2020 z powodu raka pęcherza moczowego zmarło 212 536 osób, co stanowi 2,1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. U mężczyzn zachorowalność na nowotwory pęcherza moczowego jest wyższa, a rak ten jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworem i dziewiątą najczęstszą przyczyną zgonów mężczyzn z powodu nowotworów. Częstość występowania raka pęcherza moczowego wzrasta, szczególnie w Europie i Ameryce Północnej, głównie z powodu palenia tytoniu. Rak pęcherza moczowego wykrywany jest zazwyczaj u starszych pacjentów, a w Stanach Zjednoczonych 80% wszystkich diagnoz stawia się u osób w wieku powyżej 65 lat. Przypuszcza się, że odzwierciedla to przewlekłość narażenia na substancje rakotwórcze w celu przewyciężenia mechanizmów supresorowych nowotworu nabłonka dróg moczowych prowadzących do karcynogenezy. Głównym typem histologicznym raka pęcherza moczowego jest rak przejściowokomórkowy

(*urothelial carcinoma*, ang. UCC) (90%), który wywodzi się z komórek nabłonka dróg moczowych w pęcherzu, podczas gdy rak kolczystokomórkowy i gruczolakorak są rzadziej spotykane. Typowym objawem raka pęcherza moczowego jest głównie krwimocz, objawy podrażnienia dolnych dróg moczowych i rzadziej ból nadłonowy.

Do grupy metaloproteinaz transbłonowych zalicza się między innymi MMP-14, MMP-15, MMP-16 i MMP-24. Enzymy te odpowiedzialne są za rozkładanie kolagenu typu I, II i III, agrekanu, elastyny, fibronektyny, żelatyny, lamininy, MMP-2 i MMP-13. Z wyjątkiem MMP-17, posiadają specyficzną funkcję aktywacji proMMP-2. Wybrana przez mnie MMP-14, nazywana także metaloproteinazą macierzy transbłonowej typu 1 (MT1-MMP), odgrywa bardzo ważną rolę w przebiegu procesu angiogenezy poprzez wpływ na degradację kolagenu typu I, II i III. Promuje inwazję komórkową w procesach nowotworowych, przerzutowaniu, angiogenezie, gojeniu ran, miażdżycy i reumatoidalnym zapaleniu stawów. MMP-14 nasila lokalną inwazję nowotworu i powstawanie przerzutów poprzez aktywację pro-MMP-2. Zwiększona ekspresja MT1-MMP wydaje się być powiązana z wysokim stopniem złośliwości, agresywności i czasem przeżycia pacjentów. Udowodniono, że druga z wybranych metaloproteinaz - MMP-15 (MT2-MMP) może promować inwazję komórek do macierzy błony podstawnej poprzez aktywację MMP-2. W przeprowadzonych do tej pory badaniach wykazano, że ekspresja MT2-MMP była wyraźnie wyższa w nowotworach o większym stopniu agresywności i złośliwości. Aktywność wspomnianych metaloproteinaz jest regulowana przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (TIMP). W skład grupy TIMP wchodzi 4 inhibitory (TIMP-1, -2, -3, -4) mające zdolność wiązania dwóch różnych miejsc w cząsteczce metaloproteinaz typu błonowego. Opisywany w pracy TIMP1 jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 28 kDa i naturalnym inhibitorem metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). Oprócz swojej roli hamującej wobec większości znanych MMP, białko te jest zdolne do promowania proliferacji komórek, w tym komórek nowotworowych, a także pełni funkcję antyapoptotyczną.

Materiał do badań pobrano w trakcie zabiegów operacyjnych wykonywanych w Klinice Urologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z powodu raka przejściowokomórkowego (UCC). W badaniu wzięło udział 20 pacjentów w wieku 47-91 lat, po radykalnej cystektomii lub przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego, u których histopatologicznie rozpoznano złośliwy nowotwór urotelialny. Klasyczną metodą otwartą wycięto pęcherz moczowy, a następnie pobrano wycinek tkanki z makroskopowo widocznego guza. Badanie przeprowadzono u 10 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem o niskim stopniu złośliwości (LG) i 10 pacjentach

ze zdiagnozowanym nowotworem o wysokim stopniu złośliwości (HG). Tkankę kontrolną pobrano z przeciwnej w stosunku do guza strony narządu po zabiegu radykalnej otwartej cystektomii. Podczas przezcewkowej resekcji pęcherza guza, pobranie zdrowej tkanki kontrolnej nie było możliwe. Podobnie jak w pracy poprzedniej do oceny zawartości, ekspresji, aktywności aktualnej i właściwej wybranych metaloproteinaz zastosowałem metody: ELISA, Western Immunoblot oraz fluorymetryczną.

W przeprowadzonych badaniach wykazałem, że obie badane metaloproteinazy przezbłonowe były obecne zarówno w tkankach kontrolnych pęcherza moczowego, jak i tkankach raka pęcherza moczowego (UCC). Ilość MMP-14 obecnej w ekstrakcie tkankowym kontrolnym wynosiła 7,45 mg/kg białka. W tkankach raka pęcherza moczowego o niskim i wysokim stopniu złośliwości wykazano istotnie wyższe ilości tego enzymu, tj. prawie 35% więcej w przypadku nowotworów o niskim stopniu złośliwości i szczególnie wysoką, około 10-krotnie większą ilość tego enzymu w przypadku nowotworów o wysokim stopniu złośliwości nowotworu w porównaniu z tkanką kontrolną. Zawartość MMP-15 w prawidłowej ścianie pęcherza moczowego była ponad 3 razy większa w porównaniu z zawartością MMP-14 w tej samej tkance. Nowotwory o niskim stopniu złośliwości charakteryzowały się większą zawartością MMP-15, natomiast w przypadku nowotworów o wysokim stopniu złośliwości jego zawartość była o 4 mg/kg niższa niż w tkance kontrolnej. Najniższą zawartość TIMP-1 stwierdzono w kontrolnym ekstrakcie tkanki pęcherza moczowego, natomiast najwyższą zawartość inhibitora stwierdzono w tkance nowotworowej o niskim stopniu złośliwości. Wartość ta była o prawie 75% większa niż w tkance kontrolnej. Ilość TIMP-1 była istotnie niższa w tkance nowotworu o wysokim stopniu złośliwości, lecz nadal była wyższa w porównaniu do kontroli. **Wyniki te wykazały, że synteza i wydzielanie metaloproteinaz z komórek nie uległy zahamowaniu.**

W kolejnym etapie moich badań przeprowadziłem analizę Western blot w warunkach nieredukujących i redukujących, przy tej samej ilości białka w każdej próbce. W prawidłowym pęcherzu moczowym wykazałem bardzo cienkie i mało widoczne prążki MMP-14 o masach cząsteczkowych 202 i 48 kDa. Tkanka raka pęcherza moczowego LG wykazała podobne wyniki jak tkanka kontrolna. Tkanka raka pęcherza moczowego HG wykazała takie same wyniki jak tkanka kontrolna i tkanka LG. Redukcja wiązań dwusiarczkowych spowodowała uwidocznienie grubszych pasm. Wszystkie 3 rodzaje próbek wykazały 3 prążki o masach cząsteczkowych 65, 55 i 48 kDa. W przypadku MMP-15 w prawidłowym pęcherzu moczowym wykazałem co najmniej 4 prążki o masach cząsteczkowych 202, 120, 80 i 50 kDa. Zarówno w tkankach raka pęcherza moczowego LG jak i HG wykazałem wyniki podobne do tkanki

kontrolnej. Stan z redukcją wiązań dwusiarczkowych spowodował zmniejszenie liczby widocznych pasm. Przeciwciało anti-MMP-15 reagowało z białkami o masie cząsteczkowej około 66 kDa. Analiza Western blot ekspresji TIMP-1 bez redukcji wiązań dwusiarczkowych w zdrowym pęcherzu moczowym i jego raku w różnym stadium wynosiła około 250 kDa z podobną intensywnością dla wszystkich badanych tkanek. Znacznie słabsze prążki miały masę cząsteczkową 150 kDa. Pod wpływem środka redukującego we wszystkich próbkach tkanek wykazałem zanik pasm o największej masie cząsteczkowej. Dodatkowo, uwidoczniony został prążek o masie około 60 kDa dla tkanki kontrolnej, raka pęcherza moczowego o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Nie było widocznego prążka reprezentującego wolną formę TIMP-1 dla wszystkich badanych tkanek, niezależnie od obecności środka redukującego lub jego braku.

Ekspresja obu przezłonowych metaloproteinaz oznaczona metodą Western Immunoblot wykazała pewne różnice dla wszystkich badanych tkanek z wyjątkiem MMP-14 i MMP-15 o dużych masach cząsteczkowych 202 kDa w stanie bez redukcji wiązań dwusiarczkowych. Pasma o masie cząsteczkowej około 55 kDa dla MMP-14 i około 66 kDa dla MMP-15 widoczne po redukcji wiązań dwusiarczkowych może stanowić wolną, aktywną formę odpowiadającego mu enzymu. Prążki o większej masie cząsteczkowej ujawniły obecność badanych metaloproteinaz w kompleksach z innymi białkami macierzy zewnątrzkomórkowej, w tym TIMP, a nawet tworzenie dimerów.

Kolejnym etapem prowadzonych przeze mnie badań była ocena aktywności aktualnej i właściwej obu enzymów. Aktualna aktywność MMP-14 wynosiła prawie 2,1 nkat/kg białka w prawidłowym pęcherzu moczowym. Tkanki raka pęcherza moczowego LG charakteryzowały się niewielkim zmniejszeniem aktualnej aktywności MMP-14. Zmierzona aktywność wzrastała wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego. Zaobserwowałem istotne różnice pomiędzy obydwojma stopniami raka a tkanką kontrolną. Aktualna aktywność MMP-15 wynosiła około 316 pkat/kg całkowitego białka w prawidłowym ludzkim pęcherzu moczowym. Aktualna aktywność MMP-15 stwierdzona w raku pęcherza moczowego LG była ponad 3-krotnie większa. Wzrost stopnia zaawansowania nowotworu spowodował niemal 2-krotne zmniejszenie aktualnej aktywności MMP15. W związku z powyższym, **udowodniłem znaczące różnice w aktualnej aktywności MMP-15 pomiędzy obydwojma stopniami raka i tkanką kontrolną.** Najwyższą aktywność właściwą MMP-14 stwierdziłem w raku pęcherza moczowego o wysokim stopniu złośliwości. Obliczona aktywność właściwa MMP-14 była 2 razy niższa w przypadku raka pęcherza moczowego LG. Zaobserwowałem istotne różnice pomiędzy obydwojma stopniami raka a tkanką kontrolną.

Dodatkowo, tkanka kontrolna wykazywała średnią wartość aktywności właściwej MMP-15. Rak pęcherza moczowego LG charakteryzował się istotnym wzrostem aktywności właściwej tej metaloproteiny, a wysoki stopień zaawansowania nowotworu charakteryzował się prawie 4-krotnie niższą aktywnością.

Największy wzrost zawartości TIMP-1 zaobserwowałem w raku pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości. Mimo to, największą aktywność w stadium LG wykazywała MMP-15. Sugeruje to, że większość inhibitorów była związana z domeną hemopeksyny, która nie zmieniała aktywności enzymu. Jednocześnie udowodniłem, że aktywność MMP-14 znacząco spadła w przypadku raka o niskim stopniu złośliwości. Biorąc pod uwagę dużą ilość inhibitora, wydawało się, że TIMP-1 jest związany z domeną katalityczną enzymu, który bierze udział w hamowaniu aktywności MMP-14. Odwrotne efekty zaobserwowałem w przypadku raka pęcherza moczowego o wysokim stopniu złośliwości. Wzrost aktywności MMP-14 przy jednoczesnym spadku zawartości TIMP-1 sugerował uwolnienie metaloproteiny z połączeń z inhibitorem. Odwrotne zmiany przedstawiłem dla MMP-15 w przypadku raka o wysokim stopniu złośliwości. Obniżenie aktywności enzymu może być spowodowane wyższą zawartością inhibitora.

Podsumowując, w opisywanej pracy stwierdziłem, że zmiany ilości metaloproteinaz macierzy typu błonowego różniły się w ludzkim pęcherzu moczowym w zależności od badanej tkanki (zdrowa, transformowana nowotworowo). Na podstawie uzyskanych wyników badań udowodniłem, że aktywność specyficzna badanych metaloproteinaz była znacznie wyższa dla MMP-14 w porównaniu do MMP-15, szczególnie w przypadku raka pęcherza moczowego o wysokim stopniu złośliwości. Porównanie aktywności badanych enzymów i zawartości inhibitora sugeruje odwrotne działanie, a więc większą supresję aktywności MMP-14 w porównaniu z MMP-15 w przypadku raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości i odwrotne działanie TIMP-1 w przypadku raka o wysokim stopniu złośliwości. Wskazuje to na różnice w regulacji ekspresji i aktywacji enzymów w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej, a oznaczenie aktywności MMP-14 ze względu na wysoką ekspresję, zawartość i aktywność w zaawansowanej tkance raka pęcherza moczowego może służyć jako czynnik predykcyjny ryzyka występowania przerzutów.

Kontynuacją wcześniej opisywanych badań było kolejne zadanie badawcze poświęcone ekspresji, zawartości i aktywności metaloproteiny 3. i 10. w różnych stadiach zaawansowania nowotworu pęcherza moczowego przedstawione w pracy *“Enhanced expression but decreased specific activity of matrix metalloproteinase 10 (MMP-10) in comparison with matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in human urinary bladder carcinoma”* (Kudelski J.*,

Młynarczyk G., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Sobolewski K., Romanowicz L. Journal of Clinical Medicine: 2021: 10, 16, 11 pp, Article ID 3683.).

W badaniach przeprowadzonych z użyciem materiału pochodzącego od tej samej grupy pacjentów wykazałem, że kontrolny pęcherz moczowy zawiera około 28 mg DNA, a LG i HG raka pęcherza charakteryzują się wyższą zawartością kwasu dezoksyrybonukleinowego niż tkanka kontrolna. W przypadku nowotworów o niskim stopniu złośliwości zaobserwowałem wzrost zawartości DNA o ponad 30% w porównaniu do tkanki kontrolnej, natomiast tkanka nowotworowa HG wykazała 17% wzrost zawartości DNA. Wykazałem, że obydwie badane MMP ulegały ekspresji w prawidłowym pęcherzu moczowym i w raku pęcherza moczowego. MMP-3 występowała w kontrolnym ekstrakcie tkankowym w ilości 1,675 mg/kg białka. Tkanka kontrolna charakteryzowała się istotnie większą ilością tego enzymu w porównaniu z tkankami LG i HG raka pęcherza moczowego. Co więcej, w przypadku raka o wysokim stopniu złośliwości zaobserwowałem znaczny wzrost ilości MMP-3 w porównaniu z rakiem LG. Zaobserwowana przeze mnie zawartość MMP-10 była istotnie niższa w tkance kontrolnej w porównaniu z tkankami nowotworowymi o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Ponadto zawartość MMP-10 w tkance kontrolnej, LG i HG była wyższa w porównaniu z MMP-3. **Wykazałem, że MMP-10 może być istotnym enzymem biorącym udział w rekonstrukcji macierzy zewnątrzkomórkowej w pęcherzu moczowym. MMP-10 przeważa nad MMP-3 również w tkankach nowotworowych, ale wykazana przeze mnie zawartość MMP-10 była podobna w guzach o wysokim i niskim stopniu złośliwości. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że synteza i wydzielanie badanych metaloproteinaz z komórek nie uległy zahamowaniu.** W prawidłowym pęcherzu moczowym wykazałem tylko jeden prążek MMP-3 o masie cząsteczkowej 202 kDa. W tkance raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości dowiodłem obecności również jednego prążka o podobnej masie cząsteczkowej. W tkance raka pęcherza moczowego HG wykazałem takie same wyniki jak dla tkanki kontrolnej i tkanki LG. Warunki redukcji ujawniły tylko jedno widoczne pasmo o masie 50 kDa. Wszystkie trzy rodzaje próbek demonstrowały ten sam wynik kDa. Dodatkowo, w prawidłowym pęcherzu moczowym wykazałem co najmniej trzy prążki MMP-10 o następujących masach cząsteczkowych: wąskie pasmo 48 i 115 kDa oraz szerokie pasmo 202 kDa. Wyniki raka pęcherza moczowego LG i HG były zbliżone do tkanki kontrolnej. Redukcja wiązań dwusiarczkowych spowodowała zmniejszenie liczby obecnych prążków. Zastosowane przeze mnie przeciwciała anty-MMP spowodowało uwidocznienie białek o masie

cząsteczkowej około 50 kDa we wszystkich próbkach i o wyższej masie cząsteczkowej około 202 kDa w przypadku raka HG.

W przeprowadzonych badaniach wykazałem, że aktualna aktywność dla MMP-3 wynosiła 263 pikokatali/kg białka i 140 pikokatali/kg całkowitego białka dla MMP-10 w kontrolnym pęcherzu moczowym. Tkanki raka pęcherza moczowego LG charakteryzowały się wzrostem aktualnej aktywności MMP-3. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego mierzona aktywność malała. Obserwowane przeze mnie różnice pomiędzy obydwojoma stopniami nowotworu a tkanką kontrolną były istotne statystycznie. W raku pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości aktualna aktywność MMP-10 była ponad czterokrotnie wyższa. Wzrost stopnia zaawansowania nowotworu spowodował około 24-krotne zmniejszenie aktualnej aktywności MMP-3. Stwierdzone różnice w aktualnej aktywności MMP-10 pomiędzy obydwojoma stopniami nowotworu i tkanką kontrolną były istotne statystycznie. Największą aktywność właściwą MMP-3 stwierdziłem w raku pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości. Obliczona aktywność właściwa MMP-3 zmniejszała się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego. Stwierdzone różnice pomiędzy obydwojoma stopniami nowotworu i tkanką kontrolną były istotne statystycznie. Tkanka kontrolna wykazała średnią wartość aktywności MMP-10. Tkanka raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości charakteryzowała się istotnym wzrostem aktywności właściwej MMP-10. W tkankach raka o wysokim stopniu złośliwości obserwowana przeze mnie aktywność zmniejszyła się 23 razy. **Może to stanowić dowód na odmienną rolę MMP-3 i MMP-10 w procesie rekonstrukcji macierzy zewnątrzkomórkowej na różnych etapach procesu nowotworowego.**

Podsumowując, podczas analizy wyników przeprowadzonych badań zaobserwowałem zróżnicowane zmiany w zawartości białek zewnątrzkomórkowych w pęcherzu moczowym kontrolnym i transformowanym nowotworowo. W porównaniu do MMP-3, MMP-10 charakteryzowała się wyższą zawartością, ale mniejszą aktywnością we wszystkich badanych tkankach. Zjawisko takie wskazuje na różnicę w regulacji aktywacji i ekspresji w odniesieniu do badanych metaloproteinaz macierzy.

Dalsze badania poświęciłem uzupełnieniu przeprowadzonych do tej pory analiz dotyczących ekspresji, zawartości i aktywności metaloproteinaz w różnych stadiach zaawansowania nowotworu pęcherza moczowego o wyniki prac własnych na temat żelatynaz (metaloproteinazy 2. i 9.), które przedstawiłem w manuskrypcie pt.: *“The significance of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and metalloproteinase 2 (MMP-2) in urinary bladder cancer”* (Kudelski J.*, Tokarzewicz A., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Chłosta P.,

Bruczko-Goralewska M., Mitura P., Młynarczyk G. Biomedicines: 2023: 11, 3, 12 pp., Article ID: 956). Badania kontynuowałem z użyciem tego samego materiału biologicznego.

Udowodniłem, że MMP-2 obecna w ekstrakcie tkanki nienowotworowej wyniosła 11,665 mg/kg białka. Ilość tego enzymu była istotnie niższa w przypadku raka pęcherza moczowego LG i większa w przypadku raka HG. Prawie pięciokrotnie mniejszą ilość enzymu stwierdziłem w guzie LG i około 30% więcej MMP-2 w raku HG w porównaniu z tkanką kontrolną. Zawartość MMP-9 była najwyższa w tkance HG. Ilość MMP-9 była niższa w raku LG w porównaniu z rakiem kontrolnym i HG. Prawidłowa ściana pęcherza moczowego zawierała o 25% mniej MMP-9 w porównaniu z zawartością MMP-2. Podobną ilość MMP-9 stwierdziłem w raku LG, a ponad dwukrotnie większą w raku pęcherza moczowego HG w porównaniu z zawartością MMP-2. W warunkach nieredukujących prawidłowy pęcherz moczowy zawierał co najmniej cztery prążki MMP-2 o masach cząsteczkowych 200 kDa, 120 kDa, 80 kDa i 50 kDa. Tkanka raka pęcherza moczowego LG również miała cztery prążki o masie cząsteczkowej podobnej do próby kontrolnej. Tkanka raka pęcherza moczowego HG wykazała takie same wyniki jak próba kontrolna i tkanka LG. W warunkach redukujących wyniki uzyskanych przeze mnie badań ujawniły również zmniejszoną liczbę widocznych pasm. Wszystkie trzy rodzaje próbek wykazały dwa prążki o masach cząsteczkowych 50 kDa i 30 kDa. Prawidłowy pęcherz moczowy miał co najmniej cztery prążki MMP-9 o następujących masach cząsteczkowych: szerokie pasmo 195 kDa i wąskie pasma 120 kDa, 80 kDa i 50 kDa. Wyniki uzyskane dla tkanek raka pęcherza moczowego LG i raka pęcherza moczowego HG były podobne do uzyskanych przeze mnie wyników dla tkanki kontrolnej, z wyjątkiem bardzo jasnego prążka 80 kDa w raku LG. W warunkach redukcji liczba widocznych pasm została zmniejszona do dwóch. Przeciwciała anti-MMP- reagowało z białkami na poziomie molekularnym o masie około 55 kDa i 30 kDa. Tkanka kontrolna oraz tkanki nowotworowe pęcherza moczowego LG i HG wykazały podobne wyniki.

Kolejnym etapem prowadzonych badań była ocena aktywności aktualnej i właściwej obu metaloproteinaz. Uzyskana przeze mnie aktualna aktywność MMP-2 w nienowotworowej tkance pęcherza moczowego wynosiła prawie 58 pikokatali/kg białka. Tkanka raka pęcherza moczowego LG wykazała wzrost aktualnej aktywności MMP-2. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego mierzona aktywność ulegała obniżeniu. Stwierdziłem istotne różnice między niskim i wysokim stopniem zaawansowania raka a tkankami kontrolnymi. Uzyskane wyniki wykazały, że aktualna aktywność MMP-9 w kontrolnym pęcherzu moczowym wynosiła około 0,9 nanokatala/kg całkowitego białka. Podobną aktualną aktywność MMP-9 stwierdzono w tkankach nowotworowych LG pęcherza

moczowego. Wzrost stopnia zaawansowania nowotworu spowodował około czterokrotny wzrost aktualnej aktywności MMP-9. Udowodniłem, że aktualna aktywność MMP-9 różni się istotnie pomiędzy obydwoma stopniami raka i tkanką kontrolną. Największą aktywność właściwą MMP-2 zaobserwowałem w tkance LG pęcherza moczowego. Obliczona aktywność właściwa MMP-2 zmniejszała się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu. Stwierdziłem znaczące różnice między niskim i wysokim stopniem raka a tkanką kontrolną. Wyniki aktywności właściwej MMP-9 przedstawiono w mikrokatalach/kg enzymu. Tkanka nienowotworowa wykazywała najniższą wartość aktywności i była bardzo podobna do guza o wysokim stopniu złośliwości. Właściwa aktywność MMP-9 była istotnie statystycznie wyższa w przypadku raka pęcherza moczowego LG. Ponadto stwierdzono, że aktywność właściwa tego enzymu była około 4 razy niższa w tkankach nowotworowych HG niż w tkankach nowotworowych LG.

Mając na uwadze powyższe, zaobserwowałem zmiany w zawartości MMP w tkankach zdrowych i nowotworowych pęcherza moczowego. Najniższą zawartość obu żelatynaz stwierdziłem w tkankach LG, jednak w tej tkance zaobserwowałem również najwyższą aktywność właściwą obu MMP. Sugeruje to, że oba enzymy częściej występują w formie aktywnej w tkankach LG niż w tkankach HG, gdzie zawartość białek jest najwyższa, ale aktywność właściwa jest mniejsza. Ponadto obserwacja związana z wynikami wszystkich pomiarów przeprowadzonych dla MMP-2 i MMP-9 w tkankach wskazuje, że MMP-9 w większym stopniu uczestniczy we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych w pęcherzu niż MMP-2. Obserwacje te mogą prowadzić do badań perspektywicznych związanych z poszukiwaniem czynników ekspresji i aktywacji w tkance pęcherza moczowego.

4.5. Wnioski:

- 1) Badane kolegenazy (MMP-1 i MMP-13) i stromelizyny (MMP-3 i MMP-10) występują przede wszystkim w wielkocząsteczkowych kompleksach w nowotworze nerki.
- 2) Zawartość obu kolagenaz oraz stromelizyny-1 w tkance nowotworowej istotnie zmniejsza się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu.
- 3) Aktywność aktualna i właściwa MMP-1 i MMP-13 wzrasta, natomiast stromelizyn MMP-3 i MMP-10 maleje wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka nerki.
- 4) Zróżnicowana zawartość i aktywność badanych enzymów mogą świadczyć o ich roli i znaczeniu na różnych etapach wzrostu raka nerki.

- 5) Badane stromelizyny i metaloproteinazy transbłonowe występują w wielkocząsteczkowych kompleksach w nowotworze pęcherza moczowego. Natomiast żelatynazy występują zarówno w postaci wielkocząsteczkowych, jak i niskocząsteczkowych kompleksów.
- 6) W przebiegu nowotworu pęcherza moczowego zawartość badanych żelatynaz (MMP-2 i MMP-9), stromelizyn (MMP-3 i MMP-10) oraz transbłonowej MMP-14 wzrasta, natomiast MMP-15 maleje wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu.
- 7) Aktywność aktualna i właściwa MMP-15, MMP-3, MMP-10 oraz MMP-2 maleje wraz ze stopniem zaawansowania raka pęcherza moczowego. W przypadku MMP-14 obserwuje się wzrost aktywności aktualnej i właściwej w przebiegu nowotworu high-grade w porównaniu do low-grade. Aktywność aktualna MMP-9 rośnie, natomiast właściwa maleje wraz z zaawansowaniem choroby nowotworowej.
- 8) Porównanie zawartości i aktywności badanych enzymów sugeruje ich odmienną rolę w rozwoju nowotworu pęcherza moczowego.
- 9) Obserwacje zmian w zawartości i aktywności badanych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej mogą być użyteczne jako czynniki diagnostyczne i prognostyczne w przebiegu nowotworów układu moczowego.

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

1) Prof. dr hab. Piotr Chłosta - Department of Urology, Medical University of Vienna, Austria oraz Katedra i Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie/

W ramach dotychczasowej działalności powstały następujące publikacje naukowe potwierdzające współpracę:

- **Kudelski J**, Tokarzewicz A, Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B, Chłosta P, Bruczko-Goralewska M, Mitura P, Młynarczyk G. The Significance of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Metalloproteinase 2 (MMP-2) in Urinary Bladder Cancer. *Biomedicines* 2023 Mar 20;11(3):956. Impact Factor: 4,757; Punktacja MEiN: 140

- Gudowska-Sawczuk M, **Kudelski J**, Olkiewicz, M, Młynarczyk G, Chłosta P, Mroczko B. The clinical significance of serum free light chains in bladder cancer. *Journal of Clinical Medicine* 2023, 12(9), 3294 Impact Factor: 4,964; Punktacja MEiN: 140

- Gołąbek T, Socha K, **Kudelski J**, Darewicz B, Markiewicz-Żukowska R, Chłosta P, Borawska M. Chromium in urothelial carcinoma of the bladder. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* Impact Factor: 1.116; Punktacja MEiN: 30.000

- Gołąbek Tomasz, Darewicz Barbara, **Kudelski Jacek**, Socha Katarzyna, Markiewicz-Żukowska Renata, Chłosta Piotr, Okoń Krzysztof, Borawska Maria.: Cadmium in urothelial carcinoma of the bladder. *Polish Journal of Pathology* Impact Factor: 1.128; Punktacja MEiN: 15.000

2) Dr n. med. Przemysław Mitura - Uniwersytet Medyczny w Lublinie - Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej

W ramach współpracy powstała następująca publikacja naukowa:

- **Kudelski J**, Tokarzewicz A, Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B, Chłosta P, Bruczko-Goralewska M, Mitura P, Młynarczyk G. The Significance of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Metalloproteinase 2 (MMP-2) in Urinary Bladder Cancer. *Biomedicines*. 2023 Mar 20;11(3):956. Impact Factor: 4,757; Punktacja MEiN: 140

3) Prof. Figaszewski Zbigniew Artur-Uniwersytet w Białymstoku-Wydział Chemii, Katedra Chemii Fizycznej, Pracownia Bioelektrochemii

W ramach dotychczasowej działalności powstały następujące publikacje naukowe potwierdzające współpracę:

- Szachowicz-Petelska Barbara, Dobrzyńska Izabela, Figaszewski Zbigniew Artur, **Kudelski Jacek**. Changes in the physico-chemical properties of human kidney cell membranes during the cancer transformation. *J. Adv Biol Chem* 2014 : 4, 223-231)

- Szachowicz-Petelska Barbara, Dobrzyńska Izabela, Skrodzka Marta, Darewicz Barbara, Figaszewski Zbigniew Artur, **Kudelski Jacek**. Tytuł oryginału: Phospholipid composition and electric charge in healthy and cancerous parts of human kidneys. *Journal of Membrane Biology* 2013. Impact Factor: 2.174; Punktacja MEiN: 20.000

4) Faculty of Science Vrije Universiteit Amsterdam oraz Faculty of Science University of Amsterdam /Niderlandy/

- Temat projektu „Ocena nieinwazyjnych biomarkerów raka pęcherza moczowego z zastosowaniem algorytmów sztucznej inteligencji”

5.1 Dane bibliometryczne dotyczące całego dorobku naukowego:

Mój dorobek naukowy obejmuje łącznie:

- 49 opublikowanych artykułów, w tym:
 - a) Prace z *Impact Factorem* i punktacją MEiN
 - 14 prac oryginalnych
 - 1 praca pogładowa
 - 1 opis przypadku
 - 1 publikacja pełnotekstowa w suplemencie
 - b) Prace z punktacją MEiN:
 - 10 prac oryginalnych
 - 9 prac pogładowych
 - 13 opisów przypadków
- 2 rozdziały w monografiach
- 32 komunikaty zjazdowe, w tym:
 - 25 polskich streszczeń zjazdowych
 - 6 zagranicznych streszczeń zjazdowych
 - 1 referat zjazdowy
- 2 Inne:
 - 2 sprawozdania

- **Łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor** (wg *Journal Citation Reports*) czasopism, w których opublikowałam prace wynosi **36,801**,
- **Punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) 1005.**

- Liczba cytowań wg SCOPUS: **258 h-index – 10**
- Liczba cytowań wg Web of Science:
 - Core Collection **180** (169 bez autocytowań) **h-index – 8**
 - All Databases **220** (209 bez autocytowań) **h-index – 9**

*liczba cytowań i h-index na dzień 05 kwietnia 2024 r.

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego poświadczona przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku znajduje się w załączniku nr 7. Za

Mój dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora obejmuje łącznie **18 prac: 3 prace oryginalne i 11 opisów przypadków**. Byłam również autorem/współautorem **3 krajowych doniesień zjazdowych** oraz **1 sprawozdania** z uczestnictwa w Zjeździe Szwajcarskiego Towarzystwa Urologicznego. **Sumaryczny IF** przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych czasopism, w których opublikowałam prace wynosi **0,385**, a **punktacja MEiN** zgodna z listą punktacyjną z 2024 r. wynosi **70**.

Po uzyskaniu stopnia doktora, mój dorobek stanowi 21 prac oryginalnych, **10 prac poglądowych, 3 opisy przypadków, 2 rozdziały** w monografiach, **1 publikacja pełnotekstowa** w suplemencie czasopisma, **1 referat zjazdowy, 1 sprawozdanie** z konferencji Urologów oraz **28 doniesień zjazdowych** (22 krajowe i 6 zagranicznych). **Sumaryczny IF** czasopism, w których opublikowałam prace po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych wynosi **36,416**, a **punktacja MEiN** wynosi **1001**.

5.2 Tematyka prac badawczych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w punkcie 4)

Moje prace badawcze można zaszeregować do 9 obszarów zainteresowań:

- 1) Wrodzone skrzywienie prącia,
- 2) Replantacja prącia,
- 3) Choroba Peyronie,
- 4) Autotransplantacja jądra
- 5) Zaburzenia funkcji płciowych. Zaburzenia seksualne,
- 6) Rola metali ciężkich w patologii raka pęcherza moczowego,
- 7) Prokoagulant nowotworowy,
- 8) Potencjały elektrochemiczne komórek nowotworowych,
- 9) Zagadnienia kliniczne.

Ad. 1 Wrodzone skrzywienie prącia

Po rozpoczęciu pracy w Klinice Urologii Akademii Medycznej w Białymstoku w r. 1990, od początku swojej pracy zawodowej ukierunkowałem swoje zainteresowania głównemu tematowi badawczo-terapeutycznemu Kliniki jakim było leczenie zaburzeń erekcji i zaburzeń funkcji płciowych.

Klinika Urologii AMB od lat 80-tych XX wieku była jedynym ośrodkiem w Polsce zajmującym się tematyką mikrochirurgii w leczeniu impotencji, protezowania prącia, korekcji chirurgicznej skrzywienia prącia, leczenia wad narządów płciowych, chirurgii estetycznej oraz mikrochirurgicznej prącia replantacji odciętych narządów płciowych. W roku 1988 w Klinice Urologii w Białymstoku przeprowadzono pierwszą w Polsce operację korekcyjną prącia metodą Nesbita w leczeniu wrodzonego skrzywienia prącia. Klinika Urologii UMB ma największą udokumentowaną liczbę tego typu zabiegów w Polsce i na świecie.

Etiologia i patogenezą wrodzonego skrzywienia prącia pozostawała nie wyjaśniona, pozostając w sferze rozważań. W tym zakresie wysunięto wiele hipotez, z których żadna nie została potwierdzona. Postanowiłem więc zająć się tym zagadnieniem i jako pierwszy na świecie zbadać podłoże tej patologii.

Wrodzone skrzywienie prącia (congenital penile curvature, angulation, deviation) jest zaburzeniem jego kształtu, powodującym odchylenie osiowe dystalnego odcinka w stosunku do jego podstawy, utrudniającym lub uniemożliwiającym odbycie stosunku płciowego (definicja własna). Ujawnia się w czasie wzwodu prącia, ale nie powoduje bólu prącia lub

zaburzeń mikcji. Należy do 4 typu wrodzonych skrzywień prącia według klasyfikacji Devina i Hortona.

Celem jednej z moich prac była analiza biochemiczna i ultrastrukturalna kolagenu osłonki białawej we wrodzonym skrzywieniu prącia. Do badania włączono 15 pacjentów w wieku od 17 do 24 lat z wrodzonym skrzywieniem prącia. Materiałem do badań ultrastrukturalnych były fragmenty osłonki białej wycięte z krzywizny większej ciała jamistego w trakcie korekcji chirurgicznej. Próbkę kontrolną pobrano z krzywizny mniejszej po stronie przeciwnej do materiału badawczego, podczas tej samej operacji. Obydwa typy tkanek analizowano przy użyciu mikroskopii elektronowej. Badania potwierdziły istnienie patologii osłonki białawej ciał jamistych uzyskanej z miejsca korekcji wady. W badanej grupie struktura osłonki białawej charakteryzowała się chaotycznym układem włókien kolagenowych tworzących nieregularne skupiska o zaburzonym układzie przestrzennym. Ich średnica znacznie się różniła w przekroju poprzecznym i podłużnym. Wyrazem zmian ultrastrukturalnych były stwierdzane włókna kolagenowe z całkowitym przerwaniem ciągłości, zanikiem prążkowania i przekształceniem w elektronowo gęsty włókienkowo-ziarnisty materiał. Pomiedzy tymi włóknami stwierdzano uszkodzone fibroblasty, pozbawione błon komórkowych, których organelle komórkowe leżały pomiędzy włóknami kolagenowymi.

Odmienne obraz przedstawiała tkanka kontrolna, gdzie włókna kolagenowe charakteryzowały się jednakową średnicą, zarówno w przekroju podłużnym i poprzecznym oraz tworzyły równoległe przebiegające pęczki o niezaburzonym przebiegu. W obrazie włókien występowała charakterystyczna periodyka prążkowania, a fibroblasty wykazywały prawidłową budowę. Pomiedzy nimi widoczna była obfita substancja podstawowa i drobne naczynia krwionośne. Przedstawiony obraz ultrastrukturalny odpowiadał budowie prawidłowej osłonki białawej. W badaniach dokonano również oceny biochemicznej pobranego materiału stwierdzając w grupie badanej zwiększenie zawartości kolagenu) poprzez oznaczenie ilości hydroksyproliny), wzrost rozpuszczalności i podatności kolagenów na depolimeryzujące działanie EDTA, większą podatność na „solibilizujące” działanie pepsyny. Wykazano znamienne statystycznie różnice w relacjach ilościowych pomiędzy kolagenami poszczególnych typów w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono wzrost udziału kolagenu typu I i V oraz zmniejszenie ilości kolagenu typu III grupy badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej. Tkanka osłonki białawej ciał jamistych grupy badanej wykazywała mniejszą zawartość alfa elastyny w porównaniu z tkanką grupy kontrolnej.

Wyniki badań biochemicznych i ultrastrukturalnych wskazują na znaczącą przebudowę osłonki białawej ciał jamistych we wrodzonym skrzywieniu prącia. Wskazane zmiany mogą

wpływać na właściwości mechaniczne tej tkanki, a tym samym mogą być uznawane za przyczynę tej wady.

Wyniki badań dały podstawę do postawienia tezy i wniosków oraz obrony rozprawy doktorskiej pt. „**Kolagen osłonki białawej ciał jamistych we wrodzonym skrzywieniu prącia**” (nr 1320/14/2000; Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku; Promotor: prof. dr hab. Barbara Darewicz)

Badania ultrastrukturalne tej pracy opublikowałem w prestiżowym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym:

- Darewicz B., **Kudelski J.**, Szynaka B., Nowak H.F., Darewicz J.

Ultrastructure of the Tunica albuginea in congenital penile curvature.

Journal of Urology 2001: Vol. 166, 5, s. 1766-1768 .IF-3,190, Punktacja MEiN 140

Była to pierwsza praca w literaturze światowej na temat etiologii wrodzonego skrzywienia prącia. Za opublikowanie pracy otrzymałem nagrody:

- **nagroda naukowa I stopnia Rektora UMB /2002/**
- **nagroda”Pfizer Award” 2002** za najlepszą polską pracę z dziedziny urologii opublikowaną w literaturze światowej w roku 2001/.

Załącznik nr 12 a-b.

Ad. 2 Replantacja prącia.

Kolejnym, wyjątkowym zagadnieniem w mojej pracy klinicznej były operacje replantacji odciętych narządów płciowych przy użyciu technik mikrochirurgicznych, wypracowanych w trakcie operacji poprawiających funkcje erekcyjne.

W roku 1994 przeprowadzono w Klinice Urologii UM w Białymstoku pierwszą operację na świecie jednoczasowej replantacji prącia, obu jąder i moszny u pacjenta, który dokonał samookaleczenia. Technikę operacyjną i proponowany algorytm postępowania został przedstawiony w 4 opublikowanych artykułach:

— Darewicz J., Gałek L., Malczyk E., Darewicz B., Rogowski K., **Kudelski J.**

Microsurgical replantation of the amputated penis and scrotum in a 29-year-old man.

Urologia Internationalis 1996 : Vol.57 no, s.197-198. IF- 0,385. MEiN-70,00

— Gałek L., Darewicz B., Kudelski J., Werel T., Darewicz B.

○ *Microsurgical replantation of sexual organs in three patients.*

○ Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 2002 : 36, 1, s. 14-17. IF-0,847, MEiN-5,00

- Gałek L., Darewicz B., **Kudelski J.**, Werel T., Guszcz J..
Mikrochirurgiczna replantacja odciętych narządów płciowych u 29-letniego pacjenta.
Urologia Polska 2002 : T. 55 nr 2A supl., s. 174.
- Darewicz B., Gałek L., Darewicz J, **Kudelski J.**, Malczyk E.
○ *Successful microsurgical replantation of an amputated penis.*
International Urology and Nephrology 2001: Vol. 33, 2, s. 385-386. MeiN-70,00

Amputacja prącia jest rzadką sytuacją kliniczną i ma różne przyczyny, w tym samookaleczenie, wypadki samochodowe, ukąszenia zwierząt, czyny zbrodnicze, rany postrzałowe lub korekta poważnych nieprawidłowości narządów płciowych. Co więcej, wśród urazów układu moczowo-płciowego bardzo rzadko obserwuje się jednoczesowe odcięcie prącia, obu jąder i moszny, a automutylacja jest zwykle kojarzona z chorobą psychiczną.

W pierwszym tego typu opisanym przez nas w literaturze przypadku, doszło do utraty prącia i jąder w następstwie samookaleczenia. Do Kliniki Urologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku 30 grudnia 1994 r. przyjęto 29-letniego rolnika, który dokonał odcięcia zewnętrznych narządów płciowych przy użyciu siekiery na swoim podwórku gospodarstwa rolnego, o 1 w nocy. Po kilkugodzinnym pobycie na zewnątrz (temperatura +4°C), wrócił do domu i stracił przytomność z powodu utraty krwi. Wezwano zespół ratunkowy. Genitalia zostały umieszczone w pojemniku z solą fizjologiczną i lodem i były transportowane razem z pacjentem do naszej Kliniki. Pacjent nie chciał podać powodu samokaleczenia. W badaniu fizykalnym całkowita amputacja obejmowała prącie u podstawy, oba jądra i całą skórę moszny. Rana była pokryta skrzepami krwi. Genitalia perfundowano i umieszczano w roztworze Collinsa w temperaturze +4°C. W znieczuleniu ogólnym ranę oczyszczono. Wykryte struktury obejmowały cewkę moczową, ciała jamiste, gąbczaste, żyły grzbietowe (powierzchowne i głębokie), tętnice głębokie dwie tętnice grzbietowe i nerwy grzbietowe. Cewkę moczową naprawiono szwami chromowymi 5-0, prostym szwem przerywanym nad cewnikiem w kształcie litery U. Ciało gąbczaste naprawiono za pomocą szwu ciągłego 4-0 PDS, ciała gąbczastego wykonano za pomocą 4-0 PDS. Grzbietowe żyły głębokie i powierzchowne oraz tętnice głębokie, grzbietowe przemyto heparynizowaną solą fizjologiczną i naprawiono pod mikroskopem przy powiększeniu przy użyciu Prolene 10-0. Amputowany penis natychmiast wypełnił się krwią. Warstwę *tunica dartos* naprawiono za pomocą Chromic 5-0, a nerwy grzbietowe za pomocą Prolene 10-0. Wypreparowano obustronnie tętnice nabrzusne dolne i następnie połączono je sposobem

mikrochirurgicznym koniec do końca z tętnicami jądrowymi i umieszczono wewnątrz przyszytego płata moszny.

Sukces reimplantacji zależy od wielu czynników, z których najważniejsze to schłodzenie odciętych narządów i precyzyjna reimplantacja mikrochirurgiczna. Czas niedokrwienia tkanki prącia przy użyciu chłodzenia jest nadal nieokreślony. W 1974 roku Hayhurst wykazał, że hipotermia może wydłużyć okres przeżycia tkanki reimplantacyjnej nawet do 24 godzin. Z kolei, czas niedokrwienności dla struktur jądra trwa około 2 godzin. Cztery godziny niedokrwienia powodują pewne zaburzenia, ale 6-godzinne niedokrwienie skutkuje trwałą i całkowitą utratą spermatogenezy.

W trakcie mikrochirurgicznej reimplantacji prącia, szczególną uwagę należy zwrócić uwagę na zespolenie obu tętnic grzbietowych zarówno żył powierzchownych, jak i żyły grzbietowej głębokiej. To jest ważne w celu zapobiegania impotencji seksualnej. Rekonstrukcja ciągłości nerwów zapobiega zaburzeniom czucia prącia. Podczas reimplantacji jąder jest istotne, żeby pamiętać, że tętnice jądrowe są końcowymi naczyniami i że podwiązanie ich gałęzi może mieć istotne znaczenie w powrocie do prawidłowej do funkcji. Ważną rolę odgrywa precyzyjne zespolenie cewki moczowej. Nieprawidłowe zespolenie powoduje opóźnienie gojenia cewki moczowej i może prowadzić do rozwoju zwężeń lub przetok moczowych.

W literaturze opisano różne rodzaje zabiegów naprawczych amputowanego penisa, które obejmują zarówno mikronaczyniowe, jak i makronaczyniowe. Najlepsze rezultaty dały jednak metody mikrochirurgii. Makrochirurgiczną replantację prącia w przeprowadzono po raz pierwszy w 1929 r, natomiast mikrochirurgiczną ponad 40 lat później w roku 1970. Martwica skóry jest najczęstszym powikłaniem po reimplantacji prącia, które odnotowano w prawie połowie przypadków. Jego potencjalnymi przyczynami mogą być czas niedokrwienia, obrzęk pooperacyjny i przekrwienie. W różnych doniesieniach powikłanie to zostało wyleczone poprzez oczyszczenie rany i ponowny przeszczep.

Podsumowując, głównymi celami reimplantacji prącia jest przywrócenie przepływu moczu przez cewkę moczową, przywrócenie funkcji erekcyjnej, zapewnienie dopływu tętniczego i prawidłowego odpływu żylnego oraz zadowalającego wyglądu estetycznego. Sukces procesu leczenia zależy głównie od szybkiej interwencji oraz prawidłowej rekonstrukcji mikrochirurgicznej naczyń, nerwów i cewki moczowej. We wszystkich przypadkach należy podać szeroko wachlarzowe antybiotyki oraz zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Wczesna opieka psychologiczna po operacji w celu opanowania choroby podstawowej

prowadzi do współpracy z pacjentem, opanowania ewentualnych powikłań i uniknięcia powtarzania się tych przypadków samooleczenia.

Ad. 3 Choroba Peyronie,

Kolejnym zagadnieniem klinicznym, który znalazł się w strefie moich zainteresowań klinicznych było plastyczne stwardnienie prącia (Choroba Peyroniego). Doświadczenie Kliniki Urologii w diagnostyce i leczeniu tego schorzenia datowało się od lat 80-tych XX wieku. W Klinice stosowano metody zarówno leczenia farmakologicznego jak i operacyjnego.

Choroba Peyroniego to postępująca dwufazowa jednostka chorobowa, w której dochodzi do zastąpienia elastycznych włókien osłonki białawej prącia przez kolagen. Ostra faza schorzenia charakteryzuje się miejscowym stanem zapalnym (możliwy ból przy dotyku, podczas wzwodu i współżycia), progresją rozmiaru płytki włóknistej i postępującą deformacją w postaci skrzywienia prącia. Ustąpienie stanu zapalnego, stabilizacja wielkości płytki i zmian deformacyjnych prącia oznacza przejście w stabilną fazę choroby. U niewielkiej liczby mężczyzn zmiany mogą ustąpić spontanicznie w ciągu roku od rozpoznania, podczas gdy u 45% chorych następuje stabilizacja objawów, a u 40% progresja. Zmiany morfologiczne w osłonce białawej prącia zależą od czasu trwania choroby. We wczesnym okresie (poniżej 3 miesięcy) stwierdza się zmiany o charakterze przewlekłego zapalenia, głównie w postaci okołonaczyniowych nacieków złożonych z limfocytów i komórek plazmatycznych zlokalizowanych w luźnej tkance łącznej między osłonką białawą a ciałem jamistym prącia. Obserwuje się też ogniska okołonaczyniowego włóknienia. W starszych zmianach stwierdza się obecność płytki oddzielającej osłonkę białawą od ciała gąbczastego, zbudowanej ze zbitej tkanki łącznej włóknistej oraz ogniska wapnienia. Ważne jest spostrzeżenie, że im dłuższy jest czas trwania choroby, tym większa jest komponenta włóknista, a mniejsza zapalna. Badania ultrastrukturalne wykazały, oprócz cech vasculitis i okołonaczyniowych nacieków limfocytarnych, także przebudowę substancji międzykomórkowej.

W wolnych przestrzeniach pomiędzy pęczkami włókien kolagenowych wykazano proces elastogenezy z odkładaniem włókien sprężystych. W obszarach tych były także komórki tuczne i makrofagi. Zmiana włóknista w postaci płytki, symptomatyczna dla choroby Peyroniego i najczęściej ulega zmianom zwyrodnieniowym w postaci szkliwienia, rzadziej pojawiają się w niej ogniska tkanki chrzęstnej lub kostnej z odkładaniem soli wapni. Rozpoznanie choroby Peyroniego jest łatwe dzięki obecności w osłonce białawej prącia bliznowatej, włóknistej zmiany w postaci wyczuwalnej, twardej płytki, niekiedy bolesnej,

zwłaszcza we wczesnym okresie choroby. Płytką najczęściej jest umiejscowiona po stronie grzbietowej prącia, rzadziej w części brzusznej powyżej ciała gąbczastego cewki. Rzadko obejmuje także przegrodę ciał jamistych. Zmiana może być pojedyncza lub mnoga, wynosi średnio od 2 do 4 cm, chociaż może obejmować całą powierzchnię grzbietową prącia. Obecność płytki w osłonce białawej prowadzi do zaburzenia jej właściwości mechanicznych, wskutek czego dochodzi do skrzywienia prącia w czasie wzwodu. Mniej stałym objawem jest ból w czasie wzwodu i stosunku płciowego. Ból może być pierwszym objawem i charakteryzuje wczesną fazę schorzenia. Jego przyczyną są dominujące na początku zmiany zapalne, jak też proces demielinizacji włókien nerwowych.

Istotną rolę w chorobie odgrywają zaburzenia sfery seksualnej, które podaje od 17 do 29% badanych. Dotyczy to trudności w odbywaniu stosunków płciowych na skutek skrzywienia prącia, zaburzeń naczyniowych poprzez upośledzenie dopływu krwi tętniczej lub nieprawidłowych odpływów żylnych.

Etiopatogeneza schorzenia nie jest do końca wyjaśniona. Do czynników mogących mieć wpływ na jego rozwój zalicza się:

- predyspozycje genetyczne,
- reakcje autoimmunologiczne,
- przebyte urazy,
- stany zapalne.

Etiologia i patofizjologia schorzenia nie zostały dotąd w pełni poznane. Z tego powodu jego rozpoznanie i leczenie pozostają wyzwaniem. Diagnostyka opiera się na wywiadzie (początek i czas trwania choroby, dolegliwości bólowe, deformacja prącia) i badaniu przedmiotowym (w tym pomiar długości prącia). U chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego i z współwystępującymi zaburzeniami erekcji zalecane jest również wykonanie badania ultrasonograficznego (*dynamic duplex*) celem określenia skrzywienia prącia, uwapnienia płytki oraz przepływu naczyniowego. Dodatkowo, możliwa jest ocena skrzywienia prącia i deformacji we wzwodzie po iniekcji substancji wazoaktywnej do ciał jamistych. Na początku leczenia lekarz powinien uświadomić choremu istotę choroby oraz cele Leczenie chirurgiczne pozostaje główną opcją terapeutyczną u pacjentów z chorobą Peyroniego w stabilnej fazie choroby, ze znacznego stopnia deformacjami prącia i opornymi na leczenie zaburzeniami erekcji.

U mężczyzn w pierwszym stadium choroby z postępującą deformacją prącia lub bolesnymi wzwodami możliwe jest wdrożenie postępowania zachowawczego. Do jego elementów należą: farmakoterapia doustna i miejscowa, iniekcje dopłytkowe, rozciąganie

mechaniczne prącia, zastosowanie urządzeń próżniowych, terapia falami generowanymi zewnątrzustrojowo.

Leczenie minimalnie inwazyjne może stabilizować tworzenie płytki kolagenowej. Ostatecznie korekcja deformacji opiera się jednak na postępowaniu chirurgicznym. Celem leczenia chirurgicznego jest korekcja deformacji prącia, przywrócenie lub utrzymanie prawidłowych erekcji oraz zachowanie długości i obwodu prącia. Decyzja dotycząca podjętego leczenia musi uwzględniać naturę i umiejscowienie płytki, stopień deformacji prącia, wyjściową funkcję erekcyjną, doświadczenie chirurga oraz preferencje pacjenta. Interwencję chirurgiczną podejmuje się w przypadku:

- deformacji upośledzającej funkcje seksualne,
- nasilonego zwapnienia płytki,
- niepowodzenia leczenia metodami mało inwazyjnymi,
- woli pacjenta do podjęcia szybkich i skutecznych działań.

W roku 2004 przedstawiliśmy nową, chirurgiczną metodę leczenia choroby Peyroniego, polegającą na wewnątrzjamistym wycięciu blaszki włóknistej (*laminectomia interna*). Wskazówką do wprowadzenia tej procesy nowej metody operacyjnej był doniesienia Smitha z 1966 roku, że zarówno zapalne, jak i obecność blaszki w późniejszym stadium lokalizowały się pomiędzy osłonką białawą a ciałami jamistymi. Potwierdziły to badania Devine i in. i z naszych obserwacji poczynionych podczas licznych operacji wynika, że blaszka zlokalizowana jest po wewnętrznej stronie osłonki białawej. W związku z tym, po wielu latach eksperymentów z zastosowaniem różnych metod i materiałów chirurgicznych, postanowiliśmy poszukać nowego rozwiązania problemu.

Zasadą operacji było wykonanie tylko jednego nacięcia w osłonce białawej, aby uniknąć uszkodzenia pęczka naczyniowo-nerwowego biegnącego wzdłuż grzbietowej części prącia, a następnie usunięcie blaszki przez ten sam otwór, bez wycinania osłonki. Pęczek naczyniowo-nerwowy pozostawiono nienaruszony, ponieważ nacięcia wykonano po lewej lub prawej stronie osłonki, w zależności od tego, która część blaszki wystaje bardziej poza linię środkową prącia. Dotychczas stosowane metody wycinania blaszek wymagały rozległej mobilizacji pęczka naczyniowo-nerwowego, co często skutkowało zaburzeniami czucia w żołądździ prącia i impotencją. Usunięcie blaszki od wewnątrz bez wycinania fragmentów osłonki białej nie tylko wyeliminowało potrzebę mobilizacji pęczka, ale także zastosowanie jakichkolwiek materiałów autogennych lub syntetycznych, co z kolei skutecznie zapobiega skróceniu prącia, opóźnionemu gojeniu i wynikającym z tego zaburzeniom erekcji.

Najczęściej zgłaszanymi wadami operacji polegających na wycięciu blaszki są zaburzenia czucia w obrębie żołądździ prącia, pooperacyjne zaburzenia erekcji, zmniejszenie długości prącia oraz powstawanie zmian bliznowatych w miejscu operacji skutkujących nawrotem choroby. Z tego powodu zdecydowano się usunąć blaszkę włóknistą od wewnątrz bez nacinania lub wymiany leżącej pod nią osłonki białawej. Może to również stanowić uzasadnienie poszukiwania nowej techniki „wydłużania” prącia.

Wyniki naszej metody operacyjnej przedstawione zostały w pracy:

- Darewicz J., Darewicz B., Gałek L., **Kudelski J.**, Badri B.M.A. *Surgical treatment of Peyronie's disease by the intracavernosal plaque excision method: a new surgical technique.* European Urology 2004: 45, s. 77-81. IF- 2,651. MEiN -200,00.

Leczeniu poddano szesnastu pacjentów w wieku od 34 do 65 lat, a czas trwania choroby wynosił od 14 miesięcy do 3 lat. Płytki mierzono za pomocą ultradźwięków. Rozmiary wynosiły od 0,52,0 cm do 1,5x4 cm i były zlokalizowane w grzbietowej części prącia; u 2 pacjentów w części bliższej, u 10 w części przyśrodkowej i u 4 w części dalszej. Przed operacją mierzono krzywiznę i długość prącia za pomocą farmakologicznego testu wstrzyknięcia dojamistego (20 mcg PGE1). USG Doppler wykonywano zarówno przed, jak i po operacji. 81,25% pacjentów skarżyło się na zaburzenia aktywności seksualnej spowodowane deformacją prącia utrudniającą współżycie. Podstawowymi kryteriami kwalifikacji pacjenta do operacji był czas trwania choroby nie krótszy niż 12 miesięcy, stabilny stan choroby co najmniej 3 miesiące, zlokalizowane zmiany, zaburzenia współżycia płciowego, skrzywienie.

Operacje wykonywano w znieczuleniu rdzeniowym, podając 2 ml 5% roztworu lignokainy. Do podstawy kąta prącia założono okrągły gumowy zacisk i wykonano śródoperacyjną sztuczną erekcję przy użyciu roztworu soli fizjologicznej w celu oceny kąta odchylenia. Wykonano okrągłe nacięcia skóry w odległości około 1 cm od żołądździ prącia. Po obrzezaniu i ogołoceniu powięzi powierzchownej i głębokiej odsłonięto osłonkę białawą i zlokalizowano blaszkę. Po określeniu wielkości blaszki założono szwy podtrzymujące bez uszkodzenia pęczka nerwowo-naczyniowego i wykonano podłużne nacięcie o długości około 3 cm w osłonce białawej, równoległe do blaszki, w odległości około 5 mm od krawędzi zmiany. Płytkę po oddzieleniu od tkanki ciał jamistych dociskano palcem od zewnątrz, aby oddzielić ją od osłonki białawej, a następnie odcinano nożem lub nożyczkami. Po całkowitym usunięciu blaszki brzegi osłonki zamknięto szwem ciągłym. Po korekcie wykonano sztuczną erekcję, aby ocenić czy osiągnięto całkowite wyprostowanie. Skórę prącia zamknięto pojedynczymi

szwami. Na ranę założono sterylny opatrunek. Szwy skórne usunięto (ze względu na wzwód nocny) po 7 dniach. Przez 5 dni podawano antybiotyki o szerokim spektrum działania. Pacjentom zalecono powstrzymanie się od współżycia seksualnego przez co najmniej 6 tygodni.

Przeprowadzone badania wykazały, iż dojamiste wycięcie blaszek u pacjentów z chorobą Peyroniego jest zabiegiem dającym dobre rezultaty: likwiduje ból, nie powoduje skrócenia prącia, zaburzenia czucia w obrębie żołądki prącia ani zaburzeń erekcji. Co więcej, metoda ta jest łatwiejsza i prostsza w wykonaniu od dotychczas stosowanych metod, a dzięki swojej skuteczności zapewnia wyraźną subiektywną poprawę jakości życia pacjentów.

Ad. 4 Autotransplantacja jądra

Rozwój technik mikrochirurgicznych w Klinice Urologii UMB dzięki zabiegom przeprowadzonym w leczeniu zaburzeń erekcji umożliwił zajęciu się przede mną zagadnieniem leczenia wnetrostwa przy pomocy techniki autotransplantacji jądra. Kontrowersje dotyczące wewnątrzbrzusnie położonych jąder dotyczą trzech zagadnień:

- Jaki jest cel leczenia wnetrostwa?
- Jak zlokalizować jądra, gdy są one niewyczuwalne?
- Jaki jest najkorzystniejszy sposób wykonania operacji?

W Klinice Urologii AMB przeprowadzono pierwszą tego typu operację w 27 marca 1990 roku. W okresie od marca 1990 do kwietnia 1991 r. leczono z powodu wnetrostwa 4 pacjentów w wieku 20-55 lat. Dwóch z nich miało jednostronne wnetrostwo, jeden obustronne, a najstarszy chory (lat 55) miał tylko jedno kryptorchiczne jądro po stronie prawej.

W przedoperacyjnym postępowaniu diagnostycznym wykonywano badania: przedmiotowe, spermioqramy oraz USG okolicy pachwinowej i jamy brzusznej z poszukiwaniem struktur niezstąpionego jądra, a także wykonano badania laboratoryjne, w tym oznaczono poziom markerów nowotworowych: AFP, beta-HCG, LDH oraz hormonów (FSH, LH, Prolaktyna, testosteron). W jednym przypadku kryptorchiczne jądro było stwierdzone palpacyjnie w okolicy pierścienia pachwinowego wewnętrznego. U pozostałych chorych jądra były niewyczuwalne a śródoperacyjnie zlokalizowano je wewnątrzbrzusnie.

Technika operacyjna

W znieczuleniu zewnątrzoponowym układano pacjenta na wznak i wykonywano cięcie przyprostne dolne przedłużone do pierścienia pachwinowego zewnętrznego. Wypreparowywano naczynia nabrzusne dolne a następnie powrózek nasienny. Otwierano

worekprzepuklinowy i wyłaniano jądro. W dalszej kolejności preparowano naczynia jądrowe, odcinano je z podwiązaniem końców proksymalnych i zaciśnięciem mikronaczyniowymi klipsami odcinków dystalnych. Następnie zamykano otrzewną i przecinano naczynia nabrzusne dolne podwiązując oraz zaciskając ich końce. Naczynia nabrzusne dolne z jądrowymi zespalano sposobem koniec do końca zakładając przy pomocy okularów mikroskopowych pojedyncze szwy z Prolenu nr 10-0. Następnie usuwano klipsy naczyniowe i sprawdzano przepływ krwi poprzez połączenia. Nasieniowodu nie przecinano. Po wytworzeniu łoży sprowadzono jądro do moszny przyszywając je poprzez ścianę moszny do skóry uda. Czas trwania zabiegu wynosił średnio 2:45h, a czas ischemii jądra około 30 min. Śródoperacyjnie dokonywano: palpacyjnej oceny jądra przed wykonaniem mikrozespolenia, pobrania wycinków do badania histopatologicznego oraz oceny ukrwienia po wykonaniu mikrozespolenia. U wszystkich chorych stwierdzono bezodczynowe wgojenie się jąder, a badanie dopplerowskie wykazało prawidłowy przepływ krwi przez mikrozespolenie. Powikłań pooperacyjnych nie obserwowano.

We wnioskach podsumowano, że autotransplantacja jądra z użyciem technik mikronaczyniowych może być postępowaniem z wyboru w przypadku jąder położonych wewnątrzbrzuszu oraz w okolicy pierścienia pachwinowego wewnętrznego.

Wyniki naszej metody operacyjnej przedstawiłem w trakcie:

- **48 Kongresu Szwajcarskiego Towarzystwa Urologicznego, Societe Suisse d'Urologie (Leysin 1992)**
- **Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego (1993).**

Wyżej opisane badania zostały również opublikowane w:

- Darewicz J., **Kudelski J.**, Gałek L., Darewicz B. *Autotransplantation des Hodens als Behandlungsmethode des Kryptorchismus*. Helvetica Chirurgica Acta 1993: Vol 60 no 3, s. 363-366.
- Darewicz J., **Kudelski J.**, Gałek L., Darewicz B. *Autotransplantacja jądra jako metoda leczenia wnętrza*. Urologia Polska 1993: T.46 nr 2, s.145-148.

Ad. 5 Zaburzenia seksualne

Od początku mojej pracy klinicznej tematyką moich zainteresowań oprócz zagadnień urologicznych były zaburzenia funkcji seksualnych u mężczyzn, andrologia i seksualność kobiet. Byłem pomysłodawcą, opiekunem naukowym i autorem ankiety pracy badawczej, porównawczej przeprowadzonej w Klinice Urologii UMB wśród studentek Uniwersytetu

Medycznego w Białymstoku, a obejmującej zagadnienie seksualności kobiet. Była to pierwsza w Polsce i na świecie tak ukierunkowana analiza życia seksualnego adresowana do studentek medycyny. Założenia, tezy, metodologia i wyniki tej pracy zostały przedstawione w dysertacji doktorskiej lek. med. Marty Skrodzkiej pt.: „Jakość życia seksualnego młodych kobiet a samoocena w roli kobiecej i związku”.

Zagadnienia tej pracy miały istotny związek z tematyką artykułu, w którym jako pierwszy w Polsce dokonałem opisu i charakterystyki zespołu napięć kobiet, zdefiniowanych jako Zespół przetrwałego pobudzenia seksualnego (PSAS, persistent sexual arousal syndrome) Darewicz B., Skrodzka M., **Kudelski J.**, Malczyk E. *Zespół przetrwałego pobudzenia seksualnego*. Seksuologia Polska 2007: T. 5 nr 1, s. 9-12).

Cechami charakterystycznymi tego zespołu są:

- spontaniczne, natrętne i niechciane pobudzenie genitalne (mrowienie, wibracje, pulsowanie);
- pobudzenie to jest niezwiązane z subiektywnym odczuciem seksualnego zainteresowania i pożądania;
- może się pojawiać samoistnie bądź być wywołane przez bodźce seksualne jak i nieseksualne; napięcie seksualne nie jest rozładowywane przeżywanymi orgazmem/orgazmami;
- świadomość subiektywnego podniecenia jest typowa, ale nie zawsze nieprzyjemna;
- może utrzymywać się przez długi okres (godzinami, dniami, miesiącami).

Opisywana patologia może być pomostem łączącym seksualność mężczyzny i kobiety. Zespół ten zdaje się spełniać teoretyczne kryteria wysokoprzepływowego lub nawracającego priapizmu. Dlatego pojawiły się również sugestie dotyczące analogii PSAD i priapizmu, polegającego na stałym, bolesnym wzwodzie prącia niezależnie od pobudzenia płciowego i nieustępującym po wytrysku. Ze względu na brak wystarczających danych literaturowych, a także informacji na temat chorobowości schorzenie to często nie jest rozpoznawane, spotyka się z niezrozumieniem bądź jest błędnie interpretowane jako wyraz nadpobudliwości seksualnej. Wśród kobiet, u których diagnoza wskazywała na PSAD większość jest w dobrym stanie zdrowia, pozostaje w długotrwałych heteroseksualnych związkach partnerskich oraz ma wyższe wykształcenie.

Etiologia schorzenia w dalszym ciągu pozostaje w sferze rozważań, a jako prawdopodobne uznaje się — zmiany w centralnym układzie nerwowym (chorobowe,

pourazowe). Jako patomechanizm podaje się przewlekłą stymulację nerwów autonomicznych łechtaczki, warg sromowych lub/i pochwy wtórną do patologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN):

- zaburzenia w obrębie nerwów obwodowych (np. nadwrażliwość bądź uwięźnięcie nerwów unerwiających miednicę);
- zmiany naczyniowe (np. przekrwienie miednicy);
- mechaniczny ucisk na struktury genitalne;
- leki — trazodon, gdzie jako prawdopodobne podłoże patofizjologiczne podaje się zdolność leku do hamowania skurczu, bądź zwiększenia relaksacji mięśniówki gładkiej genitaliów, leki hamujące zwrotny wychwyt serotoniny (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors);
- czynniki psychologiczne rozpatruje się zarówno jako tło zaburzeń, jak i element zaostrzający przebieg schorzenia;
- stymulacja seksualna, masturbacja.

Wiele przypadków wydaje się jednak być idiopatycznymi, nawet po szczegółowej, wyczerpującej analizie historii choroby etiologia pozostaje niejasna. W związku z tym nie ma jednolitych schematów leczenia i w takim przypadku zaleca się terapię kompleksową: psychoedukacyjną, kognitywno-behawioralną oraz fizykoterapię.

Kontynuacją pracy na temat seksualności kobiet było określenie czynników predysponujących orgazm u młodych kobiet zaprezentowanych w pracy pt. *Orgasm determining factors in young females* (Skrodzka M., Kudelski J., Chlabicz M., Werel T., Darewicz B. Journal of Sexual Medicine 2012 : 9, 2012 : 9, suppl. 5, s. abstr. no P-02-031). U młodych kobiet orgazm odczuwany jest jako skurcze pochwy przez ponad 67% kobiet, zwiększone wydzielanie płynu obserwuje prawie 40% badanych, z czego ok. 4% wytrysk analogiczny do męskiej ejakulacji. W związku z tym badaliśmy dalej czynniki mogące wpływać na osiągnięcie orgazmu. Potwierdzono istotną statystycznie zależność od:

- rodzaju stosowanej antykoncepcji,
- urozmaicenia życia seksualnego: akcesoria z sex shopu, aktywności podczas współżycia, zmiany pozycji podczas stosunku
- czasu trwania stosunku
- procentu satysfakcjonujących zbliżeń
- rodzaju przeżywanego orgazmu.

U pań stosujących prezerwatywy nie obserwowano niższego odsetka osiągających orgazm, wręcz przeciwnie z tej grupy nieco częściej osiągały orgazm (zawsze i łatwo 7,88%) niż kobiety stosujące inne metody antykoncepcji. Podobnie w przypadku środków antykoncepcyjnych dla kobiet, ankietowane, które je stosują nieznacznie częściej wybierają odpowiedź orgazm osiągam zawsze w sprzyjających warunkach 42,76%, oraz zazwyczaj 24,34%. Młode kobiety urozmaicające swoje życie seksualne używając akcesoriów z sex shopu nieco częściej szczytują, zawsze 8,33 % oraz w sprzyjających warunkach 55,56% vs. odpowiednio 6,88% i 40,94% u badanych, które ich nie używają. Natomiast panie, które zazwyczaj osiągały orgazm, najczęściej nie używają ww. akcesoriów 27,17% vs. używające 13,89%. Co więcej, częściej orgazm osiągały ankietowane, których stosunek trwa dłużej – czyli w przedziałach: 30-60 minut, godzinę i więcej oraz 10-30 minut vs. poniżej 10 minut.

Młode kobiety będące bardziej aktywne, z inicjatywą w sytuacjach intymnych oraz zmieniające pozycje podczas jednego stosunku szczytują częściej, niż te wykazujące bierną postawę i stałość pozycji seksualnej. Procentowa satysfakcja ze zbliżeń zależy od częstości osiąganych orgazmów, im częściej ankietowane osiągały orgazm, tym większy procent zbliżeń uznały za satysfakcjonujący. Panie określające swój orgazm zarówno, jako pochwowy, jak i łechtaczkowy szczytują ze zbliżoną częstością, z niewielką przewagą odpowiedzi zawsze i w sprzyjających warunkach na korzyść orgazmu pochwowego.

Oprócz badań nad seksualnością młodych kobiet i wieku rozrodczego w pracy „**Problemy urologiczne kobiet okresu pomenopauzalnego**” (Darewicz B., Skrodzka M., **Kudelski J.** Przegląd Menopauzalny 2008: 7, 4, s. 175-183) określiłem problemy urologiczne kobiet wieku pomenopauzalnego, w tym zaburzenia seksualne.

Okres okołomenopauzalny u kobiet wiąże się z obniżeniem jakości życia. Spadek poziomu estrogenów prowadzi do dysfunkcji wielu narządów i układów. W pracy przedstawiono problemy urologiczne kobiet okresu pomenopauzalnego. Opisano wpływ poziomu estrogenów na fizjologię i patofizjologię układu moczowego. Scharakteryzowano czynniki ryzyka schorzeń urologicznych występujących w tym okresie (nietrzymanie moczu, nawracające infekcje, podrażnienie pęcherza, zaburzenia funkcji seksualnych) oraz możliwości ich leczenia.

Zmniejszenie stężenia estrogenów w okresie menopauzy wywołuje charakterystyczne objawy naczynioruchowe – uderzenia gorąca oraz poty nocne. Oznaki atrofii urogenitalnej pojawiają się zazwyczaj później, kilka lat po menopauzie. W okresie pomenopauzalnym suchość oraz atrofia nabłonka pochwy prowadzą do jego ścięczenia, zwiększając podatność na infekcje i urazy mechaniczne. Estrogeny, będące czynnikiem ochronnym, stymulują produkcję glikogenu, który jest substratem dla naturalnej flory bakteryjnej pochwy (*Lactobacillus*

vaginalis – pałeczki *Döderleina*) do tworzenia kwasu mlekowego, dzięki któremu utrzymane jest pH ~4. Brak tego naturalnego mechanizmu zabezpieczającego przed kolonizacją atypowymi drobnoustrojami zwiększa podatność na infekcje, szczególnie bakteriami migrującymi ze skóry sromu i okolicy odbytu (*Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Escherichia coli*). Prawidłowa diagnostyka i terapia kobiet w wieku pomenopauzalnym zawsze wymaga współpracy ginekologa oraz urologa. Badanie podmiotowe ujawnić może również suchość pochwy, świąd, uczucie parcia, żółtawe upławy lub dyspareunię. Ocena ginekologiczna ujawnia skrócenie, zwężenie, wygładzenie fałdów pochwowych oraz obniżenie elastyczności pochwy u kobiet w wieku pomenopauzalnym co ma wpływ na jakość życia seksualnego.

Kontynuując badania nad seksualnością wraz z zespołem jako pierwsi w Polsce zastosowaliśmy leki wazoaktywne podawane w formie iniekcji do ciał jamistych: początkowo papawerynę, a następnie prostaglandynę E1. Wyniki porównawcze tych 2 form leczenia porównałem w pracy pt. „**Wartość diagnostyczna prostaglandyny E1 w porównaniu z testem papawerynowym w diagnostyce impotencji**” Gałek L., Darewicz J., Darewicz B., **Kudelski J.** Urologia Polska 1995: T.48 nr 2, s.140-142). Wstrzykiwanie dojamiste leków naczynioruchowych znacząco uprościło diagnostykę i leczenie impotencji. Szerokie zastosowanie znalazła papaweryna użyta po raz pierwszy przez Viraga w 1982 r., ale z uwagi na częste powikłania w postaci priapizmu poszukiwano innych leków przydatnych do tego celu. Jednym z nich była prostaglandyna E1 (PGE 1), która powoduje rozkurcz tętnic ciała jamistego i powoduje erekcję. W Klinice Urologii Akademii Medycznej w Białymstoku zastosowaliśmy prostaglandynę E1 (Alprostadil Up-John) w dawce 20 mg w postaci iniekcji dojamistych w diagnostyce zaburzeń funkcji płciowych u 64 chorych. Reakcje oceniano jako pozytywną, kiedy erekcja następowała w czasie 10 min. od podania, a uniesienie prącia z pozycji mikcyjnej wynosiło 90° lub więcej. W ten sam sposób ci sami pacjenci mieli wykonany test z iniekcją dojamistą papaweryny w dawce 40 mg. Reakcję oceniano według takich samych kryteriów jak przy teście z PGE 1. Oprócz tych dwóch testów wszyscy pacjenci mieli wykonywane rutynowe badania diagnostyczne takie jak: napięcie wzwodów nocnych (NPT), ocenę odruchu opuszkowo-jamistego (BCR), ocenę przepływu w tętnicach ciała jamistego metodą Dopplera, kawernozografię dynamiczną i w uzasadnionych przypadkach arteriografię tętnic biodrowych wewnętrznych. Ponadto wszyscy chorzy konsultowani byli przez psychologa i psychiatrę. Uzyskane wyniki wykazały wysoką efektywność PGE 1 w indukowaniu erekcji. Jest to substancja endogenna i z tego powodu wywołuje reakcje bardziej fizjologiczną bez objawów ubocznych i zmian w ciele jamistym. W odróżnieniu od papaweryny nie powoduje zwłóknienia tkanki ciała jamistego i następowej deformacji prącia. Oprócz tego istnieje bardzo małe ryzyko

wystąpienia przedłużonych erekcji co w naszym materiale obserwowaliśmy tylko u 1 pacjenta i aż u 8 po teście papawerynowym.

Opierając się na swoich spostrzeżeniach wydaje się, że PGE 1 jest bardziej bezpieczna w użyciu niż papaweryna. Wartość diagnostyczna PGE 1 jest jednak ograniczona z uwagi na to, iż powoduje fałszywie dodatnie reakcje nawet u chorych ze zmianami organicznymi. Miało to potwierdzenie w naszych obserwacjach, gdzie na 32 pozytywne odpowiedzi z PGE 1 po wcześniejszym negatywnym teście papawerynowym stwierdzono zmiany naczyniowe u 18 chorych i w efekcie wymagali oni zabiegów mikrochirurgicznych.

Zabiegi mikrochirurgiczne w leczeniu impotencji były podstawą leczenia terapeutycznego w Klinice Urologii AM w Białymstoku w latach 80 i początku lat 90 ub. wieku. W Klinice Urologii AMB były na porządku dziennym, gdzie kwalifikowaliśmy do tego sposobu leczenia pacjentów z całej Polski. Zabieg był obciążony potencjalnym ryzykiem powikłań w postaci nieuszczelności zespolenia, ryzykiem krwawienia pooperacyjnego, przekrwieniem członka, zakażeń rany pooperacyjnej. Jako pierwszy opisałem niespotykane powikłanie operacji mikrochirurgicznej w postaci urazowego oderwania tętnicy nabrzuszej dolnej. W artykule „*Urazowe oderwanie tętnicy nabrzuszej dolnej po wykonaniu operacji mikronaczyniowej z powodu impotencji*” (Kudelski J., Werel T. Urologia Polska 1992: 45, 1, s.41-42) w którym przedstawiłem 39-letniego mężczyznę, leczonego w Klinice Urologii z powodu zaburzeń funkcji płciowych. Chory po upływie miesiąca od wykonanej operacji naczyniowej sposobem Virag III doznał urazowego oderwania tętnicy nabrzuszej dolnej powyżej miejsca mikrozespolenia. Urwanie tętnicy nabrzuszej dolnej jest powikłaniem bardzo rzadkim. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono tego typu doniesienia. Z tego powodu pragniemy przedstawić własną obserwację.

Arterializacja żyły grzbietowej głębokiej prącia sposobem Virag polega na zespoleniu tętnicy nabrzuszej dolnej z żyłą grzbietową prącia głęboką sposobem koniec do końca. Przebieg pooperacyjny niepowikłany. Badanie przepływu krwi wykonane po operacji wykazało drożność zespolenia. Pacjent wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym. Chory został przyjęty ponownie z powodu pojawienia się nagłego bólu w okolicy spojenia łonowego, który wystąpił po silnym uciśnięciu przez krawędź bagażnika samochodowego. Badaniem przedmiotowym stwierdzono rozległy krwiak podbrzusza, prącia i moszny. Podejrzewając uszkodzenie układu naczyniowego odsłonięto miejsce zespolenia ewakuując dużą ilość skrzepów. Stwierdzono urwanie tętnicy nabrzuszej dolnej ok. 0,5 cm od miejsca zespolenia. Ze względu na bardzo duży krwiak zrezygnowano z doraźnej reanastomozy podwiązując tętnicę nabrzuszną dolną. W przedstawionej obserwacji przyczyna urwania tętnicy nabrzuszej

dolnej wydaje się być złożona i należy ją wiązać z konwergencją dwóch składowych: siły rozciągającej i uciskającej tętnicę do spojenia łonowego. Niewątpliwy wpływ miał też fakt przemieszczenia tętnicy pod skórę, przez co straciła ona naturalną osłonę tkanek. Planowana operacja naprawcza polegała na ponownym zespoleniu tętnicy nabrzusznej dolnej z żyłą grzbietową głęboką prącia. Era farmakoterapii zaburzeń erekcji rozpoczęła się w marcu 1998 roku wprowadzeniem na rynek farmaceutyczny sildenafilu (Viagra, firmy Pfizer). W 2003 r. pojawiły się leki o podobnym działaniu. W sierpniu preparat na bazie chlorowodoru wardenafilu, produkowany przez firmę Bayer Levitra, a w listopadzie Tadalafil amerykańskiej firmy Lilly. Są to substancje zaliczane do inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), będącej enzymem występującym w ciałach jamistych prącia.

Na skutek pobudzenia seksualnego, w ciałach jamistych prącia następuje uwalnianie tlenu azotu. Tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia, co skutkuje wzwodem prącia. Cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP) jest następnie rozkładany w ciałach jamistych, głównie przez PDE5. Zahamowanie aktywności PDE5 skutkuje zwiększeniem stężenia cGMP, a co za tym idzie, skurczem mięśni gładkich w ciałach jamistych, napływem krwi do ciał jamistych i erekcją. Substancją, która w wybiórczy sposób hamuje ten enzym są sildenafil, wardenafil i tadalafil. Substancje te nie zwiększają wytwarzania cGMP, a jedynie hamują jego rozkład, co może wywołać wzwód tylko w czasie pobudzenia seksualnego. Leki te wprowadzone na rynek farmaceutyczny były przedmiotem badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo. Brałem udział w wielośrodkowych badaniach tych 3 wymienionych leków wykazujących efektywność leczenia w populacji mężczyzn z zaburzeniami erekcji.

Poniżej przedstawiam zestawienie prac na temat tego zagadnienia:

- 1) Darewicz B., Werel T., Chlabicz M., **Kudelski J.**, Skrodzka M., Nowiński A. *An open, multicenter flexible dose escalation study to evaluate the efficacy and safety of sildenafil administered as required to male patients with erectile dysfunction.* Progress in Health Sciences 2012: 2, 2, s. 79-83.
- 2) Darewicz B., **Kudelski J.**, Skrodzka M., Chlabicz M., Malczyk E. *The real-life safety and efficacy of vardenafil: an international post-marketing surveillance study - results from 2543 Polish patients.* European Urology Supplements 2009 : 8, 8, s. 600-600.

- 3) Skrodzka M., **Kudelski J.**, Darewicz B.

Tadalafil - doświadczenia kliniczne.

Przegląd Urologiczny 2009 : 10, 5, s. 11-14.

- 4) Darewicz B., **Kudelski J.**, Chlabicz M., Wronka M., Kozłowska-Boszko B.
Vardenafil treatment of erectile dysfunction in depressive and nondepressive men (VALOR study) - pilot results from 958 Polish patients.

Journal of Sexual Medicine 2008 : 5, suppl. 2, s. 76-77. IF- 5,393,MeiN-140,00

Wspólnie z Kliniką Chirurgii Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku przeprowadziłem również projekt badawczy oceniający zaburzenia funkcji płciowych po operacjach usunięcia odbytnicy. W pracy pt. „**Zaburzenia funkcji płciowych po operacjach usunięcia odbytnicy**” (Tołwiński W., **Kudelski J.**, Piotrowski Z., Darewicz B., Darewicz J., Dębowska I. Urologia Polska 2000: T. 53 suppl. 2a, s. 127 – 128) wykazałem statycznie istotny wpływ zabiegów chirurgicznych w miednicy małej na seksualność własną, w związku partnerskim oraz zaburzeniach funkcji płciowych zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Odrębnym zagadnieniem w moich zainteresowaniach klinicznych była ocena wpływu procesu andropauzy i starzenia się mężczyzny na funkcje seksualne w tym zaburzenia erekcji.

Tematykę tą przedstawiłem w trzech opracowaniach:

- 1) Darewicz B., Skrodzka M., **Kudelski J.**

Aktywność seksualna chorych na łagodny rozrost stercza.

Przegląd Urologiczny 2008: 9, 5, s. 38-42.

- 2) Darewicz B., Skrodzka M., **Kudelski J.**, Chlabicz M., Malczyk E.

Starzenie się mężczyzny a zaburzenia erekcji.

Urologia Polska 2008: 61, 1, s. 5-9.

- 3) Darewicz B., **Kudelski J.**, Chlabicz M., Skrodzka M.

Zaburzenia erekcji - algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Standardy Medyczne 2007: T. 4 nr 5, s. 534-540.

W opublikowanych artykułach przedstawiono problematykę zaburzeń funkcji seksualnych w populacji starzejących się mężczyzn. Omówiłem w nich patomechanizmy zaburzeń erekcji oraz wpływ środowiska hormonalnego w okresie andropauzy na funkcje fizjologiczne z uwzględnieniem funkcji seksualnych. Z wiekiem następuje stopniowe upośledzenie funkcji wielu układów hormonalnych, objawiające się obniżeniem stężenia hormonów oraz ich biologicznej aktywności. Stwierdza się spadek testosteronu i jego pochodnych we krwi, co wyraźnie manifestuje się w wielu przejawach męskiego życia. Stan

ten określa się jako andropauza, zespół niskiego testosteronu (LTS – low testosterone syndrome), deficyt androgenów u starzejącego się mężczyzny (ADAM – Androgen Deficiency in the Aging Male), jak również późny hipogonadyzm (LOH – late-onset hypogonadism). Zwraca się uwagę na związek zaburzeń erekcji ze zdrowiem w aspekcie fizycznego i psychosocjalnego funkcjonowania, jak również znaczący wpływ na jakość życia mężczyzn, ich partnerek i rodzin. Wobec wydłużania się średniej długości życia i wzrostu procentowego udziału osób starszych w populacjach europejskich, wyzwaniem dla medycyny jest zapewnienie jak najlepszej jakości życia i jak najdłuższego zachowania sprawności, w tym również seksualnej. Dlatego też nie powinno się zapominać, iż niezbędną składową kompleksowo zebranego wywiadu są pytania o funkcje seksualne. Na podstawie tych informacji i prostego badania fizykalnego często można już wnioskować o podłożu zaburzeń ED. Zaproponowałem, więc algorytmy diagnostyczne i podałem schemat postępowania terapeutycznego zaburzeń wzdrodu prącia w grupie starzejących się mężczyzn.

Efektem współpracy z Zakładem Patomorfologii UMB był opis po raz pierwszy w literaturze polskiej zespołu aplazji komórek germinalnych „*Sertoli cell only syndrom - jako przyczyna niepłodności*” (Kudelski J., Dzieciół J. Urologia Polska 1992: 45, 3, s.211-213).

Jest to schorzenie charakteryzujące się obecnością komórek Leydiga i Sertoliego oraz brakiem nabłonka plemnikotwórczego. Obecnie w celu określenia tej jednostki używa się nazw: Sertoli Cell Only Syndrom, germinal aplasia lub del Castillo's syndrom. Cechami tego zespołu są: 1. normalny fenotyp męski z prawidłową wirylizacją bez cech ginekomastii, 2. brak odchyleń w badaniu przedmiotowym oprócz obustronnie małych jąder o prawidłowej konsystencji, 3. genotyp męski 46XY, 4. azoospermia.

Przeprowadzone badania, w tym biopsja jądra wykazała:

- pozbawione komórek germinatywnych kanaliki o prawidłowej błonie podstawnej,
- Pojedynczą warstwę komórek Sertoliego zawierającą często w cytoplazmie wakuole tłuszczowe,
- Prawidłową liczbę komórek Leydiga.

Zespół ten jest, więc histologicznym wykładnikiem różnorodnych czynników uszkadzających jądro, o charakterze wrodzonym lub nabytym. Ze względu, jednak na wrodzoną etiologię u większości chorych nie istnieją możliwości leczenia tego schorzenia.

Ad. 6 Rola metali ciężkich w patologii raka pęcherza moczowego

Narażenie na ołów wiąże się z różnymi problemami zdrowotnymi, w tym rakiem. Ołów jest metalem toksycznym, który może wpływać na wiele układów w organizmie, a długotrwałe narażenie na ten pierwiastek może mieć poważne konsekwencje. Chociaż zatrucie ołowiem często wiąże się z problemami neurologicznymi i rozwojowymi, to jest ono również powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer) sklasyfikowała ołów jako substancję rakotwórczą kategorii zagrożenia 2B, co oznacza, że jest ona rakotwórcza dla ludzi. Jednym z najlepiej znanych powiązań jest związek między narażeniem na ołów a zwiększonym ryzykiem raka nerki. Badania wykazały, że osoby o wyższym poziomie narażenia na ołów, czy to w wyniku narażenia zawodowego, czy skażenia środowiska, są obarczone większym ryzykiem zachorowania na raka nerki w porównaniu z osobami o niższym poziomie narażenia. Wiele badań epidemiologicznych i eksperymentalnych wskazuje na silną rolę rakotwórczych pierwiastków również w etiologii raka pęcherza moczowego.

W związku z powyższym celem pracy "*Lead concentration in the bladder tissue and blood of patients with bladder cancer*" (Gołabek T., Darewicz B., Borawska M., Markiewicz R., Socha K., Kudelski J. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(6):467-70). IF- 0,883. MNiE- 5,00 było zbadanie związku pomiędzy stężeniem ołowiu a pęcherza moczowego. Z zastosowaniem metody atomowej spektrometrii absorpcyjnej zmierzono stężenie ołowiu we krwi i tkance raka pęcherza moczowego pacjentów chorych na raka pęcherza moczowego, a następnie porównano je z grupą osób zdrowych. Przeprowadzone analizy wykazały, iż stężenie ołowiu osiągało statystycznie wyższe wartości zarówno w tkance raka pęcherza moczowego, jak i we krwi pacjentów z tym nowotworem w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano, jednak związku pomiędzy stężeniem ołowiu w tkance raka pęcherza moczowego i krwi pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Chociaż inicjacja nowotworu jest procesem wieloczynnikowym, na który wpływają zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe jak i styl życia, to wydaje się, że narażenie na ołów może przyczyniać się do inicjacji raka poprzez takie mechanizmy jak: wzrost syntezy reaktywnych form tlenu, uszkodzenie DNA, upośledzenie mechanizmów naprawy DNA czy rozregulowanie szlaków sygnałowych zaangażowanych w proliferację, przeżycie i angiogenezę komórek.

W związku z powyższym, wyniki badań sugerują, że istnieje związek pomiędzy ekspozycją na ołów a inicjacją i rozwojem raka pęcherza moczowego.

Miedź i cynk to niezbędne pierwiastki śladowe, które odgrywają ważną rolę w różnych procesach fizjologicznych, w tym wzroście, rozwoju i funkcjonowaniu układu

odpornościowego. Chociaż zarówno miedź, jak i cynk są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórek, brak równowagi lub rozregulowanie ich poziomów może potencjalnie przyczynić się do rozwoju raka poprzez wiele mechanizmów. W pracy pt. **"Copper, zinc, and Cu/Zn ratio in transitional cell carcinoma of the bladder"** (Gołąbek T., Darewicz B., Borawska M., Socha K., Markiewicz R., Kudelski J. *Urol Int.* 2012;89(3):342-7) podjęliśmy próbę oceny związku pomiędzy cynkiem, miedzią i rozwojem nowotworu pęcherza moczowego. Stężenie cynku i miedzi oraz stosunek Cu/Zn w próbkach krwi i tkanek raka pęcherza moczowego od pacjentów z tym nowotworem porównano z wartościami z grupy kontrolnej. Ilość pierwiastków śladowych w każdej próbce tkanki określono za pomocą atomowej spektrometrii absorpcyjnej. O ile stężenia miedzi w tkance raka pęcherza moczowego osiągnęły statystycznie wyższe wartości, o tyle cynku w surowicy i tkance pęcherza moczowego pacjentów z tym nowotworem było znacznie niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Co ciekawe, stosunek Cu/Zn w surowicy był istotnie wyższy w grupie chorych na raka pęcherza moczowego i był większy w zaawansowanym stadium nowotworu. Uzyskane wyniki sugerują więc związek pierwiastków śladowych z występowaniem raka pęcherza moczowego. Wyższe poziomy miedzi mogą prawdopodobnie odgrywać rolę w indukcji i rozwoju guza pęcherza moczowego. Ponadto niższy poziom cynku może nasilać inicjację i sprzyjać rozwojowi nowotworów pęcherza moczowego ze względu na zmniejszone działanie przeciwutleniające i ochronne tego pierwiastka.

Badania eksperymentalne wykazały, że kadm może indukować powstawanie nowotworów łagodnych i złośliwych w różnych miejscach, w tym w układzie moczowym. Podobnie analizy epidemiologiczne osób narażonych na działanie kadmu wykazały możliwy związek między kadmem a rakiem nabłonka pęcherza moczowego. Kadm po wchłonięciu gromadzi się w pęcherzu, gdzie może wywierać bezpośredni toksyczny wpływ na komórki nabłonka dróg moczowych wyściełające ścianę pęcherza. Ponadto kadm może sprzyjać karcynogenezie poprzez mechanizmy takie jak stres oksydacyjny, stany zapalne i zakłócanie procesów naprawy DNA. Jednakże badania opisane w publikacji **"Cadmium in urothelial carcinoma of the bladder"** (Gołąbek T., Darewicz B., Kudelski J., Socha K., Markiewicz-Żukowska R., Chłosta P., Okoń K., Borawska M. *Pol J Pathol* 2014; 65 (1): 55-59) były pierwszymi, w których z zastosowaniem atomowej spektrometrii absorpcyjnej zmierzono stężenie kadmu w tkance guza pęcherza moczowego i w tkance nienowotworowej. Dodatkowo porównaliśmy stężenie kadmu we krwi pacjentów z nowotworami pęcherza moczowego z próbkami kontrolnymi pobranymi od zdrowych osób. O ile mediana stężeń kadmu osiągnęła statystycznie niższe wartości w tkance raka pęcherza moczowego w porównaniu z tkanką

nienowotworową, o tyle mediana poziomów kadmu we krwi nie wykazała żadnej statystycznej różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Średnie stężenia kadmu w tkance pęcherza moczowego, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, w porównaniu z tkanką bez nowotworu, wykazały tę samą zależność zarówno w przypadku guzów nienaciekających mięśnie, jak i guzów naciekających mięśnie. Badanie to wykazało, że u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego poziom kadmu w tkankach był niższy niż u osób bez nowotworu, przy czym nie stwierdzono różnic w poziomach Cd we krwi pomiędzy obiema grupami pacjentów objętych badaniem.

Chrom jest znanym czynnikiem rakotwórczym dla ludzi i przypuszcza się, że jest przyczyną kilku nowotworów, w tym białaczki i nowotworów płuc, nosa czy zatok nosowych. Co więcej, istnieją dowody epidemiologiczne sugerujące, że chrom jest prawdopodobnie czynnikiem rakotwórczym pęcherza moczowego. Dodatkowo zaobserwowano wyższe stężenia chromu w moczu osób zawodowo narażonych na działanie tego pierwiastka, co sugeruje jego możliwy udział w karcynogenezie dolnych dróg moczowych. Stąd też celem pracy pt. **„Chromium in urothelial carcinoma of the bladder”** (Gołąbek T., Socha K., Kudelski J., Darewicz B., Markiewicz-Żukowska R., Chłosta P., Borawska M. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):602-605). IF- 1,116. MEiN-100,00 było zbadanie związku pomiędzy chromem a rakiem pęcherza moczowego. Mediana stężeń chromu osiągnęła statystycznie wyższe wartości w tkance raka pęcherza moczowego w porównaniu z tkanką nienowotworową. Przeciwnie, w surowicy nie odnotowano żadnej statystycznej różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana poziomów chromu w tkance pęcherza moczowego, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, w porównaniu z tkanką bez nowotworu, wykazała tę samą zależność zarówno w przypadku guzów nienaciekających mięśnie, jak i guzów naciekających mięśnie. Podsumowując, pacjenci z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego wykazują zmiany w poziomach chromu w tkankach, co sugeruje związek między tym nowotworem a metalami ciężkimi. Wyższe poziomy chromu mogą odgrywać rolę w indukcji i rozwoju guza pęcherza moczowego lub mogą być wynikiem procesu nowotworowego.

Ad. 7 Prokoagulant nowotworowy

Kolejnym moim tematem zainteresowań badawczych była ocena aktywności nowotworowego prokoagulanta w wybranych nowotworach układu moczowego. Biochemiczne markery nowotworowe coraz częściej pozwalają na wczesne wykrycie choroby nowotworowej i skuteczne jej leczenie. Jednak w diagnostyce onkologicznej brak jest markerów charakteryzujących się wysoką czułością i swoistością. Badania ostatnich lat

zwracają uwagę na nowy biochemiczny marker nowotworowy, którym jest proteinaza cysteinowa nazwana prokoagulantem nowotworowym (cancer procoagulant, CP). Zaobserwowano, że enzym ten występuje u ludzi chorych na nowotwory złośliwe, a nie występuje u osób zdrowych. Aktywuje on kaskadę krzepnięcia krwi w chorobie nowotworowej poprzez bezpośrednią aktywację czynnika X bez udziału fosfolipidów, czynnika VII i czynnika VIII. Ponieważ CP występuje u chorych z nowotworami złośliwymi, istnieje możliwość wykorzystania badania jego aktywności nie tylko do wykrywania raka, ale również do monitorowania leczenia chorych oraz wczesnego wykrywania wznowy.

Wysoką aktywność CP stwierdzono w przypadkach raka przełyku, żołądka i jelita grubego, płuca, piersi, raka trzonu macicy i jajnika oraz innych nowotworów. Biorąc powyższe pod uwagę celem mojej pracy była ocena aktywności prokoagulanta nowotworowego w surowicy krwi pacjentów z rakiem nerki oraz w tkankach raka nerki, jak również próba wykorzystania badania tego enzymu w diagnostyce onkologicznej układu moczowego (Darewicz B., Gałek L., Gorzel M., Domel T., **Kudelski J.**, Szajda S., Skrzydlewski Z. „Przydatność prokoagulanta nowotworowego (CP) do wykrywania raka nerki i raka pęcherza moczowego” Współczesna Onkologia-Contemporary Oncology 2003 : Vol. 7 no 6, s. 401-403). Materiał badany stanowiły tkanki raka nerki oraz tkanki prawidłowe sąsiadujące z nowotworem, niezmięcone chorobowo, pobrane w czasie zabiegu operacyjnego i potwierdzone badaniem histopatologicznym. Raka nerki (carcinoma clarocellulare renis) rozpoznano w II stopniu klinicznego zaawansowania. Badani nie byli uprzednio poddani chemioterapii ani radioterapii. Aktywność CP w surowicy krwi oznaczono metodą koagulacyjną wg Gordona i Bensona, a jego aktywność wyrażono czasem krzepnięcia w sekundach (s). Wyższa aktywność badanego enzymu powodowała skrócenie czasu krzepnięcia, a niższa wydłużała czas krzepnięcia. Aktywność CP oznaczono również w 10% homogenatach tkanek raka nerki i tkanek prawidłowych, selektywną dla tego enzymu metodą chromogenną wg Collucci i wsp. i wyrażano ją ilością uwolnionej p-nitroaniliny (pNa) w nmol/mL. Uzyskane wyniki wskazują, że aktywność CP w surowicy krwi chorych z rakiem nerki wynosi 98,5 s ($\pm 23,0$ s), natomiast aktywność CP w surowicy krwi osób zdrowych ma wartość 293,7 s ($\pm 21,4$ s) . Aktywność CP w homogenatach tkanek raka nerki wynosi 40,8 ($\pm 14,6$) nmol pNa/mL, a w homogenatach prawidłowej tkanki nerki 23,8 ($\pm 9,3$) nmol pNa/mL. Różnice w aktywności CP między grupami badanymi a odpowiednimi grupami kontrolnymi są wysoce istotne statystycznie ($p < 0,001$). Przeprowadzone badania wskazują, że w przypadkach raka nerki aktywność CP zarówno w surowicy krwi, jak i w homogenatach badanych tkanek nowotworowych, przewyższa aktywność enzymu w sposób znamieny statystycznie,

w odpowiednim materiale kontrolnym. Aktywność CP w surowicy krwi chorych z rakiem nerki była około trzykrotnie wyższa od aktywności badanego enzymu w surowicy krwi osób zdrowych. Również w tkankach raka nerki aktywność CP jest około dwukrotnie wyższa niż w odpowiednich tkankach prawidłowych. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że ocena aktywności CP może być wykorzystana do wykrywania raka nerki. Na podstawie uzyskanych wyników należy przypuszczać, że wykazana podwyższona aktywność CP może powodować wzmożone krzepnięcie krwi u chorych z nowotworami układu moczowego. Na podstawie przeprowadzonych w niniejszej pracy badań oraz danych zawartych w piśmiennictwie, należy uznać CP za potencjalny biochemiczny marker nowotworowy, który może być wykorzystany w diagnostyce onkologicznej, zarówno do wykrywania raka, jak również do monitorowania leczenia chorych.

W kolejnej pracy pt. „**Przydatność prokoagulantu nowotworowego (CP) do wykrywania raka nerki i raka pęcherza moczowego**” (Darewicz B., Gałek L., Gorzel M., Domel T., **Kudelski J.**, Szajda S., Skrzydlewski Z. Współczesna Onkologia-Contemporary Oncology 2003: Vol. 7 no 6, s. 401-403) oceniliśmy przydatność aktywności prokoagulantu nowotworowego w surowicy krwi chorych z rakiem nerki lub pęcherza moczowego. Wyniki badania wykazały, że aktywność prokoagulantu nowotworowego była wyższa w przypadku raka pęcherza moczowego niż raka nerki. We wszystkich badanych przypadkach różnice między aktywnością CP w materiale badanym i kontrolnym są istotne statystycznie. Uzyskane wyniki badań wskazują, że aktywność CP w surowicy krwi chorych z rakiem nerki jest około 3-krotnie wyższa, a z rakiem pęcherza moczowego 4-krotnie wyższa od aktywności badanego enzymu w surowicy krwi osób zdrowych. Należy przypuszczać, że badanie aktywności CP może służyć nie tylko do wykrywania raka nerki i raka pęcherza moczowego, ale również do monitorowania leczenia chorych. Wyniki badania aktywności CP w surowicy krwi pacjentów z rakiem nerki i rakiem pęcherza moczowego, gdzie aktywność CP jest znacznie wyższa niż w surowicy krwi osób zdrowych, wskazują, że prokoagulant nowotworowy może być nowym biochemicznym markerem również w diagnostyce onkologicznej układu moczowego. Nasze założenia znalazły potwierdzenie w przeprowadzonych pracach badawczych.

Ad. 8 Potencjał elektrochemiczny komórek nowotworowych

W roku 2012 podjąłem współpracę naukową z Prof. Zbigniewem Figaszewskim z Uniwersytetu w Białymstoku, Wydziału Chemii, Katedry Chemii Fizycznej, Pracownia Bioelektrochemii oraz Uniwersytetu Warszawskiego, Wydział Chemii.

Wraz z P. Profesorem postanowiliśmy zbadać jakie zmiany zachodzą we właściwościach fizykochemicznych błon komórkowych nerek człowieka podczas transformacji nowotworowej. Fosfolipidy są wszechobecne w przyrodzie i są niezbędne dla budowy lipidowej błon komórkowych. Ich właściwości strukturalne i funkcjonalne mają kluczowe znaczenie dla przetrwania komórki. W naszym badaniu postanowiliśmy porównać fosfolipidy zdrowych i nowotworowych ludzkich tkanek nerek, pochodzących od tych samych pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ładunku elektrycznego błony. W związku z tym w pracy pt.: **„Phospholipid Composition and Electric Charge in Healthy and Cancerous Parts of Human Kidneys”** (Szachowicz-Petelska B., Dobrzyńska I., Skrodzka M., Darewicz B., Figaszewski Z., Kudelski J. *J Membr Biol.* 2013; 246(5): 421–425). IF- 2,174. MEiN-70 opisaliśmy prostą i wysoce skuteczną metodę analizy zawartości fosfolipidów. W naszej pracy skoncentrowaliśmy się na zmianach zawartości fosfolipidów (PtdIns, fosfatydyloinozytol; PtdSer, fosfatydyloseryna; PtdEtn, fosfatydyloetanolamina; PtdCho, fosfatydylocholina) w błonach komórkowych raka nerki w stopniu pT1, G2, bez przerzutów w porównaniu do tkanki zdrowej nerki, nieobjętej procesem nowotworowym. Gęstość ładunku powierzchniowego zdrowych i nowotworowych ludzkich tkanek nerek został zmierzony metodą elektroforezy. Pomiary wykonywano przy różnym pH roztworu. W zależności od gęstości ładunku powierzchniowego w funkcji pH wyznaczono stężenia grup funkcyjnych kwasowych (C TA) i zasadowych (C TB) oraz ich średnie stałe asocjacji z jonami wodorowymi (K AH) lub hydroksylowymi (K BOH). Procesowi transformacji nowotworowej towarzyszył wzrost całkowitej ilości fosfolipidów oraz wzrost C TA i K BOH, natomiast K AH i C TB uległy obniżeniu w porównaniu z niezmiennymi komórkami. Odkrycie różnicy we właściwościach fizykochemicznych raka nerki w porównaniu z prawidłową tkanką nerki jest potencjalnie przydatne klinicznie. Takie zmiany, jeśli są obecne w tkankach nerek, mogą pomóc w zlokalizowaniu nowotworu w celu wykonania biopsji i/lub leczenia lub potencjalnie pomóc w poprawie dokładności diagnostycznej w przyszłości.

Tkanka nerek jest szczególnie podatna na działanie reaktywnych form tlenu, co może prowadzić do rozwoju nowotworu. Podczas stresu oksydacyjnego lipidy i białka błonowe są głównymi celami reaktywnych form tlenu (ROS). Praca **„Changes in the Physico-Chemical Properties of Human Kidney Cell Membranes during the Cancer Transformation”** (Szachowicz-Petelska B., Dobrzyńska I., Figaszewski Z., Kudelski J. *Adv Biol Chem* 2014 : 4, 223-231) koncentrowała się na zmianach zawartości fosfolipidów, białek i ładunku elektrycznego zachodzących w błonach komórkowych raka nerki w stopniu pT3, G3 i z przerzutami. Jakościowy i ilościowy skład fosfolipidów oraz obecność integralnych białek

błonowych oznaczono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Do określenia gęstości ładunku powierzchniowego błony komórkowej ludzkiej nerki zastosowano elektroforezę. Wykazano, że procesowi transformacji nowotworowej towarzyszył wzrost poziomu fosfolipidów oraz zmiana poziomu białek integralnych, tj. spadek fenyloalaniny, tyrozyny, cysteiny i argininy. Co więcej, proces transformacji nowotworu znacząco wzmacniał zmiany gęstości ładunku powierzchniowego błony komórkowej ludzkiej nerki. Podsumowując, struktura i funkcja błony komórkowej nerek ulega modyfikacji w wyniku zmiany nowotworowej. Odzwierciedlają to zmiany w ilości białek, fosfolipidów i ładunku elektrycznym błony komórkowej ludzkiej nerki.

Ad. 9 Zagadnienia kliniczne

W roku 1992 nawiązałem współpracę naukowo-badawczą z Instytutem Diagnostyki Laboratoryjnej UMB celem oceny przydatności nowego wskaźnika wydolności kanalików proksymalnych alfa 1-mikroglobuliny (alfa 1-M) w przebiegu kamicy nerkowej. Ludzka a1-mikroglobulina jest glikoproteiną o m. cz. 33 000 D i podobnie jak inne białka drobnocząsteczkowe ulega filtracji w kłębuszkach nerkowych, a następnie z moczu pierwotnego jest zwrotnie resorbowana w kanalikach proksymalnych. A 1-M obok beta2-mikroglobuliny, białka wiążącego retinol (RBP) oraz N-acetyl-beta--D-glukos-amidazy (NAG) została uznana za czuły wykładnik dysfunkcji kanalików nerkowych. Białkomocz jest powszechnie uznany za laboratoryjny wskaźnik chorób nerek. Stwierdzone w moczu białka wysokocząsteczkowe wskazują na uszkodzenie kłębuszków nerkowych zaś białka drobnocząsteczkowe świadczą o uszkodzeniu kanalików nerkowych. Celem podjętych badań było sprawdzenie czy wydalanie a1-m z moczem może być wskaźnikiem dysfunkcji kanalików nerkowych w przebiegu kamicy nerkowej (Mantur M., Darewicz B., Matowicka-Karna J., **Kudelski J.**, Darewicz J., Prokopowicz J., Jakubowska-Kuźmiuk I. „**Alfa 1-mikroglobulina (alfa1-M) w moczu jako białkowy wskaźnik wydolności kanalików proksymalnych w przebiegu kamicy nerkowej**” Urologia Polska, 1993: 46, 2, s.149-151)

Badaniami objęto chorych z kamicą nerkową, leczonych w Klinice Urologii. Materiałem do badań był mocz z dobowej zbiórki zabezpieczony przed rozpadem a1-m przez alkalizację do pH 7,0 wg Donaldsona oraz krew pobrana na skrzep z żyły łokciowej. Zakres zaprogramowanych badań uwzględniał oznaczanie stężenia a1-m w surowicy oraz a1-m, albuminy i kreatyniny w moczu dobowym. Stężenie a1-m oraz albuminy wyrażono w mg/L oraz mg/g kreatyniny. W moczu 16% badanych, nie stwierdziliśmy wydalania a1-m. U pozostałych chorych poziom tego białka wynosił średnio 23,77 mg/L, maksymalnie 99,00 mg/L

). U osób zdrowych wydalanie al-m nie powinno przekraczać 14 mg/g kreatyniny. W badaniach naszych uzyskaliśmy znacznie wyższy wskaźnik wydalania tego białka (328,42 mg/g kreatyniny) co może wskazywać na wielokierunkowe uszkodzenie nerek w czasie toczącego się procesu kamicy nerkowej. W oparciu o przeprowadzone badania alfa1-m w moczu, można uznać za marker uszkodzenia kanalików proksymalnych w przebiegu kamicy nerkowej a najlepszym sposobem jego wyrażania jest określenie ilości w mg/L.

W przebiegu dalszych lat mojej pracy klinicznej dokonałem opisu i publikacji zagadnień urologicznych i przypadków kazuistycznych, co stanowiło wyraz moich zainteresowań i poprawy warsztatu pracy naukowej i umiejętności przeglądu piśmiennictwa.

Poniżej przedstawiam wykaz prac:

1. Chlabicz M., Nowiński A., **Kudelski J.**, Malczyk E. *Antyoksydacyjne właściwości i peroksydacja lipidów w raku nerkowokomórkowym*. Urologia Polska 2007: T. 60 suppl. 1, s. 68.
2. Młynarczyk G., Wołyniec P., **Kudelski J.** *Rzadki przypadek przerzutu raka prostaty do prącia*. Central European Journal of Urology 2015 : 68, suppl. 1, s. 118-119.
3. Karaszewski J., Darewicz B., **Kudelski J.**, Werel T., Wołyniec P. *Złamanie prącia z towarzyszącym urazem cewki moczowej opis przypadku*. Seksuologia Polska 2015: 13, 2, s. 59-61.
4. **Kudelski J.**, Darewicz B., Malczyk E. *Pourazowa przetoka cewkowo-udowa*. Urologia Polska 1992: 45, 3, s.224-226.
5. Werel T., Malczyk E., **Kudelski J.** *Rzadka obserwacja chorego z oparzeniem żołądki prącia*. Urologia Polska 1992: 45, 3, s.214-215.
6. **Kudelski J.**, Darewicz J., Darewicz B., Werel T. *Żywienie pozajelitowe chorych po wytworzeniu zastępczego pęcherza jelitowego*. Urologia Polska 1992: 45, Supl., s.123.
7. Werel T., **Kudelski J.**, Darewicz B., Zalewski B. *Całkowite żywienie pozajelitowe metoda jednego worka u chorych po wytworzeniu zastępczego pęcherza jelitowego*. Urologia Polska 1994: 47, 1-2, s.44-47.
8. **Kudelski J.**, Darewicz J., Kubas B. *Patologiczne złamanie kręgosłupa jako pierwszy objaw raka miedniczki nerkowej*. Urologia Polska 1995: T.48 nr 4, s.317-319.
9. Darewicz B., Darewicz J., Rogowski K., Guszcz J., **Kudelski J.** *Przerzuty do odległych narządów jako pierwsze objawy raka nerki*. Urologia Polska 1996: T. 49 nr 4, s. 459-463.

10. Darewicz B., Darewicz J., Borucka A., **Kudelski J.**, Badyda J. *Bóle głowy po znieczuleniu podpajęczynówkowym jako problem w klinice urologicznej.* Urologia Polska 1997: 50, 2, s.175-179.
11. Rogowski K., Sulik M., Darewicz B., **Kudelski J.**, Darewicz J. *Przypadek rodzinnego występowania raka miedniczki nerkowej.* Onkologia Polska 2000: T. 3, 4, s. 189-191.
12. Gołąbek T., Darewicz B., **Kudelski J.**, Sulik M. *Liposarcoma powrózka nasiennego.* Urologia Polska 2005: 58, 4, s. 296-297.
13. Malczyk E., Werel T., **Kudelski J.** *Priapizm jako jeden z pierwszych objawów w zaawansowanym raku pęcherza moczowego.* Urologia Polska 1992: 45, 3, s.218-219.

Jestem także współautorem innych niż wspomniane i opisane wyżej **prac przeglądowych**, które są wynikiem moich zainteresowań naukowych dotyczących przede wszystkim znaczenia prokoagulanty CP, metaloproteinaz i wybranych chemokin w patogenezie nowotworów układu moczowego oraz ich potencjalnego zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej.

1. Szajda S., Darewicz B., **Kudelski J.**, Werel T., Zwierz K., Skrzydlewski Z., Gabrylewski W. *Ocena przydatności badania aktywności nowotworowego prokoagulanty (CP) w diagnostyce onkologicznej układu moczowego.* Polski Merkuriusz Lekarski 2005 : 19, 112, s. 596-599
2. Szajda S., Darewicz B., Gorzel M., Zalewska B., Skrzydlewski Z., **Kudelski J.**, Domel T. *Nowotworowy prokoagulant (CP).* Przegląd Lekarski 2005: 62, 3, s. 169-172
3. Szajda S., Darewicz B., **Kudelski J.**, Chlabicz M., Domel T., Chabielska E., Skrzydlewski Z. *Aktywność nowotworowego prokoagulanty i katepsyny D w surowicy chorych na raka pęcherza moczowego.* Polski Merkuriusz Lekarski 2005 : 18, 108, s. 651-653.
4. Młynarczyk G., **Kudelski J.**, Darewicz B., Galewska Z., Romanowicz L. *Matrix metalloproteinases in urinary system tumours. Part I - Matrix metalloproteinases in renal cell carcinoma.* Progress in Health Sciences 2017: 7, 1, s. 161-168
5. Młynarczyk G., **Kudelski J.**, Darewicz B., Galewska Z., Romanowicz L. *Matrix metalloproteinases in urinary system tumours. Part II - Matrix metalloproteinases in urinary bladder carcinoma.* Progress in Health Sciences 2017: 7, 1, s. 169-174
6. Gudowska-Sawczuk M., **Kudelski J.**, Mroczko B. *The role of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in renal cell carcinoma.* International Journal of Molecular Sciences 2020 : 21, 22, 11 pp, Article ID 8582

Jestem również współautorem **2 rozdziałów w monografiach naukowych:**

1. Sierżantowicz R., **Kudelski J.**, Malczyk E., Darewicz B. „*Opieka pielęgniarska nad pacjentem z kamicą nerkową*” W: Pielęgniarstwo internistyczne. Podręcznik dla studiów medycznych. Red. nauk. Grażyna Jurkowska, Katarzyna Łagoda. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011 s. 319-326. *Mój udział procentowy szacuję na 60%.*
2. Łagoda K., Malczyk E., **Kudelski J.**, Darewicz B. „*Opieka pielęgniarska nad pacjentem z nowotworem nerek i układu moczowego*” W: Pielęgniarstwo internistyczne. Podręcznik dla studiów medycznych. Red. nauk. Grażyna Jurkowska, Katarzyna Łagoda. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011 s. 377-387.

Badania naukowe realizowałem i realizuję we współpracy z jednostkami:

1. **Uniwersytet Medyczny w Lublinie** - Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej.

W ramach dotychczasowej działalności powstała następująca publikacja naukowa potwierdzająca współpracę:

- **Kudelski J.**, Tokarzewicz A, Gudowska-Sawczuk M, Mroczo B, Chłosta P, Bruczko-Goralewska M, Mitura P, Młynarczyk G. *The Significance of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Metalloproteinase 2 (MMP-2) in Urinary Bladder Cancer.* Biomedicines. 2023 Mar 20;11(3):956.

2. **Uniwersytet w Białymstoku** - Wydział Chemii, Katedra Chemii Fizycznej, Pracownia Bioelektrochemii.

W ramach dotychczasowej działalności powstały następujące publikacje naukowe potwierdzające współpracę:

- Szachowicz-Petelska B., Dobrzyńska I., Figaszewski Z., **Kudelski J.** *Changes in the physico-chemical properties of human kidney cell membranes during the cancer transformation.* Advances in Biological Chemistry 2014: 4, s. 223-231.
- Szachowicz-Petelska B., Dobrzyńska I.a, Skrodzka M., Darewicz B., Figaszewski Z., **Kudelski J.** *Phospholipid composition and electric charge in healthy and cancerous parts of human kidneys.* Journal of Membrane Biology 2013: 246, 5, s. 421-425.

3. Medical University of Vienna, Austria – Department of Urology oraz Uniwersytet Jagielloński w Krakowie – Klinika Urologii - *Współpraca międzynarodowa*

W 2022 roku wraz z dr n. med. Moniką Gudowską-Sawczuk z Zakładu Diagnostyki Biochemicznej kierowanego Przez p. prof. Barbarę Mroczko, rozpoczęliśmy współpracę naukową z prof. Piotrem Chłosta z Department of Urology, Medical University of Vienna, Austria oraz Katedra i Klinika Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Celem naszej współpracy jest **próba zrozumienia patomechanizmu oraz poszukiwania markerów diagnostycznych i prognostycznych raka pęcherza moczowego.**

W ramach dotychczasowej działalności powstały następujące publikacje naukowe potwierdzające współpracę:

- **Kudelski J.**, Tokarzewicz A., Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B., Chłosta P., Bruczko-Goralewska M., Mitura P., Młynarczyk G. *The Significance of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Metalloproteinase 2 (MMP-2) in Urinary Bladder Cancer.* Biomedicines. 2023 Mar 20;11(3):956.
- Gudowska-Sawczuk M., **Kudelski J.**, Olkowicz M., Młynarczyk G., Chłosta P., Mroczko B. *The clinical significance of serum free light chains in bladder cancer.* Journal of Clinical Medicine 2023, 12(9), 3294.

5.4. Wykaz projektów naukowych prowadzonych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku

Byłem kierownikiem **4 projektów** oraz **współwykonawcą 5 grantów** statutowych finansowanych ze środków subwencji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

A. Kierownik projektów badawczych realizowanych na UMB:

- 2003 rok – 4-61906L - Równowaga oksydacyjno-redukcyjna i proteolityczno-antyproteolityczna w nowotworach układu moczowego
- 2004 rok - 4-61899L - Równowaga oksydacyjno-redukcyjna w nowotworach układu moczowego

- 2012 rok - 123-61686L - Ocena zmian ładunku elektrycznego błony komórkowej oraz jej składu (białka, fosfolipidy i wolne kwasy tłuszczowe) w komórkach zdrowych i zmienionych patologicznie raka nerki
- 2014 rok - 143-61677L - Ocena zmian ładunku elektrycznego błony komórkowej oraz jej składu (białka, fosfolipidy i wolne kwasy tłuszczowe) w komórkach zdrowych i zmienionych patologicznie raka nerki

B. Współwykonawca:

- 2007 rok - 3-61614L - prof. dr hab. Barbara Darewicz - NGAL /Neutrophil gelatine-association lipocain/ jako wczesny marker nefropatii kontrastowej u pacjentów z kamicią nerkową leczonych metodą przeskrórnej nefrolitotrypsji /PCNL/
- 2012 rok - 123-61685L - prof. dr hab. Barbara Darewicz - Ocena zmian ładunku elektrycznego błony komórkowej oraz jej składu (białka, fosfolipidy i wolne kwasy tłuszczowe) w komórkach zdrowych i zmienionych patologicznie raka pęcherza moczowego
- 2014 rok - 143-61676L - prof. dr hab. Barbara Darewicz- Ocena zmian ładunku elektrycznego błony komórkowej oraz jej składu (białka, fosfolipidy i wolne kwasy tłuszczowe) w komórkach zdrowych i zmienionych patologicznie raka pęcherza moczowego
- 2016 rok - N/ST/ZB/16/001/1181 - prof. dr hab. Sławomir Dobrzycki - Znaczenie testosteronu w stabilnej chorobie wieńcowej oraz ostrych zespołach wieńcowych
- 2017 rok - N/ST/ZB/17/001/1207 - dr Dorota Jurgilewicz - Ocena zastosowania badania PET/MR w diagnostyce sarkoidozy

Zaświadczenie o udziale w projektach prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku znajduje się w **Załączniku nr 10**

5.5. Aplikacje w konkursach Narodowego Centrum Nauki o finansowanie działań naukowych

2023 – złożenie do konkursu Narodowego Centrum Nauki OPUS 26 wniosku o finansowanie działania naukowego, jak kierownik projektu pt. „Udział wybranych metaloproteinaz, chemokin i serpin o potencjale zapalnym i onkogennym w rozwoju raka pęcherza moczowego”.

(Załącznik nr 11)

5.6. Członkostwo w komitetach redakcyjnych czasopism międzynarodowych

- Nie dotyczy

5.7. Informacja o recenzowanych pracach naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych

- Nie dotyczy

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

- Nie dotyczy

6.1. Udział w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji

- 2024 – 54. Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwca 2024 Łódź. Członek Komitetu organizacyjnego i naukowego. Recenzent prac.
- 2002-2024 - 18 edycji Międzynarodowej Konferencji „Zaburzenia Seksualne -postępy w leczeniu.” - członek komitetu organizacyjnego i naukowego. organizowanych przez Oddział Białostocki Polskiego Towarzystwa Urologicznego i Polskie Towarzystwo Medycyny Seksualnej. Ostatnia XVIII Konferencja odbyła się w terminie 26-28 stycznia 2024
- 1997-2009 - 8 edycji Międzynarodowej Konferencji Polsko-Białoruskiego Sympozjum Urologów. - członek komitetu organizacyjnego i naukowego

6.2. Działalność dydaktyczna

Swoją aktywność naukowo-badawczą staram się łączyć z działalnością dydaktyczną na rzecz Uczelni. Moja dotychczasowa aktywność dydaktyczna sprowadza się do następujących dokonań:

- Od 2002 roku jestem opiekunem Koła Naukowego przy Klinice Urologii. Studenci podopieczni koła naukowego byli autorami publikacji naukowych oraz prezentacji zjazdowych prezentowanych na zjazdach krajowych i zagranicznych.
- Jestem promotorem naukowym pracy wielośrodkowej realizowanej z Wydziałem Faculty of Behavioural and Movement Sciences Vrije Universiteit of Amsterdam nt. „Wpływ mediów i zmieniających się trendów medycyny estetycznej na jakość życia seksualnego studentów uczelni medycznych i Wydziałów Psychologii w Polsce i Holandii”.
- Od początku pracy w Klinice Urologii prowadzę zajęcia praktyczne, seminaria i wykłady z zakresu urologii ze studentami V i VI roku Wydziału Lekarskiego. Prowadzę także zajęcia ze studentami medycyny na kierunku anglojęzycznym.
- Prowadzę wykłady studentom III roku kierunku stomatologicznego UMB.
- Prowadzę zajęcia, seminaria i wykłady ze studentami III roku Ratownictwa Medycznego UMB.
- Prowadziłem wykłady na kierunku Pielęgniarstwo UMB.
- Prowadziłem wykłady specjalistyczne z dziedziny urologia w ramach posiedzeń naukowych Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.
- Ukończyłem Kurs pedagogiki i dydaktyki I i II stopnia (2003)
- Od r. 1990-obecnie – odpowiadam za organizację ćwiczeń, dydaktykę i sprawy studenckie w Klinice Urologii. Opracowałem nowy zmodyfikowany program nauczania przedmiotu urologii dla studentów V roku. Jestem autorem pytań testowych do przedmiotu urologii. Jestem współautorem filmów dla studentów z zabiegów endoskopowych.
- Uczestniczę w przygotowywaniu semestralnego planu ćwiczeń z urologii dla studentów kierunku Lekarskiego i Ratownictwa. Przygotowuję sprawozdania z planowanego i wykonanego pensum dydaktycznego Kliniki Urologii.

Ponadto, jestem promotorem 2 prac magisterskich i 1 licencjackiej zrealizowanych na UMB.

Opiekun i kierownik specjalizacji z urologii

— **2005-obecnie** – jestem kierownikiem 5 specjalizacji rezydentów urologii

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

A. Odbylem staże naukowe w następujących ośrodkach:

— Staż naukowo - szkoleniowy w **Urology Department of the “Institut Mutualiste Montsouris”** Paryż, Francja (5-9 lipiec 2000). W trakcie szkolenia doskonałem techniki laparoskopowej prostatektomii oraz miałem możliwość odbyć szkolenie z innowatorskich metod leczenia robotycznego /da Vinci/ oraz leczenia raka stercza metodą HIFU. Kierownikiem naukowym mojego szkolenia był **Prof. Guy Vallancien**

— Staż naukowy w **Department of Urology and Urologic Oncology, University of Florida**, Gainesville ,U.S.A. w okresie 10.11.2003-11.12.2003. W trakcie stażu realizowałem szkolenie w laboratoriach naukowych Kliniki oraz doskonałem techniki operacyjne i endoskopowe. Kierownikiem naukowym mojego pobytu był **Prof. Zev Wajsmann**

— Jako pierwszy w Polsce jestem pomysłodawcą i mam rozpisany projekt na leczenie zaburzeń erekcji metodą endowaskularnej angioplastyki. W tym celu mam zaplanowany staż naukowo-szkoleniowy /sierpień -wrzesień 2024/ w Szpitalu University of Rome To Vergata u **Prof. Giuseppe M. Sangiorgi**.

— Jestem pomysłodawcą oraz realizuję wspólnie z dr hab. n. med. Moniką Gudowską-Sawczuk z Zakładu Diagnostyki Biochemicznej UMB projekt we współpracy z **Faculty of Science Vrije Universiteit Amsterdam** oraz **Faculty of Science University of Amsterdam**. Temat projektu „Ocena nieinwazyjnych biomarkerów raka pęcherza moczowego z zastosowaniem algorytmów sztucznej inteligencji”

8. Popularyzacja nauki i działalność organizacyjna

A. Dokonania związane z popularyzacją nauki

Edukacja społeczna:

- Brałem udział w Podlaskim Tygodniu Profilaktyki i Leczenia Chorób Nowotworowych w Białymstoku
- Przeprowadzałem przesiewowe badania urologiczne w ramach akcji „Prostata męska sprawa”
- Wielokrotnie brałem czynny udział w konferencjach naukowych, gdzie wygłaszałem referaty o bardzo szerokiej tematyce, co zapewniało mi interesujące spostrzeżenia naukowe i dostarczało pomysłów na kolejne prace naukowe.

B. Działalność organizacyjna

Moja aktywność o charakterze organizacyjnym sprowadza się do kilku zakresów:

- Od 1990 roku jestem Członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego, a od 2023 **Przewodniczącym Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Urologicznego,**
- Jestem współorganizatorem kursów podyplomowych z zakresu diagnostyki i leczenia zaburzeń erekcji w ramach CMK,
- Jestem Członkiem Komitetu Organizacyjnego następujących konferencji:
 - 2024 - 54 - Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwca 2024 Łódź. Członek Komitetu organizacyjnego i naukowego. Recenzent prac.
 - 2002-2024 - 18 edycji Międzynarodowej Konferencji „Zaburzenia Seksualne - postępy w leczeniu.” - członek komitetu organizacyjnego i naukowego. organizowanych przez Oddział Białostocki Polskiego Towarzystwa Urologicznego i Polskie Towarzystwo Medycyny Seksualnej. Ostatnia XVIII Konferencja odbyła się w terminie 26-28 stycznia 2024
 - 1997-2009 - 8 edycji Międzynarodowej Konferencji Polsko-Białoruskiego Sympozjum Urologów. - członek komitetu organizacyjnego i naukowego.

Inne ważne

- Uczestniczyłem w międzynarodowym kursie naukowo-szkoleniowym w European School of Interventional Radiology z zakresu nowej metody leczenia małoinwazyjnego gruczolaka i raka stercza metodą wewnątrznaczyniowej embolizacji stercza (Paryż 29-30.11.2016).
Tą metodę leczenia wprowadziłem w 2017 roku jako pierwszy w Polsce i ma ona dalej swoją kontynuację.
- Kolejnym istotnym osiągnięciem było zorganizowanie pierwszego w Polsce kursu specjalistycznego w Klinice Urologii UMB obejmującej tą tematykę z udziałem Prof. Maurizio Grosso z Piemontu /Włochy/ w roku 2017.

9. Otrzymane nagrody

UMB:

Od momentu zatrudnienia na UMB w roku otrzymałem **6 nagród** naukowych Jego Magnificencji (JM) Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku:

- 1) Przyznana w 2002 za 2001-nagroda naukowa I stopnia
- 2) przyznana w 2012 r. za 2011 r. - nagroda dydaktyczna zespołowa II stopnia
- 3) przyznana w 2018 r. za 2017 r. - nagroda naukowa III stopnia
- 4) przyznana w 2021 r. za 2020 r. - nagroda naukowa III stopnia
- 5) przyznana w 2022 r. za 2021 r. - nagroda naukowa III stopnia
- 6) przyznana w 2023 r. za 2022 r. - nagroda naukowa III stopnia

Pozostale:

Nagroda „Pfizer Award” 2002 za **najlepszą polską pracę z dziedziny urologii** opublikowaną w literaturze światowej w roku 2001: Darewicz Barbara, **Kudelski Jacek**, Szynaka Beata, Nowak Henryk Franciszek, Darewicz Janusz. „Ultrastructure of the Tunica albuginea in congenital penile curvature” Journal of Urology 2001.

Impact Factor: 3.190 Punktacja MEiN: 140.

10. Udział w kursach, szkoleniach zawodowych, konferencjach naukowo-szkoleniowych

W celu podwyższenia swoich kompetencji naukowych jak i zawodowych regularnie biorę udział w licznych kursach i szkoleniach:

- Cykliczny, doroczny udział w Kongresach Polskiego Towarzystwa Urologicznego
- Ukończony kurs „Good Clinical Practice” (termin ważności do 3.01.2026),
- Uczestnictwo w kongresach Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego /AUA/ (San Francisco 2018, San Diego 2016, New Orleans 2015, San Diego 2013, Atlanta 2012, San Francisco 2010, Anaheim 2007, San Francisco 2004, Orlando 2002),
- Kurs „Nowoczesne leczenie kamicy nerkowej i moczowodowej przy pomocy giętkiego URS” (Piaseczno 18-19.10.2018),
- udział w 14 Kongresie EAUSection of Onkological Urology /ESOU (Barcelona 2017),
- Kurs „Warsztaty kadawerowe w chirurgii prącia” w Centrum Edukacji Medycznej CEMED w Warszawie (2017),
- Międzynarodowe Sympozjum Rewolucje w leczeniu raka nerkowokomórkowego, raka prostaty i raka pęcherza moczowego (Serock 24-25.11.2017),
- Udział w Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Okologii Klinicznej (Chicago 2016),
- Udział w 36 Kongresie SIU/Societe International Urology/ (Buenos Aires 2016) oraz 28 Kongresie (Cape Town 2006),
- Szkolenie w European School of Interventional Radiology na temat Embolizacji stercza w leczeniu BPH i raka stercza (Paryż 29-30.11.2016),
- Udział w Urologicznym Forum Naukowym (Istambuł 2015, Malta 2002, Oxford 2001)
- Udział w kongresach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego /EBU/ (Madryt 2015 Mediolan 2008, Berlin 2007, Paryż 2006, Sztokholm 1999),
- Kurs TRUS w diagnostyce raka stercza (16-21.11.2014)m
- Warsztaty naukowe “Wznowa raka gruczołu krokowego po leczeniu radykalnym” (Warszawa 8-9.03.2013),
- Udział w warsztatach urologicznych (Porto 2012, Bordoux 2009, Lisbona 2006),
- Udział w Kongresie 2012 — *Brisbane*, The International Urogynecological Association (IUGA)'s 37th Annual Meeting,
- Warsztaty “Podstawy Laparoskopii (Hajnówka 2012),

- Kurs Endourologii Department of Urology, Universitat of Leipzig, Niemcy (15-18.11.2011),
- Kurs z chirurgii prącia w Institute of Urology, University College of London Hospital (5-8.12.2010),
- Kurs Warsztaty Laparaskopowe, kurs praktyczny (Olsztyn, 3-6.03.2008),
- Udział w 10 Kongresie European Society for Sexual Medicine (Lisbona 2007),
- Udział w 60 Kongresie Urological Society of Australia and New Zealand (Adelaide 2007),
- Udział w Kongresie „Education through Experience -Urology Summit (Ateny 2006)
- Udział w Sympozjum „Shaping the Future of Medical Management of Prostate Diseases (Rzym 2003),
- Udział w Sympozjum „Changing Perspectives on Prostatic Disease (Rzym 2001),
- Kurs „Diagnostyka USG w urologii’,
- Udział w 48 Kongresie Societe Suisse d’Urologie (1992 Leysin),

- odbyłem wszystkie wymagane programem specjalizacji staże naukowe w zakresie: chirurgii ogólnej i urologii (Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej UMB, Klinika Urologii w Warszawie, Klinika Urologii CMKP w Warszawie, Oddział Urologii w Tuszynie /specjalistyczne centrum leczenia gruźlicy urogenitalnej/, urologii onkologicznej (Białostockie Centrum Onkologii), radioterapii i onkologii klinicznej (Białostockie Centrum Onkologii).
- Na przestrzeni lat uczestniczyłem w licznych szkoleniach, kursach specjalistycznych, czy konferencjach obejmujących szeroki zakres specjalistycznej wiedzy medycznej zarówno w dziedzinie chirurgii, urologii i urologii onkologicznej onkologicznej. Moje zainteresowania zawodowe w ostatnich latach obejmowały szczególnie techniki małoinwazyjne w urologii endoskopowej, laparoskopii oraz nowe oręże w rękę urologa jakim jest laseroterapia.