

Marcin Gołyński

A U T O R E F E R A T



Lublin 2017

Marcin Gołyński

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

2007 – doktor nauk weterynaryjnych

Wydział Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej w Lublinie

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Wpływ immunostymulacji i suplementacji cynku na przebieg enzootycznej trichofitozy u bydła”

2002 - lekarz weterynarii

Wydział Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej w Lublinie

Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2008 do teraz - adiunkt – Zakład Chorób Wewnętrznych Zwierząt Gospodarskich i Koni, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

2007 – adiunkt – Zakład Chorób Wewnętrznych Zwierząt Gospodarskich i Koni, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Akademia Rolnicza w Lublinie

2006 – asystent - Zakład Chorób Wewnętrznych Zwierząt Gospodarskich i Koni, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Akademia Rolnicza w Lublinie

2002 – doktorant – Zakład Diagnostyki Klinicznej, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Akademia Rolnicza w Lublinie

Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 131)

OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

**UKŁADOWE SKUTKI
DOŚWIADCZALNEJ I NATURALNEJ
NIEDOCZYNNOCI TARCZYCY U ZWIERZĄT**

STANOWI JE PIĘĆ POWIĄZANYCH TEMATYCZNIE PUBLIKACJI

1.

Gołyński M, Lutnicki K.

Influence of β -endorphin on oxygen activity of neutrophils and total antioxidant status in rats after chronic administration of methimazole.

Bull Vet Inst Pulawy 2013, 57, 97–101.

IF: 0,365, punkty MNiSW: 20

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, pozyskaniu materiału, wykonaniu oznaczeń oraz analizie otrzymanych wyników, a także przygotowaniu tekstu manuskryptu (autor korespondencyjny).

Mój udział szacuję na 95%.

2.

Gołyński M, Szczepanik M, Lutnicki K, Adamek Ł, Gołyńska M, Wilkołek P,
Sitkowski W, Kurek Ł, Dębiak P.

Biophysical parameters of rats skin after the administration of methimazole.

Bull Vet Inst Pulawy 2014, 58, 315-319.

IF: 0,357, punkty MNiSW: 15

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań,
wykonaniu oznaczeń oraz analizie otrzymanych wyników a także przygotowaniu
tekstu manuskryptu (autor korespondencyjny).*

Mój udział szacuję na 84%.

3.

Gołyński M, Szpetnar M, Tataro MR, Lutnicki K, Gołyńska M, Kurek Ł,
Szczepanik M, Wilkołek P.

Content of selected amino acids in the gastrocnemius muscle during
experimental hypothyroidism in rats.

J Vet Res 2016, 60, 489-493.

IF: 0* , punktów MNiSW: 15

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań,
pozyskaniu materiału i przygotowaniu go do oznaczeń, analizie otrzymanych
wyników a także przygotowaniu tekstu manuskryptu (autor korespondencyjny).*

Mój udział szacuję na 86%.

* Journal of Veterinary Research to dawny Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy. Czasopismo po zmianie tytułu w roku wydania tej publikacji nie było jeszcze zindeksowane w JCR. Impact factor tytułu pierwotnego za rok 2016 wynosił 0,462.

4.

Tatara MR, Gołyński M, Radzki R, Bieńko M, Krupski W.
Effects of long-term oral administration of methimazole on femur and tibia
properties in male Wistar rats.
Biomed Pharmacother 2017, 94, 124-128.

IF: 2,759, punktów MNiSW: 25

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań,
pozyskaniu materiału i przygotowaniu go do oznaczeń, analizie otrzymanych
wyników a także przygotowaniu części tekstu manuskryptu.*

Mój udział szacuję na 70%.

5.

Gołyński M, Lutnicki K, Krumrych W, Szczepanik M, Gołyńska M, Wilkołek P,
Adamek Ł, Sitkowski Ł, Kurek Ł.
Relationship between total homocysteine, folic acid, and thyroid hormones
in hypothyroid dogs.
J Vet Intern Med 2017, 31, 1403–1405.

IF: 2,016, punktów MniSW: 45

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań,
pozyskaniu materiału i przygotowaniu go do oznaczeń, analizie otrzymanych
wyników a także przygotowaniu tekstu manuskryptu (autor korespondencyjny).*

Mój udział szacuję na 84%.

**ŁĄCZNA PUNKTACJA PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD
WYMIENIONEGO CYKLU PUBLIKACJI**

- liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 120

- współczynnik wpływu IF według JCR: 5,497

OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WYMIENIONYCH PRAC ORAZ OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW I ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

Niedoczynność tarczycy jest często występującą chorobą układu dokrewnego zarówno u ludzi jak i u zwierząt. Spośród zwierząt domowych chorują najczęściej psy i u tego gatunku jest to w większości przypadków choroba naturalnie występująca. U kotów taka forma choroby jest problemem wyjątkowo rzadkim, za to dość często spotykamy się z hipotyreozą o podłożu jatrogennym, powstałą wskutek leczenia nadczynności tarczycy (Gołyński 2011). W praktyce klinicznej do pojawienia się jej doprowadza zwykle nieprawidłowo prowadzone użycie leków przeciwtarczycowych, chociaż ma to także miejsce po zastosowaniu jodu radioaktywnego czy też zabiegu tyreoidektomii, czyli niezależnie od użytej metody terapii (Azizi i wsp. 2005, Choo i wsp. 2010, Cooper 2005, Kallner et al. 1996). Przyczynia się do niej zastosowanie zbyt wysokiej dawki preparatu i/lub brak odpowiedniego monitoringu prowadzonego leczenia. Najbardziej rozpowszechnionym lekiem przeciwtarczycowym stosowanym na całym świecie w leczeniu nadczynności tarczycy u ludzi (Glastein i wsp. 2009, Humar i wsp. 2008, Regelman i wsp. 2012, Yang i wsp. 2012), psów (Vail i wsp. 1994) i kotów (Hill i wsp. 2011, Hoffman i wsp. 2003, Lécuyer i wsp. 2006, Peterson i Aucoin 1993, Peterson i wsp. 1988, Trepanier 2007) jest metimazol. Podobnie jak w przypadku innych tionamidów, jego działanie polega na blokowaniu aktywności peroksydazy tarczycowej, co z kolei prowadzi do spadku syntezy hormonów tarczycy (Cooper 1998). Jatrogena, polekowa niedoczynność tarczycy jest rzeczywistym i trudnym problemem klinicznym.

Celem badań przeprowadzonych w ramach osiągnięcia naukowego było dokonanie nowych obserwacji dotyczących wielonarządowego wpływu doświadczalnej i naturalnie występującej niedoczynności tarczycy u zwierząt.

Układ opioidowy a równowaga prooksydacyjno-antyoksydacyjna

Na podstawie:

Gołyński M, Lutnicki K. Influence of β -endorphin on oxygen activity of neutrophils and total antioxidant status in rats after chronic administration of methimazole.

Bull Vet Inst Pulawy 2013, 57, 97–101.

Hormony tarczycy odpowiadają za tempo metabolizmu tlenowego i stymulują aktywność mitochondrialnego łańcucha oddechowego (Nishiki i wsp. 1978). Niedoczynność tarczycy obniża zapotrzebowanie tkanek na tlen i prowadzi do zmniejszenia produkcji wolnych rodników tlenowych, obniża peroksydację lipidów i stymuluje mechanizmy obrony przeciwrodnikowej (Íşman i wsp. 2003, Paller 1986, Swaroo i Ramasarma 1985).

Zastosowanie metimazolu przyczynia się do obniżenia aktywności mieloperoksydazy i prawdopodobnie oksydazy NADPH w neutrofilach krwi, które stanowią istotne źródło wolnych rodników tlenowych (Pereira i wsp. 2003, Rosen i Klebanoff 1977, Schlaifer i wsp. 1994). Lek ten nie tylko hamuje peroksydację lipidów, ale również istotnie zaburza równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną (Íşman i wsp. 2003). W przebiegu niedoczynności tarczycy indukowanej metimazolem dochodzi do uszkodzenia komórek na drodze stresu oksydacyjnego, ale nie ma to związku z niedoczynnością tarczycy samą w sobie (Cano-Europa i wsp. 2010, Das i Chainy 2001, Das i Chainy 2004, Hulbert 2000, Sarandöl i wsp. 2005).

Aktywność tlenowa neutrofilów jest zależna od układu opioidowego, na który wpływają tionamidy regulujące ekspresję receptorów opioidowych i proopiomelanokortyny, a także jej pochodnej, β -endorfiny (Bhargava i wsp. 1988, Cheng i wsp. 1986, Menzebach i wsp. 2003).

Celem pracy była ocena *in vitro* wpływu β -endorfiny na aktywność tlenową neutrofilów wyizolowanych od szczurów po zastosowaniu u nich metimazolu oraz oszacowanie całkowitego statusu antyoksydacyjnego uzyskanej od nich surowicy.

Badania przeprowadzono na piętnastu dorosłych samcach szczurów Wistar, które podzielono na grupę kontrolną C złożoną ze zwierząt zdrowych (n=6) oraz eksperymentalną E, do której należały zwierzęta (n=9) otrzymujące 0,05% wodny roztwór metimazolu (Sigma-Aldrich) do picia *ad libitum*. Po 90 dniach wszystkie zwierzęta znieczulano ogólnie i pobierano od nich krew z serca do probówek z heparyną oraz na skrzep. Określano aktywności tlenową neutrofilów krwi stosując test aktywności wybuchu oddechowego (respiratory burst activity test, RBA) według Rook i wsp. (1985) i Sulowskiej i wsp. (2002) w modyfikacji własnej. Jako stymulatory do hodowli komórkowych dodawano octan mirystynianu forbolu (PMA), β -endorfinę w stężeniach 10^{-6} , 10^{-8} i 10^{-10} M oraz, w celu zablokowania receptorów opioidowych, nalokson. Całkowity status antyoksydacyjny oceniano w surowicy przy użyciu zestawu diagnostycznego TAS (NX2332, RANDOX Laboratories Ltd.) zgodnie z instrukcją producenta. Analizy statystycznej wyników dokonano przy użyciu oprogramowania Statistica 10.0. Różnice pomiędzy grupą C i E obliczono przy użyciu testu rang U Manna-Whitneya dla $P \leq 0,05$.

Inkubacja neutrofilów w obecności octanu mirystynianu forbolu (PMA) w grupie C skutkowałą prawie trzykrotnym zwiększeniem aktywności tlenowej badanych komórek w porównaniu do testu spontanicznego. Nieco wyższe wartości uzyskano w tej grupie po zastosowaniu β -endorfiny w stężeniu 10^{-6} M. Niższe stężenia tego opioidu (10^{-8} i 10^{-10} M) także pobudzały aktywności tlenową, ale słabiej niż PMA. Dodatek naloksonu nie wpływał na aktywność tlenową tylko w przypadku zastosowania β -endorfiny w stężeniu 10^{-6} M. Z kolei podczas inkubacji komórek w obecności naloksonu i β -endorfiny w stężeniach 10^{-8} M oraz 10^{-10} M zarejestrowano postępujący spadek aktywności tlenowej neutrofilów poniżej wartości uzyskanych w przypadku PMA.

W grupie E po stymulacji PMA zanotowano statystycznie istotnie mniejszą aktywność tlenową neutrofilów w porównaniu do grupy C, przy czym rezultat ten był tylko dwukrotnie wyższy w porównaniu do testu spontanicznego. Z kolei dodatek β -endorfiny w stężeniu 10^{-6} M skutkowałą większą aktywnością tlenową badanych komórek niż w przypadku braku stymulacji, ale wartości te były statystycznie istotnie niższe niż w grupie C. W grupie E zastosowanie naloksonu oraz β -endorfiny w stężeniu 10^{-6} M

zahamowało aktywność tlenową do wartości uzyskanej przy użyciu samego tylko opioиду w najniższym w stężeniu. Zastosowanie natomiast β -endorfiny w dwóch najniższych stężeniach oraz naloksonu prowadziło do stopniowego wzrostu badanego parametru. W grupie E zanotowano wartości TAS statystycznie istotnie wyższe niż w grupie C.

Wcześniej stwierdzono, że czynnikiem determinującym działanie immunosupresyjne tioamidów, w tym metimazolu, jest zahamowanie wybuchu oddechowego monocytów w spoczynku i po stymulacji PMA (Weetman i wsp. 1984). W badaniach własnych nie stwierdzono jednak różnic statystycznie istotnych w spontanicznym teście redukcji NBT pomiędzy grupami C i E, chociaż stymulacja PMA wykazała niższą aktywność tlenową neutrofilów w grupie leczonej przewlekle metimazolem. U szczurów ma to prawdopodobnie niewielki wpływ na aktywność kompleksu enzymatycznego oksydazy NADPH obecnego w neutrofilach krwi, który warunkuje wybuch oddechowy i produkcję wolnych rodników.

Niewiele jest informacji na temat wpływu tionamidów na równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną w odniesieniu do układu opioიდowego. Wiadomo, że w przebiegu niedoczynności tarczycy zmienia się stopień wiązania określonych ligandów z receptorami opioიდowymi (Bhargava i wsp. 1988). W badaniach własnych uzyskano statystycznie istotnie niższy wpływ β -endorfiny na aktywność tlenową neutrofilów w grupie otrzymującej przewlekle metimazol w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki uzyskane w grupie kontrolnej wskazują natomiast na stymulujące wybuch oddechowy działanie układu opioიდowego, przy czym podobne wyniki były uzyskiwane już wcześniej (Sharp i wsp. 1985). Wydaje się zatem, że metimazol moduluje funkcję receptorów opioიდowych w neutrofilach i zależne od opioიდów szlaki metaboliczne. Jakkolwiek podobną aktywność tlenową badanych komórek wykazano pod wpływem β -endorfiny zastosowanej w wyższych stężeniach w obydwu grupach, to w grupie zwierząt zdrowych nawet jej najniższe stężenie może regulować te procesy metaboliczne. Dodanie do hodowli w grupie kontrolnej antagonisty receptorów opioიდowych, naloksonu, hamowało produkcję wolnych rodników, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez Sharp i wsp. (1985), jednak efekt ten nie był widoczny po zastosowaniu najwyższej dawki

β -endorfiny. Świadczyć to może o istnieniu dwóch dróg modulujących produkcję wolnych rodników pod wpływem β -endorfiny: receptorowej i pozareceptorowej. Natomiast β -endorfina hamuje na drodze pozareceptorowej produkcję reaktywnych form tlenu w neutrofilach uzyskanych od zwierząt przewlekle leczonych metimazolem w dawce wywołującej niedoczynność tarczycy. Wyniki dotyczące TAS świadczą, że przewlekle podawanie wspomnianych dawek metimazolu stymuluje ochronę przed wolnymi rodnikami i chociaż wnioski takie były już wcześniej wyciągane (Íşman i wsp. 2003, Sewerynek i wsp. 2000), może być to nadal tematem dyskusyjnym (Petrulea i wsp. 2010).

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że układ opioidowy odgrywa ważną rolę w regulacji równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej. Niedoczynność tarczycy indukowana metimazolem stymuluje mechanizmy antyoksydacyjne oraz moduluje wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile pod wpływem β -endorfiny, która stymuluje wybuch oddechowy na drodze receptorowej, zaś hamuje go na drodze pozareceptorowej.

Bariera skórna

Na podstawie:

Gołyński M, Szczepanik M, Lutnicki K, Adamek Ł, Gołyńska M, Wilkołek P, Sitkowski W, Kurek Ł, Dębiak P. Biophysical parameters of rats skin after the administration of methimazole. *Bull Vet Inst Pulawy* 2014, 58, 315-319.

U noworodków urodzonych przez kobiety przyjmujące metimazol podczas ciąży mogą pojawić się wady wrodzone układu powłokowego, jak np. wrodzona aplazja skóry czy też dystrofia paznokci (Abe i wsp. 2010, Martin i wsp. 2000, Rodriguez-Garcia i wsp. 2011). Może być on również przyczyną polekowego zapalenia naczyń (Wiik 2005). Nie obserwowano natomiast istotnych działań niepożądanych w przypadku leczenia miejscowego (Kasraee i wsp. 2005, Fluhr i wsp. 2006). Z kolei u kotów leczonych metimazolem w postaci preparatów transdermalnych nie stwierdza się miejscowych skutków ubocznych z wyjątkiem rumienia, natomiast świąd w okolicy głowy obserwuje się w praktyce po doustnej, najczęstszej drodze podania tego leku (Hill i wsp. 2011).

Stan skóry można ocenić przy użyciu nieinwazyjnych pomiarów parametrów biofizycznych. Najbardziej rozpowszechnionymi metodami są: mierzenie przeznaskórkowej utraty wody (TEWL), nawilżenia skóry (korneometria) oraz jej odczynu (pH). W medycynie weterynaryjnej parametry te zostały wykorzystane u psów (Hightower i wsp. 2010, Oh i Oh 2009, Popiel i Nicpoń 2004, Shimada i wsp. 2009) i kotów (Bourdeau i wsp. 2004).

Wskaźnik TEWL określa przepuszczalność bariery naskórkowej i odnosi się do dyfuzji wody do atmosfery o stosunkowo niskiej wilgotności (Fluhr i wsp. 2006, Oestmann i wsp. 1993, Scott i wsp. 1982). Inaczej mówiąc, opisuje on zdolność skóry do utrzymania wody i integralność bariery skórnej i naskórkowej (Fluhr i wsp. 2006, Gupta i wsp. 2008, Hightower i wsp. 2010, Oh i Oh 2009, Schmid-Wendtner i Karting 2006, Shimada i wsp. 2009). Wzrost wartości tego parametru obserwowano u ludzi (Dirschka i wsp. 2004, Eberlein-König i wsp. 2000, Gupta i wsp. 2008) oraz psów z atopowym zapaleniem skóry (Hightower i wsp. 2010, Marsella i wsp. 2011). Korneometria ocenia natomiast potencjał elektryczny warstwy rogowej naskórka, który zależy od jego uwodnienia na

głębokości od 10 do 100µm (Fluhr i wsp. 2006, Rudolph i Kownatzki 2004). Obniżenie jego wartości zostało zaobserwowane u ludzi (Rudolph i Kownatzki 2004) i psów (Shimada i wsp. 2010) z atopowym zapaleniem skóry w obszarach pokrytych zmianami skórnymi. Z kolei wzrost pH skóry stwierdzono u ludzi z atopowym, kontaktowym i łojotokowym zapaleniem skóry, trądzikiem, rybią łuską oraz zakażeniami drożdżakowymi (Eberlein-König i wsp. 2000, Matousek i Campbell 2002, Schmid-Wendtner i Karting 2006), jak również u psów z ropnym zapaleniem skóry (Popiel i Nicpoń 2004).

Celem pracy była ocena przelnaskórkowej utraty wody, nawilżenia oraz odczynu skóry u szczurów w przebiegu eksperymentalnej niedoczynności tarczycy indukowanej metimazolem.

Badania przeprowadzono na dorosłych szczurach Wistar obu płci, które podzielono na cztery grupy: kontrolna C1 złożona ze zdrowych samców (n = 6), kontrolna C2 złożona ze zdrowych samic (n = 6), eksperymentalna E1 złożona z samców otrzymujących 0,05% metimazol (Sigma-Aldrich) z wodą do picia *ad libitum* (n= 6) i eksperymentalna E2 złożona z samic otrzymujących metimazol jak wyżej (n = 6). Pomiarów biofizycznych parametrów skóry wykonywano na ostrzyżonej skórze po lewej stronie klatki piersiowej w 0, 7, 14, 21 i 28 dniu doświadczenia. Mierzono TEWL (w g/h/m²), nawilżenie (w jednostkach korneometru, tzw. CU) oraz pH. Do pomiarów wykorzystywano Khazaka Multi Probe Adapter 5 z następującymi głowicami: Tewameter TM 300 (do pomiaru TEWL metodą otwartej komory, Corneometer CM 825 (do pomiaru nawilżenia skóry) i Skin-pH-Meter PH 905 (do pomiaru pH skóry). Za pomocą testu ELISA (GenWay Biotech Inc., San Diego) w odstępach 7-dniowych badano również stężenie całkowitej tyroksyny (tT4) w surowicy uzyskanej poprzez odwirowanie krwi pobieranej z żyły bocznej ogona. Analiza statystyczna wyników przeprowadzona została z użyciem testu rang U Manna-Whitneya przy $P \leq 0.05$ przy wykorzystaniu oprogramowania Statistica 6.0.

Badania hormonalne potwierdziły niedoczynność tarczycy u badanych zwierząt. Stężenie całkowitej tyroksyny w grupie E1 i E2 było statystycznie

istotnie niższe w porównaniu do odpowiednich grup kontrolnych, C1 i C2, począwszy od 7 dnia obserwacji.

W grupie C1, wartości TEWL utrzymywały się na stałym poziomie podczas całego eksperymentu. W grupie E1 statystycznie istotny wzrost wartości badanego parametru w porównaniu z dniem 0 zaobserwowano w 28 eksperymentu. W grupie C2 i E2 wartości TEWL pozostawały na względnie stabilnym poziomie podczas całego eksperymentu, jednak w siódmym dniu badania zaobserwowano statystycznie istotny jego wzrost w grupie E2 w porównaniu do grupy C2.

Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami badanymi i kontrolnymi w średnich wartościach korneometrii z wyjątkiem grupy E2 w 7 dniu eksperymentu, w której zanotowano obniżenie nawilżenia skóry w odniesieniu do grupy C2.

Stopniowy, statystycznie istotny wzrost pH skóry obserwowano w grupie C1 począwszy od 7 dnia eksperymentu. Podobnie w grupie E1, statystycznie istotny wzrost tego parametru w porównaniu do dnia 0 nastąpił od 7 dnia badania, ale w porównaniu z grupą C1 wartości te były statystycznie istotnie wyższe w 21 dniu eksperymentu. W grupie C2 i E2 odczyn skóry utrzymywał się na względnie stałym poziomie przez cały okres obserwacji, choć w grupie E2 wartość tego parametru była statystycznie istotnie wyższa niż w grupie C2 w 7 i 28 dniu eksperymentu.

Zmiany obserwowane w TEWL wynikają z uszkodzenia integralności bariery naskórkowo-skórnej a samce wydają się być pod tym względem mniej wrażliwe. Reakcje zaobserwowane u samic wskazują na obecność szybkich mechanizmów normalizujących TEWL i nawilżenie skóry, przywracających normalne funkcje bariery skórnej. Zmiany pH skóry, podobnie do TEWL, były różne u samców i samic. Wydaje się, że jakkolwiek samice są bardziej wrażliwe na skórne skutki niedoczynności tarczycy indukowanej metimazolem to mają one mechanizmy szybko normalizujące parametry biofizyczne skóry.

Najczęściej występującymi powikłaniami leczenia metimazolem są: agranulocytoza, granulocytopenia, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia, toczeń rumieniowaty układowy, polekowe zapalenie naczyń i toksyczne uszkodzenie wątroby. Lek ten może powodować również obserwowane

w badaniach własnych zaburzenia funkcji skóry ze względu na blokowanie biosyntezy hormonów tarczycy (Cooper 1998, Rodríguez–García i wsp. 2011). Hormony tarczycy mają bezpośredni lub pośredni wpływ na powstawanie bariery naskórkowej u szczurów w życiu płodowym (Hanley i wsp. 1996). Wykazywane zaburzenia równowagi wodnej mogą mieć związek z gromadzeniem się kwasu hialuronowego w tkankach (Wiig i Lund 2001, Wiig i wsp. 2000). Zmiany podobne do obserwowanych u ludzi i psów są obecne w przebiegu niedoczynności tarczycy także u szczurów, w tym: przesuszenie skóry, zahamowanie proliferacji komórek w mieszkach włosowych, telogenizacja i atrofia mieszków włosowych, zahamowanie odrostu włosa oraz ścięczenie naskórka. Jednak zmiany histopatologiczne stwierdza się w skórze dopiero po 12 tygodniach od usunięcia tarczycy, a w przeciwieństwie do ludzi i psów, nie obserwuje się u szczurów wyłysień lub przerzedzenia włosa (Tsujio i wsp. 2008). W badaniach własnych zmiany w wartościach badanych parametrów stwierdzono u samic już w 7 dniu indukcji niedoczynności tarczycy. Wydaje się zatem, że ocena parametrów biofizycznych skóry umożliwia wykrycie zaburzeń w obrębie skóry wcześniej niż poprzez badanie histopatologiczne. Nie wykluczone, że zmiany te mogą również mieć związek z pozataarczycowymi mechanizmami działania metimazolu, odpowiadającymi za zmiany skórne u noworodków, których matki były leczone tym lekiem podczas ciąży (Abe i wsp. 2010, Martin i wsp. 2000, Rodriguez-Garcia i wsp. 2011). Po zastosowaniu miejscowym metimazolu wykazano ponadto swoistą dla tego gatunku reakcję – przebarwienia skóry (Kasraee i wsp. 2005) i zahamowanie proliferacji keratynocytów (Eberlein-König i wsp. 2000), czego jednak nie obserwuje się u kotów (Hill i wsp. 2011). Znany jest również wpływ metimazolu na funkcje melanocytów (Kasraee i wsp. 2005, Kasraee 2002) pomimo braku jego cytotoksyczności nawet w wysokich stężeniach (Balazs i wsp. 1986). Zjawisko to można wyjaśnić blokowaniem przez ten lek obecnej w melanocytach peroksydazy, która bierze udział w wielu etapach procesu melanogenezy (Kasraee i wsp. 2004). Metimazol, podobnie jak inne tionamidy, zmniejsza ekspresję antygenu jądrowego PCNA, co tłumaczy jego antyproliferacyjny wpływ na keratynocyty i zmiany w parametrach biofizycznych skóry (Elias i wsp. 2004, Elias 2004).

Stosowanie metimazolu niezgodnie z zaleceniami medycznymi prowadzące do jego przedawkowania i/lub brak jednoczesnego monitorowania stężenia hormonów tarczycy może upośledzać integralność bariery skórnej. Ocena parametrów biofizycznych skóry może pozwolić na wczesne wykrycie jej zmian. Reakcje te obserwowano u obu płci, przy czym samce są bardziej odporne od samic. Zasugerować można, że korzystne w tym przypadku byłoby zastosowanie miejscowego leczenia nawilżającego, które umożliwiłoby naprawę bariery skórnej.

Aminokwasy mięśniowe

Na podstawie:

Gołyński M, Szpetnar M, Tataro MR, Lutnicki K, Gołyńska M, Kurek Ł, Szczepanik M, Wilkołek P. Content of selected amino acids in the gastrocnemius muscle during experimental hypothyroidism in rats. *J Vet Res* 2016, 60, 489-493.

Największym rezerwuarem białka w organizmie są mięśnie szkieletowe mające duży udział w metabolizmie aminokwasów. Dla przykładu, aminokwasy rozgałęzione są prekursorami alaniny, która odgrywa istotną rolę w procesie glukoneogenezy i metabolizmie glukozy (Snell i Duff 1984). Na metabolizm aminokwasów mięśniowych wpływa między innymi stres, uraz, oparzenie, posocznica, otyłość czy mocznica (Price i wsp. 1998). Zawartość aminokwasów w mięśniach wpływa na metabolizm białka - aminokwasy rozgałęzione, takie jak leucyna pobudzają np. syntezę białek mięśniowych u zdrowych szczurów (Kobayashi i wsp. 2006). Hormony tarczycy stymulują tworzenie się mięśni i obrót białka - niedoczynność tarczycy prowadzi do obniżenia syntezy białek oraz uwalniania takich aminokwasów jak alanina, tyrozyna, glicyna i glutamina z mięśni szkieletowych. Natomiast w przebiegu nadczynności tarczycy synteza białek mięśniowych ulega obniżeniu, a wzrasta uwalnianie aminokwasów z mięśni wskutek proteolizy (Bishop i wsp. 2000, Morrisom i wsp. 1988, Müller i Seitz 1984, Riis i wsp. 2005, Yi i wsp. 2009). W przebiegu niedoczynności tarczycy pojawiają się kliniczne zaburzenia kurczliwości mięśni, jak również miopatie (Nicol i Bruce 1981, Poster i wsp. 2009, Yi i wsp. 2009). W związku z powyższym, niedoczynności tarczycy towarzyszyć mogą zmiany w składzie aminokwasowym mięśni szkieletowych a ich poznanie może pozwolić na zrozumienie funkcjonalnych zaburzeń mięśniowych towarzyszących tej chorobie.

Celem pracy była ocena stężenia wybranych aminokwasów w mięśniu brzuchatym łydki w przebiegu eksperymentalnej niedoczynności tarczycy indukowanej metimazolem u szczurów.

Dorośle szczury Wistar obu płci podzielono na cztery grupy: kontrolna C1 złożona ze zdrowych samców ($n = 6$), kontrolna C2 złożona ze zdrowych samic ($n = 6$) oraz 2 eksperymentalne grupy zwierząt otrzymujących doustnie 0,05% roztwór metimazolu (Sigma-Aldrich) *ad libitum* - E1 złożona z samców ($n = 6$) i E2 złożona z samic ($n = 6$). Po 90 dniach wszystkie zwierzęta były znieczulane przy użyciu ketaminy w celu wykonania innych badań, zaś po dokonaniu eutanazji pentobarbitem sodu pobierano od nich cały mięsień brzuchaty łydki, który następnie homogenizowano. Po wirowaniu otrzymano supernatanty i oznaczano w nich wolne aminokwasy metodą chromatografii jonowymiennej przy użyciu automatycznego aparatu do analizy aminokwasów INGOS AAA-400 (Ingos Corp., Republika Czeska). Aminokwasy były rozdzielane przy użyciu kolumn analitycznych OSTION LG FA 3 mm \times 200 mm (Ingos Corp., Republika Czeska). Do oceny aminokwasów użyto oprogramowania MIKRO 1.8.0 (Ingos Corp., Republika Czeska). Uzyskane wyniki analizowano statystycznie stosując oprogramowanie Statistica 10.0. Do obliczenia istotności różnic wykorzystano test t-Studenta dla grup nieparametrycznych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami obliczano dla $P < 0,05$.

W grupie E1 w odniesieniu do grupy C1 zaobserwowano redukcję stężenia argininy, kwasu cysteinowego, tauryny, kwasu asparaginowego, treoniny, glicyny, alaniny, leucyny, waliny, 1-metylhistydyny, metioniny, izoleucyny, tyrozyny, fenyloalaniny, kwasu γ -aminomasłowego, etanoloaminy, ornityny, lizyny i histydyny oraz wzrost stężenia seryny, kwasu glutaminowego, glutaminy, kwasu aminoadypinowego i cystationiny. Statystycznie istotne różnice zaobserwowano tylko w przypadku leucyny, izoleucyny oraz 1-metylhistydyny.

Analiza zawartości aminokwasów w grupie E2 w porównaniu do grupy C2 wykazała obniżenie stężenia seryny, kwasu aminoadypinowego, alaniny, cystationiny, waliny, 1-metylhistydyny, metioniny, izoleucyny, tyrozyny, fenyloalaniny, etanoloaminy, ornityny, lizyny i histydyny oraz wzrost stężenia kwasu cysteinowego, tauryny, kwasu asparaginowego, treoniny, kwas glutaminowego, glutaminy, glicyny, kwasu γ -aminomasłowego i argininy. Statystycznie istotne różnice stwierdzono jedynie w odniesieniu do 1-metylhistydyny.

Zaburzenia mięśniowe obserwowane w przebiegu niedoczynność tarczycy mają złożoną patogenezę, która pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona pomimo, że znane są relacje pomiędzy tarczycą a mięśniami szkieletowymi. Dla przykładu, u szczurów z eksperymentalną niedoczynnością tarczycy indukowaną metimazolem zaobserwowano obniżenie zawartości miostatyny, która jest najsilniejszym inhibitorem wzrostu mięśni szkieletowych. To ważne białko zapobiega proliferacji i różnicowaniu mioblastów i spowalnia syntezę białka w komórkach (Taylor i wsp. 2001, Yi i wsp. 2009). Z kolei będący w opozycji do miostatyny insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF I) i insulinopodobny czynnik wzrostu II (IGF II) stymulują różnicowanie, wzrost i regenerację mięśni (Inukai i wsp. 1999, Lalani i wsp. 2000). Kluczowym czynnikiem definiującym wpływ hormonów tarczycy na stan i metabolizm tkanki mięśniowej, w tym obrót białka, stabilność cytoszkieletu i połączenia międzykomórkowe jest receptor dla hormonów tarczycy (TR) (Bishop i wsp. 2000, Clement i wsp. 2002). Hormony tarczycy są regulatorami rozwoju, różnicowania, naprawy i metabolizmu natomiast ich podstawową funkcją jest regulacja podstawowej przemiany materii (Lee i wsp. 2014). Trójiodotyronina (T3) wpływa na rozwój mięśni szkieletowych poprzez stymulację wzrostu, średnicy i liczby włókien mięśniowych, inaktywuje także ekspresję białka mioblastów 1, biorącego udział w aktywacji mięśniowych komórek satelitarnych, co umożliwia różnicowanie i proliferację nowych komórek mięśniowych podczas naprawy tkanek (Lee i wsp. 2014, Sugie i Verity 1985). Niedoczynność tarczycy pogarsza natomiast funkcje włókien mięśniowych, co objawia się osłabieniem i męczliwością mięśni oraz ich bólem i przykurczami (Poster i wsp. 2009, Udayakumar i wsp. 2005). Tkanka mięśniowa to niemal połowa białek organizmu, stanowi też najważniejszy rezerwuár aminokwasów, natomiast obrót białka i losy aminokwasów mięśniowych są regulowane przez hormony tarczycy (Wieteska-Skrzeczyńska i wsp. 2009, Yi i wsp. 2009). W doświadczalnym modelu niedoczynności tarczycy użytym w badaniach własnych zarejestrowano, zależny od płci, zarówno wzrost, jak i obniżenie stężenia poszczególnych aminokwasów w mięśniu brzuchatym łydki. Wydaje się, że obserwowane zmiany mogą mieć poważne skutki dla funkcjonowania mięśni szkieletowych. Do zmian metabolizmu leucyny prowadzą zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego (Morisson i wsp. 1988). Ten niezbędny,

rozgałęziony aminokwas odznacza się dwoistą naturą i wykazuje działanie zarówno anaboliczne jak i kataboliczne. Stymuluje metabolizm tlenowy w odniesieniu do kinazy białkowej aktywowanej przez 5'-adenozynomonofosforan (AMPK) (Talvas i wsp. 2006). Suplementacja leucyny u myszy zwiększa zużycie tlenu, co sugeruje wzrost wydatkowania energii poprzez selektywną stymulację ekspresji genów istotnych w metabolizmie kwasów tłuszczowych oraz powstawaniu mitochondriów w miocytach (Guo i wsp. 2010). Pobudza ona ponadto syntezę białka i uczestniczących w translacji mRNA. Badania przeprowadzone na mysich mioblastach linii C2C12 wykazały, że pozbawienie ich leucyny obniża syntezę białka w tych komórkach (Talvas i wsp. 2006). Suplementacja leucyny u szczurów z uszkodzeniem mięśni ogranicza stan zapalny w mięśniach, stymuluje proliferację i regenerację włókien mięśniowych (Pereira i wsp. 2015). Isoleucyna jest izomerem leucyny i podobnie jak ona jest aminokwasem egzogennym. W przeciwieństwie do leucyny jest to czynnik istotny w metabolizmie węglowodanów - pobudza wychwyty i transport glukozy, ale nie zwiększa syntezy białka w mięśniach szkieletowych (Doi i wsp. 2005, Escobar i wsp. 2006). Należąca do aminokwasów rozgałęzionych 1-metylohistydyna jest częścią dwupeptydu anseryny, która posiada właściwości przeciwutleniające oraz przeciwzapalne (Christman 1976, Song i wsp. 2014). Anseryna bierze udział w usuwaniu produktów peroksydacji lipidów (HNE), a ponadto jest markerem przerostu i polekowego uszkodzenia mięśni szkieletowych (Aranibar i wsp. 2011, Song i wsp. 2015).

Zaburzenia obrotu białka występujące w przebiegu doświadczalnej niedoczynności tarczycy indukowanej metimazolem prowadzą do zmian w zawartości wielu aminokwasów w mięśni brzuchatym łydki u szczurów. Obniżone stężenie leucyny, isoleucyny oraz 1-metylohistydyny może powodować poważne zaburzenia funkcji mięśni szkieletowych polegające na zmniejszeniu produkcji białek, osłabieniu regeneracji włókien mięśniowych, pogorszeniu wychwyty i transportu glukozy u samców oraz narażeniu mięśni na skutki stresu oksydacyjnego u samców i samic.

Układ kostny

Na podstawie:

Tatara MR, Gołyński M, Radzki R, Bieńko M, Krupski W. Effects of long-term oral administration of methimazole on femur and tibia properties in male Wistar rats.

Biomed Pharmacother 2017, 94, 124-128.

Prawidłowe poziomy hormonów tarczycy są kluczowe dla wzrostu i rozwoju szkieletu oraz obrotu kostnego i utrzymania homeostazy kości. Hipertyroksynemia jest czynnikiem sprawczym osteoporozy wtórnej, a zaburzenia działania hormonów tarczycy przyczyniają się do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów (Inaba 2004, Udayakumar i wsp. 2005). Młodzieńcza niedoczynność tarczycy powoduje natomiast zahamowanie wzrostu, opóźnienie tworzenia się i mineralizacji kości, podczas gdy przywrócenie prawidłowego stężenia tyroksyny indukuje prawidłowe wzrastanie przed zamknięciem przynasad i zakończeniem wzrostu szkieletu (Rivkees i wsp. 1988, Kim i Mohan 2013). Hormony tarczycy uważa się za modulatory prawidłowego metabolizmu kości, w tym zrównoważonego wzrostu i rozwoju szkieletu oraz naprawy i przebudowy kości (Fathabady i wsp. 2005). Są one niezbędne w prawidłowym obrocie kostnym (Allain i wsp. 1995). Eksperymentalne podawanie metimazolu młodym szczurom zwiększa objętość kości beleczkowej w obszarze przynasad i zmniejsza zawartość wapnia i fosforu w kościach (Lewinson i wsp. 1994, Ben Amara i wsp. 2012).

Celem pracy było określenie wpływu przewlekłego doustnego podawania metimazolu u samców szczurów Wistar na morfologiczne, geometryczne, densytometryczne i mechaniczne właściwości kości udowej i piszczelowej. Oceniano również stężenie surowiczych markerów tworzenia i resorpcji kości.

Badania przeprowadzono na 12 dorosłych samcach szczurów Wistar podzielonych na grupę kontrolną C złożoną z osobników zdrowych (n = 6) i grupę eksperymentalną E złożoną ze zwierząt (n = 6) otrzymujących doustnie 0,05% roztwór metimazolu (Sigma-Aldrich) *ad libitum*. Po 90 dniach

doświadczenia wszystkie zwierzęta były ważone i znieczulane ogólnie przy użyciu ketaminy. Pobierano od nich krew z serca do jałowych probówek na skrzep, z której poprzez wirowanie uzyskiwano surowicę. Po eutanazji z użyciem pentobarbitalu sodu pobierano od nich ponadto lewą i prawą kość udową i piszczelową. Po oczyszczeniu kości z tkanek miękkich, mierzono ich długość i masę a następnie przechowywano w stanie zamrożenia do dalszej analizy. W surowicy mierzono stężenie osteokalcyny (OC) z użyciem zestawu Micro-Vue Osteocalcin EIA Kit (Quidel Corp, San Diego, CA, USA). Stężenie produktu degradacji kolagenu - C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (CTX-1) oznaczano w surowicy z użyciem zestawu Serum CrossLaps ELISA (Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, Tyne & Wear, Wielka Brytania). Do oceny stężenia wymienionych markerów metabolizmu tkanki kostnej wykorzystano spektrofotometr Benchmark Plus z oprogramowaniem MicroplateManager Software 5.2.1 (Bio-Rad Laboratories Inc, Hercules, CA, USA).

Morfologicznej i densytometrycznej oceny kości udowej i piszczelowej dokonywano przy użyciu ilościowej tomografii komputerowej (QCT) aparatem Somatom Emotion (Siemens, Erlangen, Niemcy) wyposażonym w oprogramowanie Somaris / 5 VB10B (wersja B10 / 2004A). Mierzono całkowitą objętość kości (Bvol) oraz średnią objętościową gęstość mineralną kości (MvBMD). Pomiary te były wykonywane dla całej kości a uzyskane wyniki odzwierciedlały parametry wszystkich struktur anatomicznych badanych kości. Przy użyciu przekrojowej tomografii komputerowej miejsce skanowania ustalano w 50% długości kości udowej i 60% długości kości piszczelowej licząc od końca bliższego i mierzono parametry geometryczne takie jak powierzchnia przekroju poprzecznego (A), wtórny moment bezwładności (Ix), średnia względna grubość ściany (MRWT) i indeks korowy (CI). Wartości tych parametrów zostały obliczone na podstawie pionowego i poziomego pomiaru wewnętrznej i zewnętrznej średnicy trzonu kości.

Densytometryczne i geometryczne pomiary kości wykonywane były przy użyciu obwodowej ilościowej tomografii komputerowej (pQCT) aparatem XCT Research SA Plus (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Niemcy). Mierzone były: objętościowa gęstość mineralna beleczkowej kości udowej (TRAB_DEN), zawartość mineralna beleczkowej kości udowej (TRAB_CNT), powierzchnia

kości beleczkowej (TRAB_A), objętościowa gęstość mineralna bliższej przynasady kości piszczelowej (TOT_DEN), zawartość mineralna bliższej przynasady kości piszczelowej (TOT_CNT), objętościowa gęstość mineralna kości korowej (CRT_DEN), zawartość mineralna kości korowej (CTR_CNT), powierzchnia kości korowej (CRT_A), obwód okostnej trzonu (PERI_C), wewnątrzkościowy obwód trzonu (ENDO_C), osiowy moment bezwładności kości korowej (IX_CRT_A), biegunowy moment bezwładności kości korowej (IP_CRT_A), biegunowy moment oporu kości korowej (RP_CRT_A) i indeks odkształcenia wytrzymałościowego (SSI lub RP_CM_W). Skany wykorzystane do oceny kości beleczkowej miały grubość 0,07mm i wykonywane były w dalszej przynasadzie kości udowej (18% długości kości) oraz w bliższej przynasadzie kości piszczelowej (16% długości kości). Skany do oceny warstwy korowej miały grubość 0,07mm i wykonywane były w obszarze trzonów kości.

Do oceny gęstości mineralnej kości (BMD) i zawartości mineralnej kości (BMC) wykorzystana została analiza densytometryczna przy użyciu techniki podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA) z wykorzystaniem densytometru Norland Excell Plus oraz oprogramowania Small Subject Scan (Norland, Fort Atkinson, WI, USA).

Mechanicznej analizie kości dokonano przy użyciu aparatu INSTRON 3367 i oprogramowania Bluehill 2 (Instron Corp., Canton, USA). Oceniano zależności pomiędzy siłą nacisku i odkształceniem kości w trzypunktowym teście zginania. Określano parametry mechaniczne: maksymalną siłę elastyczną (Wy) oraz siłę ostateczną (Wf).

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 6.0. Porównanie średnich wartości ostatecznej masy ciała i stężenia OC i CTX-1 w surowicy między grupą C i E przeprowadzono z użyciem testu t-Studenta. Porównań parametrów dotyczących kości przeprowadzono stosując analizę wariancji ANOVA i test *post hoc* Tukey'a. Analizy wykonywano dla $P < 0,05$.

Końcowa masa ciała szczurów z grupy E była statystycznie istotnie niższa w porównaniu z grupą C. Stężenie osteokalcyny w surowicy w grupie E było statystycznie istotnie obniżone w porównaniu do grupy C. Stężenie C-końcowych telopeptydów kolagenu typu I w surowicy w grupie E statystycznie istotnie i silnie

wzrosło w porównaniu do grupy C. Masa kości, długość kości, MvBMD, BMD, Ix, TRAB_A, CRT_CNT, CRT_A, PERI_C, IX_CRT_A, IP_CRT_A, RP_CRT_A oraz SSI kości udowej i piszczelowej w grupie E były statystycznie istotnie niższe niż w grupie C. Wartości BMC, CRT_DEN, Wy i Wf kości udowej w grupie E były statystycznie istotnie niższe niż w grupie C. Ponadto wartości A i TOT_CNT kości piszczelowej u szczurów z grupy E były statystycznie istotnie niższe niż w grupie C. Względna masa kości, MRWT, CI i ENDO_C kości udowej i piszczelowej nie różniły się pomiędzy grupami. Podobnie wartości A, TRAB_DEN i TRAB_CNT kości udowej, a także BMC, TOT_DEN, CRT_DEN, Wy i Wf kości piszczelowej nie były statystycznie istotnie zróżnicowane pomiędzy grupami E i C.

Przeprowadzony eksperyment wykazał, że przewlekłe doustne podawanie metimazolu wpływa na układ szkieletowy. Końcowa masa ciała zwierząt z grupy eksperymentalnej była niższa o 30% w porównaniu do zwierząt żywionych w ten sam sposób. Istotnie zmienione były również biochemiczne markery metabolizmu kości – stężenie osteokalcyny u szczurów doświadczalnych zmniejszyło się o ponad 21%. Biorąc pod uwagę fakt, że jest ona uważana za wskaźnik tworzenia kości, stwierdzić można, że eksperyment pogorszył formowanie kości. Jednak w grupie eksperymentalnej stężenie C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I, służącego jako wskaźnik resorpcji kości, wzrosło niemal o 17% w porównaniu do zwierząt kontrolnych, co sugeruje, że doszło do pobudzenia degradacji kości. Wyniki te są zgodne z danymi uzyskanymi przez Takeuchi i in. (1993) u szczurów z wrodzoną niedoczynnością tarczycy wywołaną metimazolem. Obserwacje kliniczne prowadzone u dzieci potwierdziły związek pomiędzy niedoczynnością tarczycy a opóźnieniem wzrostu kostnego (Chasen i wsp. 1986, Virmani i wsp. 1987). W badaniach własnych stwierdzono zahamowanie wzrostu kości na długość. Miało to związek ze znacznie zmniejszoną masą i objętością kości, które były różne w poszczególnych kościach. Względna masa kości udowej i kości piszczelowej była jednak porównywalna pomiędzy grupami. W badaniach własnych stwierdzono również negatywny wpływ doświadczalnej niedoczynności tarczycy na właściwości geometryczne kości. Densytometryczna ocena kości udowej i piszczelowej wykazała zaburzenia procesu mineralizacji. Podobnie analiza niektórych mechanicznych właściwości kości w grupie eksperymentalnej

wykazała znaczne zmniejszenie ich wytrzymałości. Biorąc pod uwagę wpływ podawania metimazolu na badane parametry można zasugerować, że obserwowane efekty doświadczalnej niedoczynności tarczycy mogą uzupełniać dotychczas opisywane skutki uboczne tego stanu. Wcześniejsze obserwacje prowadzone u ludzi wykazały ostre toksyczne zapalenie i uszkodzenie wątroby w wyniku przeciwtarczycowego leczenia metimazolem (Schwab i wsp. 1996, Casallo Blanco i wsp. 2007, Grzywa i wsp. 2009). Wśród możliwych mechanizmów hepatotoksyczności metimazolu najbardziej prawdopodobne jest: tworzenie reaktywnych metabolitów wywołujących uszkodzenie komórek i zaburzenia homeostazy wapnia, indukcja stresu oksydacyjnego, dysfunkcja struktur wewnątrzkomórkowych, toksyczność immunozależna oraz unieczynnienie komórkowych enzymów przeciwutleniających, takich jak katalaza, peroksydaza i transferaza glutationowa oraz dysmutaza ponadtlenkowa (Heidari i wsp. 2015). Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do uszkodzenia metabolizmu białek i witamin, zwłaszcza wpływających na rozwój tkanki kostnej i jej homeostazę. Mogą mieć one ujemny wpływ na metabolizm kości poprzez zaburzenia przemian witaminy D oraz wapnia, a także syntezy witaminy K i stopnia gamma-karboksylacji osteokalcyny, rozregulowanie hormonalne i niedobór IGF-1 jak również uwalnianie cytokin stymulujących resorpcję kości (IL-1, IL-6, TNF- α) (Handzlik-Orlik i wsp. 2016). Zatem, zarówno obserwowane w badaniach własnych hamowanie tworzenia się kości, jak i przyspieszona ich degradacja mogą być związane z zaburzeniami funkcji wątroby indukowanymi przez metimazol. Ponadto, w poprzednich, opisanych wcześniej badaniach własnych z wykorzystaniem identycznego modelu doświadczalnego, stwierdzono znaczne zmiany w poziomie niektórych aminokwasów, co może wskazywać na zaburzenia funkcji wątroby.

Przewlekłe podawanie metimazolu u dorosłych samców szczurów, prowadzące do niedoczynności tarczycy, wpływa negatywnie na przyrost ich masy ciała, wskaźniki metabolizmu kostnego a także na morfologiczne, geometryczne, densytometryczne i mechaniczne właściwości kości długich. Przedawkowanie metimazolu i/lub niewłaściwe monitorowanie prowadzonego z jego użyciem leczenia przeciwtarczycowego może powodować niedoczynność tarczycy i podobne do obserwowanych w tym badaniu efekty metaboliczne.

Homocysteina i kwas foliowy

Na podstawie:

Gołyński M, Lutnicki K, Krumrych W, Szczepanik M, Gołyńska M, Wilkołek P, Adamek Ł, Sitkowski Ł, Kurek Ł. Relationship between total homocysteine, folic acid, and thyroid hormones in hypothyroid dogs.

J Vet Intern Med 2017, 31, 1403–1405.

Homocysteina jest endogennym aminokwasem siarkowym, powstającym w wyniku konwersji metioniny. Większość homocysteiny jest następnie remetylowana z powrotem do metioniny lub transsulfurowana do cysteiny. N5-metyl TH4, pochodna kwasu foliowego, jest niezbędnym substratem w reakcji metylacji, stąd kwas foliowy podawany z dietą obniża toksyczne poziomy homocysteiny, chociaż korelacja pomiędzy stężeniem tych substancji nie została u psów do końca wyjaśniona (Patterson i wsp. 2013, Vermeulen i wsp. 2000). Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jest u ludzi czułym wskaźnikiem i czynnikiem zaburzeń krzepnięcia, chorób układu sercowo-naczyniowego i problemów neurodegeneracyjnych, ale także niedoboru kwasu foliowego. W przypadku psów rola homocysteiny nie została jednoznacznie wyjaśniona, aczkolwiek stwierdzono statystycznie istotny wzrost jej stężenia u osobników z chorobami serca i nerek (Rossi i wsp. 2008). Podwyższenie stężenia homocysteiny i obniżenie stężenia kwasu foliowego zaobserwowano u ludzi z niedoczynnością tarczycy, a choroba ta jest jedną z najczęstszych endokrynopatii u psów, przy czym relacje pomiędzy tymi substancjami nie zostały jeszcze zbadane u tego gatunku (Bamashmoos i wsp. 2013, Catargi i wsp. 1999)

Celem pracy była ocena stężenia całkowitej homocysteiny w odniesieniu do stężenia kwasu foliowego i hormonów tarczycy w surowicy psów z naturalnie występującą niedoczynnością tarczycy.

Badania zostały przeprowadzone na pacjentach Gabinetu Endokrynologicznego na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

i obejmowały 29 psów mieszańców obu płci w wieku od 4 do 12 lat (średnio 7,6 lat). Grupa kontrolna C składała się z 10 klinicznie zdrowych osobników - 5 kastrowanych samców i 5 sterylizowanych samic w wieku od 5 do 10 lat (średnio 7,3 lat), które były rutynowo badane fizykalnie i wykazywały stężenie całkowitej tyroksyny (tT4) w zakresie normy (25-50nmol/litr). Grupa eksperymentalna E składała się z 19 osobników - 8 kastrowanych samców i 11 sterylizowanych samic, w wieku od 4 do 12 lat (średnio 7,7 lat) z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy (np. nadwaga, otyłość, apatia, nietolerancja wysiłkowa, bradykardia, obrzęk śluzakowaty, wypadanie włosa, symetryczne wyłysienia) i ze stężeniem całkowitej tyroksyny (tT4) w surowicy poniżej 20nmol/l oraz wolnej tyroksyny (fT4) poniżej 9pmol/l. Z grupy E wykluczono zwierzęta wykazujące objawy niewydolności wątroby i nerek oraz chorób przewodu pokarmowego. Wszystkie zwierzęta karmione były zbilansowaną dietą komercyjną bez żadnych suplementów, zwłaszcza zawierających metioninę, kobalaminę i kwas foliowy. Stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny w surowicy oznaczano metodą immunofluorescencyjną za pomocą analizatora AIA 360 (Tosoh) przy wartościach prawidłowych wynoszących dla tT4 25-50nmol/L, zakresie wątpliwym tT4 20-25nmol/l i zakresie niskim dla tT4 <20nmol/l, a także zakresie referencyjnym dla fT4 wynoszącym 9-39pmol/L. Stężenie całkowitej homocysteiny w surowicy oznaczano chemiluminescencyjnie z użyciem systemu Centaur ADVIA przy wartościach prawidłowych wynoszących 8,89-17,2 μ mol/L. Stężenie kwasu foliowego w surowicy oznaczono chemiluminescencyjnie z użyciem systemu Centaur ADVIA przy wartościach prawidłowych wynoszących 11,3-39,6nmol/l. Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu testu rang U Manna-Whitneya dla $P \leq 0,05$ z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 10.0. Dla każdego parametru, obliczono statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą kontrolną i eksperymentalną. Korelacje obliczono metodą Spearmana.

Stężenie całkowitej homocysteiny w grupie E było statystycznie istotnie wyższe niż w grupie C. Różnica pomiędzy tymi grupami wyniosła 10,68 μ mol/l, co stanowiło 77%. W grupie E stężenie kwasu foliowego było statystycznie istotnie niższe niż w grupie C, podobnie jak stężenie całkowitej i wolnej

tyroksyny. Stężenie homocysteiny u 95% chorych psów było powyżej zakresu referencyjnego natomiast u 5% stężenie kwasu foliowego było poniżej normy. W grupie E obserwowana była ujemna korelacja pomiędzy stężeniem całkowitej homocysteiny a stężeniem kwasu foliowego oraz całkowitej i wolnej tyroksyny.

Ocena stężenia homocysteiny u psów z chorobami nerek lub serca (kardiomiopatia, niewydolność zastawki mitralnej, zwężenie tętnicy płucnej, wrodzona arytmia, przetrwały przewód tętniczy) może być przydatne w ocenie nasilenia choroby. Wyniki uzyskane w badaniach własnych sugerują, że podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy może być związane z niedoczynnością tarczycy. Sugeruje to ujemna korelacja między stężeniem całkowitej homocysteiny a stężeniem hormonów tarczycy oraz wzrost stężenia tego aminokwasu aż o 77% w porównaniu do zwierząt zdrowych. Podobne zależności stwierdzono wcześniej u ludzi (Bamashmoos i wsp. 2013, Orzechowska-Pawilójć i wsp. 2007). Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy może być następstwem obniżenia współczynnika filtracji kłębkowej (GFR), co dość często ma miejsce u psów z niedoczynnością tarczycy. Może być także spowodowany zaburzeniami metabolizmu homocysteiny w wątrobie. Obniżenie stężenia hormonów tarczycy powoduje spadek aktywności reduktazy metylenotetrahydrofoliowej (MTHFR), która uczestniczy w procesie remetylacji homocysteiny do metioniny (Bamashmoos i wsp. 2013, Selhub 1999). Stwierdzone w badaniach własnych obniżenie stężenia kwasu foliowego może mieć związek ze wzrostem zużycia go w procesie wymiatania homocysteiny lub z zaburzeniami jego wchłaniania. Skuteczność suplementacji kwasu foliowego w obniżaniu stężenia homocysteiny została potwierdzona u ludzi (Vermeulen i wsp. 2000).

Psy z naturalnie występującą niedoczynnością tarczycy mogą wykazywać zwiększenie stężenia homocysteiny oraz obniżenie stężenia kwasu foliowego w surowicy, co może być podstawą dla suplementacji u nich tej witaminy. Można zasugerować, że u psów z hipotyreozą podwyższone ryzyko występowania chorób nerek i układu sercowo-naczyniowego może mieć związek z obecnością hiperhomocysteinemii.

Piśmiennictwo

1. Abe M, Syuto T, Yokoyama Y, Ishikawa O. Aplasia Curtis congenita after methimazole exposure *in utero* successfully treated with basic fibroblast growth factor. *Intern J Dermatol* 2010, 49, 334–335.
2. Allain TJ, Thomas MR, McGregor AM, Salisbury JR. A histomorphometric study of bone changes in thyroid dysfunction in rats. *Bone* 1995, 16, 505–509.
3. Aranibar N, Vassallo JD, Rathmacher J, Stryker S, Zhang Y, Dai J, Janovitz EB, Robertson D, Reily M, Lowe-Krentz L, Lehman-McKeeman L. Identification of 1- and 3-methylhistidine as biomarkers of skeletal muscle toxicity by nuclear magnetic resonance-based metabolic profiling. *Anal Biochem* 2011, 410, 84–91.
4. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2005, 152, 695-701.
5. Balazs C, Kiss E, Leovey A, Farid NR. The immunosuppressive effect of methimazole on cell-mediated immunity is mediated by its capacity to inhibit peroxidase and to scavenge free oxygen radicals. *Clin Endocrinol* 1986, 25, 7–16.
6. Bamashmoos SA, Al-Nuzaily MA, Al-Meerri AM, Ali FH. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients. *Springerplus* 2013, 30, 423.
7. Ben Amara I, Troudi A, Soudani N, Guermazi F, Zeghal N. Toxicity of methimazole on femoral bone in suckling rats: alleviation by selenium. *Exp Toxicol Pathol* 2012, 64, 187–195.
8. Bhargava HN, Ramarao P, Gulati A. Effect of methimazole-induced hypothyroidism on multiple opioid receptors in rat brain regions. *Pharmacology* 1988, 37, 356-364.
9. Bishop CM, McCabe CJ, Gittoes NJ, Butler PJ, Franklyn JA. Tissue-specific regulation of thyroid hormone receptor mRNA isoforms and target gene proteins in domestic ducks. *J Endocrinol* 2000, 165, 607–615.
10. Bourdeau P, Taylor KW, Nguyen P, Biourge V. Evaluation of the influence of sex, diet and time on skin pH and surface lipids of cats. *Vet Dermatol* 2004, 15, 41–69.
11. Cano-Europa E, Blas-Valdivia V, Lopez-Galindo GE, Franco-Colin M, Pineda-Reynoso M, Hernandez-Garcia A, Ortiz-Butron R. Methimazole-induced hypothyroidism causes alteration of the REDOX environment, oxidative stress, and hepatic damage; events not caused by hypothyroidism itself. *Ann Hepatol* 2010, 9, 80 -88.
12. Casallo Blanco S, Valero MA, Marcos Sánchez F, de Matías Salces L, Blanco González JJ, Martín Barranco MJ. Methimazole and propylthiouracil induced acute toxic hepatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2007, 30, 268–270.
13. Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid* 1999, 9, 1163–1166.

14. Chasen M, Cumming I, Wilton D. Hypothyroidism presenting as growth retardation. A case report. *S Afr Med J* 1986, 69, 193–195.
15. Cheng MC, Smith AI, Funder JW. Beta-endorphin and its congeners in rat pituitary and thyroid: effects of propylthiouracil and thyroid hormone administration. *Endocrinology* 1986, 119, 642-647.
16. Choo YK, Yoo WS, Kim DW, Chung HK. Hypothyroidism during antithyroid drug treatment with methimazole is a favorable prognostic indicator in patients with Graves' disease. *Thyroid* 2010, 20, 949-954.
17. Christman AA. Factors affecting anserine and carnosine levels in skeletal muscles of various animals. *Int J Biochem* 1976, 9–10, 519–527.
18. Clément K, Viguerie N, Diehn M, Alizadeh A, Barbe P, Thalamas C, Storey JD, Brown PO, Barsh GS, Langin D. *In vivo* regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid. *Horm Genome Res* 2002, 12, 281–291.
19. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27, 225-247.
20. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005, 352, 905–917.
21. Das K, Chainy GBN. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2001, 1537, 1-13.
22. Das K, Chainy GBN. Thyroid hormone influences antioxidant defense system in adult rat brain. *Neurochem Res* 2004, 29, 1755-1766.
23. Dirschka T, Tronnier H, Fo R, Holst L. Clinical and laboratory investigations of epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 2004, 150, 1136 –1141.
24. Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Mochizuki S, Sugahara K, Yoshizawa F. Isoleucine, a blood glucose-lowering amino acid, increases glucose uptake in rat skeletal muscle in the absence of increases in AMP-activated protein kinase activity. *J Nutr* 2005, 135, 2103–2108.
25. Eberlein-König B, Schaffer T, Huss-Marp J, Darsow U, Möhrenschrager M, Herbert O, Abeck D, Krämer U, Behrendt H, Ring J. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children: clinical report. *Acta Derm Venereol* 2000, 80, 188–191.
26. Elias AN, Barr RJ, Nanda V.S.: p16 expression in psoriatic lesions following therapy with propylthiouracil, an antithyroid thioureydene. *Int J Dermatol* 2004, 43, 889–892.
27. Elias AN. Anti-thyroid thioureydenes in the treatment of psoriasis. *Med Hypotheses* 2004, 62, 431–437.
28. Escobar J, Frank JW, Suryawan A, Nguyen HV, Kimball SR, Jefferson LS, Davis TA. Regulation of cardiac and skeletal muscle protein synthesis by individual branched-chain amino acids in neonatal pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, 290, 612–621.

29. Fathabady FF, Norouzian M, Azizi F. Effect of hypothyroidism on bone repair in mature female rats. *Int J Endocrinol Metab* 2005, 1, 126–129.
30. Ferreira AC, de Carvalho Cardoso L, Rosenthal D, de Carvalho DP. Thyroid Ca²⁺/NADPH-dependent H₂O₂ generation is partially inhibited by propylthiouracil and methimazole. *Eur J Biochem* 2003, 270, 2363-2368.
31. Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent *in vivo* and *ex vivo* models. *Exp Dermatol* 2006, 15, 483–492.
32. Glatstein MM, Garcia-Bournissen F, Giglio N, Finkelstein Y, Koren G. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during lactation. *Can Fam Physician* 2009, 55, 797-798.
33. Gołyński M (Red.). *Choroby tarczycy u psów*. Wyd. Elamed, Katowice, 2011.
34. Grzywa M, Orłowska-Florek R, Grzywa-Celińska A. Two cases of serious hepatic injury caused by antithyroid drugs. *Endokrynol Pol* 2009, 60, 396– 400.
35. Guo K, Yu YH, Hou J, Zhang Y. Chronic leucine supplementation improves glycemic control in etiologically distinct mouse models of obesity and diabetes mellitus. *Nutr Metab* 2010, 7, 57.
36. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, Assa'ad AH, Khurana Hershey GK. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121, 725–730.
37. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016, 7, 128–135.
38. Hanley K, Rassner U, Jiang Y, Vansomphone D, Crumrine D, Komüves L, Elias PM, Feingold KR, Williams ML. Hormonal basis for the gender difference in epidermal barrier formation in the fetal rat. *J Clin Invest.* 1996, 97, 2576–2584.
39. Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, Eghbal MA, Abdoli N, An overview on the proposed mechanisms of antithyroid drugs-induced liver injury. *Adv Pharm Bull* 2015, 5, 1–11.
40. Hightower K, Marsella R, Flynn-Lurie A. Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2010, 21, 89–96.
41. Hill KE, Gieseg MA, Kingsbury D, Lopez-Villalobos N, Bridges J, Chambers P. The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2011, 25, 1357-1365.
42. Hoffmann G, Marks SL, Taboada J, Hosgood GL, Wolfsheimer KJ. Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 2003, 5, 77-82.
43. Hulbert AJ. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol Rev Cambridge Philos Soc* 2000, 75, 519-621.

44. Humar M, Dohrmann H, Stein P, Andriopoulos N, Goebel U, Roesslein M. Thionamides inhibit the transcription factor nuclear factor-kappaB by suppression of Rac1 and inhibitor of kappaB kinase alpha. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324, 1037-1044.
45. Inaba M. Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 2004, 22, 287–292.
46. Inukai T, Takanashi K, Takebayashi K, Fujiwara Y, Tayama K, Takemura Y. Thyroid hormone modulates insulin-like growth factor-I(IGF-I) and IGF-binding protein-3, without mediation by growth hormone, in patients with autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res* 1999, 31, 576–579.
47. İşman CA, Yeg'en BÇ, Alican İ. Methimazoleinduced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *J Endocrinol* 2003, 177, 471-476.
48. Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 1996, 239, 525–529.
49. Kasraee B, Handjani F, Parhizgar A, Omrani GR, Fallahi MR, Amini M, Nikbakhsh M, Tran C, Hügin A, Sorg O, Saurat JH. Topical methimazole as a new treatment for postinflammatory hyperpigmentation: report of the first case. *Dermatology* 2005, 211, 360–362.
50. Kasraee B, Hügin A, Tran C, Sorg O, Saurat JH. Methimazole is an inhibitor of melanin synthesis in cultured B16 melanocytes. *J Invest Dermatol* 2004, 122, 1338–1341.
51. Kasraee B. Depigmentation of brown guinea pig skin by topical application of methimazole. *J Invest Dermatol* 2002, 118, 205–207.
52. Kim HY, Mohan S. Role and mechanisms of actions of thyroid hormone on the skeletal development. *Bone Res* 2013, 1, 146–161.
53. Kobayashi H, Kato H, Hirabayashi Y, Murakami H, Suzuki H. Modulations of muscle protein metabolism by branched-chain amino acids in normal and muscle-atrophiing rats. *J Nutr* 2006, 136, 234–236.
54. Lalani R, Bhasin S, Byhower F, Tarnuzzer R, Grant M, Shen R, Asa S, Ezzat S, Gonzalez-Cadavid NF. Myostatin and insulinlike growth factor-I and –II expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space shuttle flight. *J Endocrinol* 2000, 167, 417–428.
55. Lécuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY. Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 2006, 47, 131-135.
56. Lee JW, Kim NH, Milanesi A. Thyroid hormone signaling in muscle development, repair and metabolism. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014, 2, 1046–1054.
57. Lewinson D, Bialik GM, Hochberg Z. Differential effects of hypothyroidism on the cartilage and the osteogenic process in the mandibular condyle: recovery by growth hormone and thyroxine. *Endocrinology* 1994, 135, 1504–1510.
58. Marsella R, Olivry T, Carlotti DN. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2011, 22, 239–248.

59. Martin-Denavit T, Edery P, Plauchu H, Attia-Sobol J, Raudrant D, Aurand JM, Thomas L. Ectodermal abnormalities associated with methimazole intrauterine exposure. *Am J Med Genet* 2000, 94, 338–340.
60. Matousek J, Campbell KLA. Comparative review of cutaneous pH. *Vet Dermatol* 2002, 13, 293–300.
61. Menzebach A, Hirsch J, Hempelmann G, Welters ID. Effects of endogenous and synthetic opioid peptides on neutrophil function *in vitro*. *Brit J Anaesth* 2003, 91, 546–550.
62. Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III. Protein metabolism in hyper- and hypothyroidism. *Klin Wochenschr* 1984, 62, 97–102.
63. Morrison WL, Gibson JNA, Jung RT, Rennie MJ. Skeletal muscle and whole body protein turnover in thyroid disease. *Eur J Clin Invest* 1988, 18, 62–68.
64. Nicol CJ, Bruce DS. Effect of hyperthyroidism on the contractile and histochemical properties of fast and slow twitch skeletal muscle in the rat. *Pflugers Arch* 1981, 390, 73–79.
65. Nishiki K, Ericinska M, Wilson DF, Cooper S. Evaluation of oxidative phosphorylation in hearts from euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid rats. *Am J Physiol* 1978, 235, 212–219.
66. Oestmann E, Lavrijsen APM, Hermans J, Ponec M. Skin barrier function in healthy volunteers as assessed by transepidermal water loss and vascular response to hexyl nicotinate: intra- and interindividual variability. *Br J Dermatol* 1993, 128, 130–136.
67. Oh WS, Oh TH. Measurement of transepidermal water loss from clipped and unclipped anatomical sites on the dog. *Aust Vet J* 2009, 87, 409–412.
68. Orzechowska-Pawilojc A, Sworzczak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J* 2007, 54, 471–476.
69. Paller MS. Hypothyroidism protects against free radical damage in ischemic acute renal failure. *Kidn Int* 1986, 29, 1162–1166.
70. Patterson BE, Barr JW, Fosgate GT. Homocysteine in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Small Animal Pract* 2013, 54, 620–624.
71. Pereira MG, Silva MT, da Cunha FM, Moriscot AS, Aoki MS, Miyabara EH. Leucine supplementation improves regeneration of skeletal muscles from old rats. *Exp Gerontol* 2015, 72, 269–277.
72. Peterson ME, Aucoin DP. Comparison of the disposition of carbimazole and methimazole in clinically normal cats. *Res Vet Sci* 1993, 54, 351–355.
73. Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1988, 2, 150–157.
74. Petrulea MS, Duncea I, Hazi G, Dragotoiu G, Decea N, Mureşan A. Oxidative stress in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Clujul Medical* 2010, 84, 245–249.

75. Popiel J, Nicpoń J. The relationship between skin pH in the course of pyoderma in dogs before and after the applied active externally preparations. *Acta Sci Pol Med Vet* 2004, 3, 53–60.
76. Postler TS, Budak MT, Khurana TS, Rubinstein NA. Influence of hyperthyroid conditions on gene expression in extraocular muscles of rats. *Physiol Genomics* 2009, 37, 231–238.
77. Price SR, Reaich D, Marinovic AC, England BK, Bailey JL, Caban R, Mitch WE, Maroni BJ. Mechanisms contributing to muscle-wasting in acute uremia: activation of amino acid catabolism. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9, 439–443.
78. Regelman MO, Miloh T, Arnon R, Morotti R, Kerkar N, Rapaport R. Graves disease presenting with severe cholestasis. *Thyroid* 2012, 22, 437–439.
79. Riis AL, Jørgensen JO, Gjedde S, Nørrelund H, Jurik AG, Nair KS, Ivarsen P, Weeke J, Møller N. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, 288, 1067–1073.
80. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988, 318, 599–602.
81. Rodríguez-García C, González-Hernández S, Hernández- Martín A, Pérez-Robayna N, Sánchez R, Torrelo A. Aplasia cutis congenita and other anomalies associated with methimazole exposure during pregnancy. *Ped Dermatol* 2011, 28, 743–745.
82. Rook GAW, Steele J, Umar S, Deckrell HM. A simple method for the solubilisation of reduced NBT, and its use as a colorimetric assay for activation of human macrophages by interferon. *J Immun Methods* 1985, 82, 161–167.
83. Rosen H, Klebanoff SJ. Formation of singlet oxygen by the myeloperoxidase-mediated antimicrobial system. *J Biol Chem* 1977, 25, 4803–4810.
84. Rossi S, Rossi G, Giordano A, Paltrinieri S. Homocysteine measurement by an enzymatic method and potential role of homocysteine as a biomarker in dogs. *JVDI* 2008, 20, 644–649.
85. Rudolph R, Kownatzki E. Corneometric, sebumetric and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with a urea emulsion *versus* a detergent cleanser. *Contact Derm* 2004, 50, 354–358.
86. Sarandöl E, Tas S, Dirican M, Serdar Z. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochem Funct* 2005, 23, 1–8.
87. Schlaifer D, Cooper MR, Attal M, Rousseau A, Pris J, Laurent G, Myers CE. Potential strategies for circumventing myeloperoxidase-catalyzed degradation of vinca alkaloids. *Leukemia* 1994, 8, 668–671.
88. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006, 19, 296–302.

89. Schwab GP, Wetscher GJ, Vogl W, Redmond E. Methimazole-induced cholestatic liver injury, mimicking sclerosing cholangitis. *Langenbecks Arch Chir* 1996, 381, 225–227.
90. Scott RC, Oliver GJA, Dugard PH, Singh HJ. A comparison of techniques for the measurement of transepidermal water loss. *Arch Dermatol Res* 1982, 274, 57–64.
91. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999, 19, 217–246.
92. Sewerynek J, Wiktorska J, Nowak D, Lewinski A. Methimazole protection against oxidative stress induced by hyperthyroidism in Graves disease. *Endocr Regul* 2000, 34, 83-89.
93. Sharp BM, Keane WF, Suh HJ, Gekker G, Tsukayama D, Peterson PK. Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *Endocrinology* 1985, 117, 793-795.
94. Shimada K, Yoshihara T, Konno K, Nishifuji K. Increase in transepidermal water loss and decrease in ceramide content in the lesional and non-lesional skin of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2009, 20, 541–546.
95. Snell K, Duff DA. Branched chain amino acid metabolism and alanine formation in rat diaphragm muscle *in vivo*. *Biochem J* 1984, 228, 831–835.
96. Song BC, Joo NS, Aldini G, Yeum KJ. Biological functions of histidine-dipeptides and metabolic syndrome. *Nutr Res Pract* 2014, 8, 3–10.
97. Sugie H, Verity MA. Postnatal histochemical fiber type differentiation in normal and hypothyroid rat soleus muscle. *Muscle Nerve* 1985, 8, 654–660.
98. Sulowska Z, Majewska E, Krawczyk K, Klink M, Tchórzewski H. Influence of opioid peptides on human neutrophil apoptosis and activation *in vitro*. *Mediat Inflamm* 2002, 4, 245-250.
99. Swaroo A, Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Bioch J* 1985, 226, 403- 408.
100. Takeuchi H, Nakagawa Y, Igarashi Y. Studies on gene expression in calvaria and serum levels of insulin-like growth factor-I and bone Gla protein in the methimazole-induced congenital hypothyroid rat. *Endocr J* 1993, 40, 351– 362.
101. Talvas J, Obled A, Fafournoux P, Mordier S. Regulation of protein synthesis by leucine starvation involves distinct mechanisms in mouse C2C12 myoblasts and myotubes. *J Nutr* 2006, 136, 1466–1471.
102. Taylor WE, Bhasin S, Artaza J, Byhower F, Azam M, Willard DH Jr., Kull FC Jr., Gonzalez-Cadavid N. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Meta* 2001, 280, 221–228.
103. Trepanier LA. Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007, 37, 775-788.
104. Tsujio M, Yoshioka K, Satoh M, Watahiki Y, Mutoh K. Skin morphology of thyroidectomized rats. *Vet Pathol* 2008, 45, 505–511.
105. Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed MH, Suresh RV, Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis, *Singap Med J* 2006, 47, 947–950.

106. Udayakumar N, Rameshkumar AC, Srinivasan AV. Hoffmann syndrome: presentation in hypothyroidism. *J Postgrad Med* 2005, 51, 332–333.
107. Vail DM, Elfarrar AA, Panciera DL, Hutson PR. Pharmacokinetics and short-term clinicopathologic changes after intravenous administration of a high dose of methimazole in dogs. *Am J Vet Res* 1994, 55, 1597- 1601.
108. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo- controlled trial. *Lancet* 2000, 355, 517–522.
109. Virmani A, Menon PS, Karmarkar MG, Kochupillai N, Seth V, Ghai OP, Gopinath PG. Evaluation of thyroid function in children with undiagnosed short stature in north India. *Ann Trop Paediatr* 1987, 7, 205–209.
110. Weetman AP, Holt ME, Campbell AK, Hall R, Mc-Gregor AM. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: Potential role in immunosuppression. *Br Med J* 1984, 288, 518-520.
111. Wieteska-Skrzeczyńska W, Grzelkowska-Kowalczyk K, Jank M, Maciejewski H. Transcriptional dysregulation of skeletal muscle protein metabolism in streptozotocin-diabetic mice. *J Physiol Pharmacol* 2009, 1, 29–36.
112. Wiig H, Lund T. Relationship between interstitial fluid volume and pressure (compliance) in hypothyroid rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, 281, 1085–1092.
113. Wiig H, Reed RK, Tenstad O. Interstitial fluid pressure, composition of interstitium, and interstitial exclusion of albumin in hypothyroid rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, 278, 1627–1639.
114. Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther* 2005, 7, 191–192.
115. Yang M, Qu H, Deng HC. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid* 2012, 22, 94-96.
116. Yi M, Xiaoqiang C, Qing L, Xiaorong A, Yongfu C. Effect of thyroid hormone on the gene expression of myostatin in rat skeletal muscle. *Asian-Aust J Anim Sci* 2009, 22, 275–281.

Inne aktualne projekty badawcze

Kapsaicynoidy w leczeniu nowotworów i otyłości

Owoce ostrej papryki habanero (*Capsicum chinense* Jacq.) są coraz częściej wykorzystywane jako przyprawa. Ich specyficzny smak uwarunkowany jest zawartością kapsaicynoidów, głównie kapsaicyny. Znikomą ich szkodliwość potwierdzają uzyskane dane dotyczące ich miejscowego i układowego wpływu po dożołądkowym zastosowaniu u szczurów. Po spożyciu papryki habanero dochodzi również do modulacji funkcji gruczołu tarczowego, co obok udowodnionego wpływu kapsaicynoidów na współczulny układ nerwowy może stanowić podstawy zastosowania ich w walce z otyłością. Wstępne obserwacje kliniczne dotyczące wykorzystania papryki habanero w zwalczaniu nowotworów u psów wydają się być obiecujące, a przeprowadzone *in vitro* badania uzyskanego z nich ekstraktu wykazały działanie wobec wybranych linii komórek nowotworowych. W obszarze podwzgórza stwierdzono również wpływ neuroprotektynny owoców papryki habanero po podaniu dożołądkowym, co może wpływać między innymi na stężenie hormonów tarczycy. Warto zaznaczyć, że uzyskane wyniki można dość szeroko ekstrapolować z uwagi na podobieństwo w metabolizmie kapsaicynoidów u ludzi, psów i szczurów. Badania te zamierzam kontynuować i dlatego w chwili obecnej ubiegam się o finansowanie projektu związanego z tym tematem w konkursie Sonata Bis Narodowego Centrum Nauki.

1. Adaszek Ł, Gadomska D, Staniec M, Krasucka D, Gołyński M, Łyp P, Ziętek J, Różańska D, Orzelski M, Śmiech A, Winiarczyk S. Clinical assessment of the anti-cancer activity of the capsaicin-containing habanero pepper extract in dogs: a preliminary study. *Med Weter* 2017, 73, 404-411.
2. Adaszek Ł, Gołyński M, Łyp P, Gadomska D, Ziętek J, Winiarczyk S. Kapsaicyna - alternatywa w leczeniu nowotworów. *Weterynaria* 2015, 12, 18-21.
3. Adaszek Ł, Słabczyńska O, Gołyński M, Łyp P, Gadomska D, Ziętek J, Różańska D, Orzelski M, Śmiech A, Łopuszyński W, Winiarczyk S. Ocena działania przeciwnowotworowego ekstraktu z papryczek habanero, zawierającego kapsaicynę, w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych psów – *in vitro*. *Weterynaria* 2016, 7-8, 22-29.

4. Gołyński M, Lutnicki K, Kalbarczyk G, Adamek Ł, Balicki I, Wilkołek P, Szczepanik M, Olech M. The effect of intragastric administration of capsaicinoids from habanero fruits (*Capsicum chinense* Jacq.) on total thyroxin levels in rats. *Endokrynol Ped* 2015, 50, 23-27.
5. Gołyński M, Balicki I, Dębiak P. Przydatność kapsaicyny w leczeniu nowotworów u psów. *Weter Prakt* 12, 2015, 42-46.
6. Gołyński M, Balicki I, Lutnicki K, Smiech A, Adamek L, Szczepanik M, Wilkołek P, Brodzki A, Adaszek L. Systemic and local effects of intragastric administration of the habanero fruit (*Capsicum chinense* Jacquin c.v.) in rats. *J Physiol Pharmacol* 2015, 66, 259-265.
7. Rycerz K, Krawczyk A, Jaworska-Adamu J, Gołyński M, Lutnicki K, Balicki I. Immunoreactivity of arcuate nucleus astrocytes in rats after intragastric administration of habanero peppers (*Capsicum Chinese* Jacq.). *Pol J Vet Sci* 2016, 19, 809-817.

Zaburzenia hormonalne i immunologiczne u koni

Jednym z aspektów tej tematyki są prowadzone obecnie wieloletnie obserwacje kliniczne związane z wykorzystaniem oceny stężenia beta-endorfiny w przebiegu chorób związanych ze stresem oksydacyjnym u koni. Relacje takie zostały zaprezentowane w wymienionej niżej pracy przeglądowej. Inne badania dotyczące zaburzeń prooksydacyjno-antyoksydacyjnych w przebiegu wysiłku fizycznego oraz wybranych chorób u tego gatunku w odniesieniu do aktywności tlenowej neutrofilów mają związek z pierwszą z prac wymienionych w moim osiągnięciu naukowym. Odrębnym aspektem zainteresowania problematyką układu immunologicznego koni jest mój udział w badaniach dotyczących zaburzeń odporności nieswoistej oraz poziomów specyficznych immunoglobulin w przebiegu atopii.

1. Gołyński M, Krumrych W, Lutnicki K. The role of beta-endorphin in horses: a review. *Vet Med (Brno)* 2011, 56, 423-429.
2. Krumrych W, Gołda R, Gołyński M, Markiewicz H, Buzafa M. Effect of physical exercise on cortisol concentration and neutrophil oxygen metabolism in peripheral blood of horses. *Ann Anim Sci* DOI: <https://doi.org/10.1515/aoas-2017-0019>.
3. Krumrych W, Zbylut J, Gołyński M, Markiewicz H. Oxidant/Antioxidant Status Assessment of Blood in Selected Equine Diseases. *Bull Vet Inst Pulawy* 2013, 57, 225-230.
4. Wilkołek P, Pomorski Z, Szczepanik M, Adamek Ł, Pluta M, Taszkun I, Gołyński M, Rozwód A, Sitkowski W. Assessment of serum levels of allergen-specific immunoglobulin E in different seasons and breeds in healthy horses. *Pol J Vet Sci* 2014, 17, 331–337.
5. Wilkołek P, Szczepanik M, Gołyński M, Adamek Ł, Pomorska A, Maj-Martyniuk M, Sitkowski W. The evaluation of selected parameters of cellular nonspecific immunity in normal and allergic horses. *Pol J Vet Sci* 2011, 14, 287-288.

Parametry biofizyczne skóry

Wchodzę w skład zespołu badawczego zajmującego się oceną wybranych parametrów biofizycznych skóry u zwierząt zdrowych oraz w przebiegu różnych chorób, w szczególności dermatologicznych. Zainteresowanie tą tematyką zaowocowało opublikowaniem jednej z prac ujętych w opisanym wcześniej osiągnięciu naukowym. Udało nam się również ustalić stopień przesnaskórkowej utraty wody zależny od rasy koni a także wartości tego parametru oraz nawilżenia i odczynu skóry w różnych okolicach ciała u koników polskich. Opisaliśmy też kształtowanie się wspomnianych parametrów u psów i kotów z atopowym zapaleniem skóry w zależności od nasilenia objawów klinicznych.

1. Szczepanik M, Wilkołek P, Adamek Ł, Gołyński M. Parametry biofizyczne skóry i ich zastosowanie w diagnostyce dermatologicznej u zwierząt. *Życie Wet* 2010, 85, 44-47.
2. Szczepanik M, Wilkołek P, Adamek Ł, Pluta M, Gołyński M, Sitkowski W, Kalisz G, Taszkun I, Pomorski Z. Influence of horse breed on transepidermal water loss. *Pol J Vet Sci* 2016, 19, 859-864.
3. Szczepanik M, Wilkołek P, Adamek Ł, Zając M, Gołyński M, Sitkowski W, Taszkun I. Evaluation of the correlation between scoring feline allergic dermatitis and feline extent and severity index and skin hydration in atopic cats. DOI: 10.1111/vde.12489.
4. Szczepanik M, Wilkołek P, Pluta M, Adamek Ł, Gołyński M, Pomorski Z, Sitkowski W. The examination of biophysical skin parameters (transepidermal water loss, skin hydration and pH value) in different body regions in Polish ponies. *Pol J Vet Sci* 2013, 16, 741-747.
5. Zając M, Szczepanik M, Wilkołek P, Adamek Ł, Pomorski Z, Sitkowski W, Gołyński M. Assessment of a correlation between canine atopic dermatitis extent and severity index (CADESI-03) and selected biophysical skin measures (skin hydration, pH, and erythema intensity) in dogs with naturally occurring atopic dermatitis. *Can J Vet Res* 2015, 79, 136-140.
6. Zając M, Szczepanik M, Wilkołek P, Adamek Ł, Pomorski Z, Sitkowski W, Gołyński M. Assessment of the relationship between transepidermal water loss (TEWL) and severity of clinical signs (CADESI-03) in atopic dogs. *Vet Dermatol* 2014, 25, 503–e83.

Kształcenie podyplomowe i współpraca naukowa

W 2005 roku odbyłem 30-dniowy staż naukowy i zawodowy na Uniwersytecie Weterynaryjnym w Koszycach (Słowacja) w Klinice Chorób Wewnętrznych pod kierownictwem prof. Mariana Kozaka. Była to nie tylko praktyczna nauka zawodu i kontakt z endokrynologią kliniczną, ale także zapoznanie się ze stosowanymi tam technikami badawczymi z zakresu endokrynologii i chorób metabolicznych zwierząt. Trzy lata później, w związku z ukończeniem przeze mnie studiów doktoranckich i podjęciem pracy w zespole dużych zwierząt, przebywałem w Wyższej Szkole Weterynaryjnej w Hanowerze (Niemcy) na 23-dniowym stażu w Klinice dla Koni, kierowanej ówczesnie przez prof. Kerstena Feige. Wyjazd ten zaowocował udoskonaleniem prowadzonych przeze mnie zajęć ze studentami z zakresu chorób wewnętrznych koni, jak również podniesieniem jakości prowadzonych usług hipiatrycznych w mojej macierzystej jednostce.

Od 2009 roku współpracuję naukowo z dr. hab. Wiesławem Krumrychem, profesorem nadzwyczajnym Uniwersytetu im. Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy, który jest obecnie kierownikiem Zakładu Immunobiologii Instytutu Biologii Eksperymentalnej Wydziału Nauk Przyrodniczych na tej uczelni. W roku 2012 odbyłem miesięczny staż naukowy w kierowanym ówczesnie przez niego Zakładzie Fizjopatologii Rozrodu i Gruzołu Mlekowego w Bydgoszczy PIW-PIB w Puławach. Współpraca ta zaowocowała publikacjami z zakresu fizjologii i patologii układu dokrewnego i immunologicznego zwierząt, szczególnie w odniesieniu do wysiłku fizycznego. Do chwili obecnej opracowywaliśmy razem 5 artykułów oraz doniesień konferencyjnych.

Mając na względzie endokrynologię dodam, że w tej dziedzinie współpracowałem lub współpracuję naukowo również z przedstawicielami innych jednostek organizacyjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie, a także jednostek obcych, między innymi z prof. Leszkiem Szewczykiem z Kliniki Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie i dr. n. wet. Pawłem Bęczkowskim ze Szpitala dla Małych Zwierząt na Uniwersytecie w Glasgow (Wielka Brytania). W chwili obecnej współpracuję

także z dr. n. med. Piotrem Szkodziakiem z III Katedry i Kliniki Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w zakresie badań nad wpływem leków i zaburzeń metabolicznych na funkcje męskiego układu rozrodczego. Owocem tego są z jednej strony prace będące aktualnie w fazie przygotowywania do druku, a z drugiej, istotne poszerzenie skierowanej do przemysłu farmaceutycznego oferty badawczej mojej jednostki.

Od lat stale współpracuję także z przedstawicielami przemysłu bioweterynaryjnego pełniąc funkcję doradcą. Współtworzyłem materiały reklamowe, opiniowałem produkty, prowadziłem badania preparatów dla zwierząt, ale przede wszystkim byłem w wielu przypadkach autorem dokumentacji oraz tzw. raportów eksperta w procesie harmonizacji, czyli dostosowania dokumentacji produktów leczniczych do przepisów obowiązujących w Unii Europejskiej. W związku z tą działalnością nabyłem wiedzę w zakresie obowiązujących aktów prawnych dotyczących oceny oraz rejestracji produktów leczniczych, pielęgnacyjnych i dodatków paszowych dla zwierząt, a także kosmetyków i suplementów diety. Posiadam także umiejętność opracowywania kart charakterystyki i instrukcji stosowania produktów, jak również wiedzę w zakresie przepisów dotyczących substancji chemicznych, w tym rozporządzenia REACH.

Mając na względzie wspomnianą działalność ekspercką dodam, że jestem członkiem Grupy Ekspertów Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie i zostałem uprawniony do kontaktów z mediami w zakresie endokrynologii, chorób wewnętrznych i metabolicznych zwierząt oraz opracowywania i badania leków, suplementów, środków żywienia i biomateriałów dla ludzi i zwierząt.

Biorąc pod uwagę moje kompetencje zawodowe warto nadmienić, że jestem Specjalistą Rozrodu Zwierząt oraz Specjalistą Chorób Koni a tytuły te zdobyłem po odbyciu studiów podyplomowych (odpowiednio w latach 2004-2006 i 2008-2010) oraz zdaniu stosownych egzaminów przed Komisją do Spraw Specjalizacji Lekarzy Weterynarii. Spełniam również wszystkie formalne warunki potrzebne do pracy ze zwierzętami doświadczalnymi i dydaktycznymi ponieważ w 2015 roku ukończyłem szkolenie dla osób wykonujących czynności związane z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych i edukacyjnych zorganizowane na Wydziale Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie zgodnie z § 2 rozp. MNiSW z dn. 5 maja 2015 (Dz. U. poz. 628).

Działalność edukacyjna i popularyzatorska

Wychodząc naprzeciw rosnącym oczekiwaniom jakościowym właścicieli zwierząt wobec lekarzy weterynarii jednym z moich celów jest przyczynienie się do wzrostu kompetencji mojego środowiska zawodowego w odniesieniu do endokrynologii klinicznej. Jedną z form tej działalności jest współpraca z czasopismami branżowymi skierowanymi do lekarzy weterynarii-praktyków. Efektem tego były publikacje w wielu periodykach, a zwłaszcza w *Weterynarii w Praktyce*, z którą współpracuję stale, od samego początku jej istnienia. Pełnię tam funkcję członka Rady Naukowej, odpowiedzialnego za jakość merytoryczną działu Endokrynologia. Byłem dotąd nie tylko autorem opublikowanych w tym czasopiśmie ponad trzydziestu artykułów, między innymi dotyczących chorób układu dokrewnego zwierząt, czy też jednego filmu edukacyjnego, ale również pomysłodawcą oraz recenzentem wielu innych prac. Pełniłem także funkcję redaktora specjalnego wydania monograficznego dotyczącego endokrynologii psów i kotów.

Działalność popularyzatorską rozpocząłem jeszcze w czasie studiów doktoranckich w kierowanym przez prof. Zbigniewa Pomorskiego Zakładzie Diagnostyki Klinicznej Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie, będąc w latach 2003-2005 członkiem Komitetu Organizacyjnego VIII, IX i X Sympozjum Dermatologicznego, które tradycyjnie odbywało się rokrocznie w Lublinie. W późniejszym czasie, w roku 2011, zostałem inicjatorem i organizatorem przedsięwzięcia szkoleniowego pod nazwą *Weterynaryjna Szkoła Endokrynologii*, które jest realizowane we współpracy z Wydawnictwem Elamed. W ramach tej działalności prowadzone były wielokrotnie warsztaty szkoleniowe dla lekarzy małych zwierząt oraz konferencje, mające na celu podniesienie kwalifikacji kadry lekarsko-weterynaryjnej w zakresie endokrynologii. Spotkania te odbywały się przy współudziale Polskiego Stowarzyszenia Lekarzy Weterynarii Małych Zwierząt oraz Śląskiej Polikliniki Weterynaryjnej. Byłem redaktorem naczelnym dwóch monografii wieloautorskich wydanych przy tej okazji: „Choroby tarczycy u psów” oraz „Choroby nadnerczy i steroidoterapia u psów”. Warto zaznaczyć, że poza „Endokrynologią zwierząt domowych” autorstwa prof. Andrzeja

Ślebodzińskiego, wymienione wyżej dwie książki są jedynymi rodzimymi pozycjami dotyczącymi problemów układu dokrewnego zwierząt. Jestem także autorem rozdziału pt. „Wrodzone wady rozwojowe i choroby dziedziczne układu dokrewnego” w książce „Wybrane wrodzone wady rozwojowe i choroby dziedziczne u psów i kotów. Przewodnik PSLWMZ” wydanej pod redakcją prof. Antoniego Schollenbergera nakładem Wydawnictwa Galaktyka.

Byłem pomysłodawcą, założycielem i przewodniczącym Sekcji Endokrynologii Polskiego Stowarzyszenia Lekarzy Weterynarii Małych Zwierząt. Została ona utworzona w 2010 roku w celu podniesienia kompetencji lekarzy weterynarii w zakresie endokrynologii klinicznej małych zwierząt. Przejawem aktywności tej sekcji jest organizacja wielu sesji plenarnych na dorocznych Kongresach PSLWMZ, konferencji i innych spotkań naukowych, które cieszyły się ponadprzeciętną frekwencją. Warto nadmienić, że prowadzona przeze mnie Sekcja uzyskała rekomendację i wsparcie Weterynaryjnego Centrum Kształcenia Podyplomowego Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach w zakresie kształcenia ustawicznego lekarzy weterynarii.

Od wielu lat należę również do Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej a moja obecność na organizowanych przez nie spotkaniach i konferencjach oraz utrzymywanie kontaktu ze środowiskiem medycznym, w szczególności endokrynologami pediatrycznymi, jest dla mnie źródłem inspiracji w obszarze endokrynologii weterynaryjnej.

W 2012 roku zostałem zaproszony do realizacji projektu „Lekarz Weterynarii – Przedsiębiorca i Specjalista” realizowanego na zlecenie Wojewódzkiego Urzędu Pracy w Kielcach. Projekt współfinansowany był przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Przeprowadziłem wówczas pięciokrotnie dwudniowe szkolenia z zakresu podstaw endokrynologii małych zwierząt. Duże zainteresowanie lekarzy weterynarii z terenu województwa świętokrzyskiego zaowocowało potem stałą współpracą konsultacyjną w tym zakresie.

Stale występuję jako wykładowca na krajowych konferencjach, szkoleniach i warsztatach z materiałami z zakresu endokrynologii zwierząt, lecz swój największy udział w kształceniu obecnej i przyszłej kadry lekarsko-weterynaryjnej dostrzegam w nauczaniu studentów. Przedmiotami, które

prowadziłem przez 15 lat mojej działalności dydaktycznej były między innymi: „Pierwszy kontakt z pacjentem”, „Diagnostyka kliniczna”, „Choroby Wewnętrzne Zwierząt Towarzyszących”, „Choroby Wewnętrzne Koni” oraz „Dermatologia Weterynaryjna”.

Największe zainteresowanie dydaktyczne wzbudza u mnie jednak kształcenie studentów w zakresie problemów układu dokrewnego zwierząt, stąd jestem pomysłodawcą, twórcą programu oraz osobą odpowiedzialną za przedmiot fakultatywny „Endokrynologia kliniczna” dla studentów XI semestru na kierunku Medycyna Weterynaryjna w Lublinie. Realizowany jest on w oparciu o najwyższe aktualne standardy kształcenia oraz światowe osiągnięcia praktycznej endokrynologii weterynaryjnej, co pozwala na opanowanie zasad posługiwania się klinicznymi i dodatkowymi metodami diagnostyki endokrynologicznej zwierząt oraz opanowanie aktualnej wiedzy z zakresu rozpoznawania i zwalczania chorób układu dokrewnego zwierząt domowych. Jakkolwiek skierowany jest on do ograniczonej liczby studentów, to również inne osoby mają możliwość nabywać umiejętności w zakresie endokrynologii klinicznej w ramach staży klinicznych oraz praktyk wakacyjnych.

Od początku mojej pracy zawodowej, czyli od 2002 roku, konsultuję przypadki w ramach przychodni dermatologicznej na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie. Zgodnie z moimi zainteresowaniami wyodrębniony został z niej, z mojej inicjatywy, gabinet endokrynologiczny. W chwili obecnej przyjmowane są w nim przypadki wszystkich chorób układu dokrewnego, nie tylko z obszaru Lubelszczyzny, ale i innych zakątków kraju a nawet z Rosji i Ukrainy. Istnieje w nim możliwość kompleksowego prowadzenia diagnostyki i leczenia chorób endokrynologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem psów, kotów i koni. W ten sposób dołączyliśmy do innych krajowych uniwersyteckich jednostek odwoławczych w dziedzinie endokrynologii weterynaryjnej.

Podsumowanie dorobku naukowego

Mój całościowy współczynnik wpływu (Impact Factor, IF) wynosi 21,674, zaś liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - 669.

Sumaryczny IF publikacji wchodzących w skład mojego osiągnięcia naukowego wynosi 5,497, natomiast liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - 120.

Jestem autorem łącznie 118 publikacji, w tym 27 w czasopismach znajdujących się na liście A MNiSW (w bazie Journal Citation Reports), 37 prac z listy B MNiSW, 20 doniesień konferencyjnych, 7 rozdziałów w monografiach, 6 prac popularnonaukowych oraz 21 tzw. innych publikacji. Należy do nich między innymi 36 prac oryginalnych, 8 opisów przypadków i 58 prac przeglądowych.

Według bazy Web of Science indeks Hirscha wynosi 2, zaś liczba cytowań - 23. Według bazy Scopus indeks Hirscha wynosi 3, zaś liczba cytowań – 25, natomiast obliczony z użyciem programu „Publish or Perish” indeks Hirscha wynosi 4, a liczba cytowań 58.

Lublin 12.10.2017r.
Marcin Gołyński