

ZAŁĄCZNIK 2

Autoreferat

dr Mariusz Kozakiewicz

**Uniwersytet Mikołaja Kopernika
w
Toruniu
Collegium Medicum L. Rydygiera
w
Bydgoszczy**

Spis treści:

1. Dane osobowe.	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.	3
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789):.....	4
a) Tytuł osiągnięcia naukowego.....	4
b) Wykaz publikacji wchodzących w skład dzieła.....	4
c) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.	5
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).....	13

1. Dane osobowe.

dr Mariusz Kozakiewicz

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

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

- Studia w Akademii Techniczno-Rolniczej w Bydgoszczy na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej. Kierunek Technologia Chemiczna, specjalność Ochrona Środowiska, ukończone 1 lipca 2003 uzyskaniem tytułu magistra inżyniera
- Studia doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Biochemii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy zakończone uzyskaniem w dniu 25 czerwca 2008 stopnia doktora nauk medycznych z zakresu biologii medycznej na podstawie rozprawy zatytułowanej „Wpływ hiperbarii na wybrane parametry układu pro- i antyoksydacyjnego we krwi nurków”

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- od 2018 – pełnienie obowiązków kierownika Katedry i Zakładu Chemii Środków Spożywczych Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
- 2013-2018 – zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze Chemii Środków Spożywczych Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
- 2008-2013 – zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biochemii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
- 2007-2008 – asystent w Katedrze i Zakładzie Biochemii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789):

a) Tytuł osiągnięcia naukowego

Znaczenie stresu oksydacyjnego w kontekście wolnorodnikowej teorii starzenia się, ze szczególnym uwzględnieniem stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia w wieku podeszłym

b) Wykaz publikacji wchodzących w skład dzieła

1. J. Robaczewska, K. Kędziora-Kornatowska, **Mariusz Kozakiewicz**, E. Żary-Sikorska, H. Pawluk, W Pawliszak, J. Kędziora. 2016: Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension.: J. Physiol. Pharmacol.: 2016 : Vol. 67, nr 3, s. 331-337. Impact Factor: 2.883, MNiSW: 25.000
2. **Mariusz Kozakiewicz**, R. Rowiński, Maciej Kornatowski, A. Dąbrowski, Kornelia Kędziora-Kornatowska, A. Strachecka. 2019: Relation of moderate physical activity to blood markers of oxidative stress and antioxidant defence in the elderly. Oxidat. Med. Cell. Long.: 2019 : Vol. 2019, s. 1-7. Impact Factor: 4.936 MNiSW: 30.000
3. **Mariusz Kozakiewicz**, Maciej Kornatowski, Olga Krzywińska, Kornelia Kędziora-Kornatowska, Changes in the blood antioxidant defense of advanced age people Clinical Interventions in Aging vol 14 2019 Impact Factor: 2.505, MNiSW: 20.000
4. **Mariusz Kozakiewicz**, Influence of free radical reactions on aging-related development of arterial hypertension Gerontologia Polska 2019; 27; 41-49 MNiSW: 9.000

Bibliometria prac przedstawionych w cyklu: Impact Factor: 10,324, MNiSW: 84.000

Sumaryczny Impact Factor po uzyskaniu tytułu doktora, według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **42,510**;

Łączna punktacja MNiSW: **576.000**

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science/Scopus: bez samocytowań **200/205**

Indeks Hirscha według bazy Web of Science: **7**;

Według bazy Scopus: **7**

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

W związku z tematyką rozprawy doktorskiej związanej z procesami wolnorodnikowymi zachodzącymi w warunkach hiperbarii, naturalną konsekwencją było moje późniejsze zainteresowanie procesami zachodzącymi w komórkach z udziałem wolnych rodników w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Pomimo bardzo dobrze udokumentowanej roli wolnych rodników jako indywiduów zapoczątkowujących uszkodzenie struktur komórkowych, obserwuje się brak spójności w pracach publikowanych przez wielu badaczy [1-3]. Moje zainteresowanie naukowe wzbudziły rozbieżności w środowisku naukowym dotyczące roli wolnych rodników w procesie starzenia się i rozwoju takich stanów patologicznych jak nadciśnienie tętnicze czy też cukrzyca typu 2 [4-7].

Z jednej strony publikowane są prace zwolenników wolnorodnikowej teorii starzenia się organizmów, którzy przypisują reaktywnym formom tlenu i azotu kluczową rolę w patomechanizmie wielu stanów chorobowych. Z drugiej strony, coraz częściej pojawiają się głosy sceptyczne, mówiące co najwyżej o tym, że wyżej wymienionym stanom patologicznym towarzyszy wzmożona generacja wolnych rodników, lecz nie biorą one udziału w patogenezie tych stanów.

Co więcej, w ostatniej dekadzie coraz częściej pojawiają się prace jednoznacznie opisujące także inne role wolnych rodników w wielu procesach zachodzących w komórkach. Wśród nich należy wskazać rolę wolnych rodników jako stymulatorów proliferacji i wzrostu komórek czy też udział reakcji wolnorodnikowych w systemie obrony przeciwbakteryjnej.

Dobrze udokumentowane są uszkodzenia o charakterze wolnorodnikowym, które dotyczą przede wszystkim fosfolipidów błon komórkowych, a także struktur białkowych i kwasów nukleinowych. Wolne rodniki funkcjonują także jako przekaźniki sygnałów lub mediatorów przekaźnictwa komórkowego. Nie bez znaczenia pozostaje także ich rola jako modulatorów ekspresji oraz transkrypcji genowej [8, 9].

Niezmiernie interesujący jest udział wolnych rodników w procesie komórkowego starzenia się organizmów i rozwoju schorzeń związanych z wiekiem [8]. Badania prowadzone w tym kierunku można określić jako okresowo fluktuujące wokół zwolenników wolnorodnikowej teorii starzenia oraz sceptyków tej teorii [10-13]. Niewątpliwie nasilenie procesów z udziałem reaktywnych form, głównie tlenu ale także azotu, obserwuje się z wiekiem, co zostało wykazane nie tylko przez liczne doniesienia naukowców z całego świata ale także we wszystkich pracach opisywanego cyklu.

Jednym z bardzo interesujących przykładów jest towarzyszący starzeniu się rozwój nadciśnienia tętniczego. Przypadek ten, pomimo jakże negatywnych skutków dla osób dotkniętych nadciśnieniem, jest bardzo ciekawy z naukowego punktu widzenia, z tego powodu, że zarówno samemu procesowi starzenia jak i rozwojowi nadciśnienia tętniczego przypisywany jest wolnorodnikowy patomechanizm [14].

Z mojego punktu widzenia niezmiernie interesująca jest kwestia, czy i jaki wpływ ma zaburzenie homeostazy antyoksydacyjno-prooksydacyjnej w przebiegu komórkowego starzenia się organizmów na rozwój nadciśnienia tętniczego. Ponadto, czy to występowanie nadciśnienia tętniczego nasila procesy komórkowego starzenia się, czy jest odwrotnie – to wzmożona generacja wolnych rodników, przy osłabieniu obrony antyoksydacyjnej, obserwowana u osób starzejących się, wpływa na tempo powstawania nadciśnienia tętniczego. Niewątpliwie ryzyko rozwoju pierwotnego nadciśnienia wzrasta z wiekiem. Współwystępowanie stresu oksydacyjnego i nadciśnienia może wystąpić w wyniku osłabienia aktywności systemu obrony antyoksydacyjnej lub nadmiernej generacji reaktywnych form tlenu ale także azotu.

W pierwszej pracy przedstawianego cyklu opisana została rola glutationu, który jest głównym wewnątrzkomórkowym buforem redoksowo-tiolowo-dwusiarczkowym, służącym jako kofaktor dla enzymów antyoksydacyjnych. We wskazanej pracy omówiono w jaki sposób zachodzą procesy związane z przemianami, w których glutation odgrywa znaczącą rolę w przebiegu nadciśnienia. **Na podstawie dostępnych badań zasugerowano ścisły związek pomiędzy glutationem, układem redoks a nadciśnieniem. Postawiono hipotezę opisującą mechanizm za pomocą którego glutation bierze udział w utrzymaniu prawidłowego ciśnienie krwi.** W hipotezach związanych z rolą glutationu istniała pewna luka pomiędzy udziałem glutationu w fizjologicznym zmniejszaniu stresu oksydacyjnego i utrzymaniem biodostępności tlenu azotu, między innymi poprzez tworzenie nitrozotioili i nitrozohemoglobiny. W takim układzie gdy dochodzi do upośledzonej odpowiedzi związanej z wazodilatacją naczyń krwionośnych związanej z niedoborem S-nitrozotioilu, może dochodzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. **Niniejsza praca stara się wypełnić tę lukę, omawiając rolę glutationu w metabolizmie tlenu azotu i kontrolowaniu ciśnienia krwi. W pracy postawiono postulat mówiący o tym, że zaburzenia w metabolizmie glutationu są związane z wiekiem i jest to potencjalna przyczyna zależności pomiędzy wiekiem i skłonnością oraz częstością występowania nadciśnienia tętniczego [15].**

Chcąc odpowiedzieć na pytanie w jakich warunkach może dochodzić do wzmożonej generacji wolnych rodników, przy deficycie reakcji antyoksydacyjnych przeprowadzono badanie, które zostało opublikowane jako druga praca omawianego cyklu [16]. Na

podstawie doniesień literaturowych wybrano aktywność fizyczną jako czynnik mający największy wpływ na zmniejszanie zarówno stresu oksydacyjnego jak i ryzyka wystąpienia nadciśnienia. Badania przeprowadzono w różnych przedziałach wiekowych i ustalono czy istnieją markery stresu oksydacyjnego i enzymatycznego systemu obronny antyoksydacyjnej krwi, na które może mieć wpływ umiarkowana aktywność fizyczna. Ochotnicy biorący udział w eksperymencie zostali podzieleni na cztery grupy według wieku oraz poziomu aktywności fizycznej ocenianej za pomocą równoważników metabolicznych METS [17]. W pracy zastosowano zestawienie dwóch najważniejszych enzymów antyoksydacyjnych – Cu, Zn dysmutazy ponadtlenkowej (SOD1) oraz peroksydazy glutationowej (GPx1). W większości prac aktywności tych enzymów analizowane są oddzielnie, jednak to wyliczenie ich stosunku umożliwia ocenę w kontekście wieku. Dane z doświadczeń na liniach komórkowych wykazały, że komórki ze zmianą stosunku aktywności SOD1 do GPx1 wykazują cechy starzenia komórkowego. Wyniki badań in vitro zastosowaliśmy w badaniach in vivo, uzyskując tym samym rezultaty, które pokazały, że aktywności enzymów przeciwutleniających i współczynniki SOD1/GPx1 były znacznie wyższe w przypadku osób młodszych aktywnych fizycznie w porównaniu do wszystkich badanych grup osób nieaktywnych. Aktywność katalazy (CAT) i GPx1 u młodszych nieaktywnych fizycznie była znacznie niższa niż u najstarszych osób nieaktywnych. Jednak aktywności SOD1, CAT i reduktazy glutationowej (GR) oraz stosunek SOD1/GPx1 były znacząco wyższy u młodszych aktywnych mężczyzn w porównaniu z najstarszymi aktywnymi uczestnikami. Ocena nasilenia peroksydacji struktur lipidowych dokonana została przy za pomocą oznaczania stężenia izoprostanów (PGF2α) i związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym – głównie dialdehydem malonowym (MDA) (na marginesie, parametru bardzo kontrowersyjnego w środowisku naukowym zajmującym się stresem oksydacyjnym, jednak najczęściej wykorzystywanym do oceny peroksydacji lipidów, co pozwoliło porównywać uzyskane rezultaty z wcześniejszymi wynikami uzyskanymi w podobnych eksperymentach). Uszkodzenie białek oceniano poprzez oznaczenie stężenia grup karbonylowych. **Uzyskane rezultaty jednoznacznie pokazały związek peroksydacji struktur komórkowych z procesem starzenia się organizmów ponieważ stężenia badanych parametrów były istotnie niższe zarówno u aktywnych, jak i nieaktywnych osób badanych niż w odpowiednich grupach osób starszych. Dodatkową obserwacją z przeprowadzonych badań była ocena wpływu aktywności fizycznej, która ma wpływ na stres oksydacyjny.** Mechanizm wydaje się złożony ponieważ aktywność fizyczna wpływa zarówno na zmniejszenie stężenia badanych markerów stresu oksydacyjnego, niezależnie od wieku, oraz powoduje mobilizację enzymatycznych układów antyoksydacyjnych, co

manifestuje się wzrostem aktywności badanych enzymów zarówno w grupach młodszych, jak i najstarszych aktywnych fizycznie [16]. W przeprowadzonych doświadczeniach zaobserwowano, że pierwotne nadciśnienie tętnicze u osób starszych powiązane jest z nasiloną peroksydacją białek i lipidów. Ponadto, wykazano deficyt biodostępności wazodylatacyjnego tlenku azotu, nie tylko w grupie pacjentów geriatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, ale także u normotensyjnych w podobnym wieku [7]. Uzyskane wyniki potwierdziły się także w badaniach, których celem było określenie wpływu terapii hipotensyjnej. Porównywano terapię lekami diuretycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny na markery stresu oksydacyjnego u geriatrycznych ochotników z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. W wyniku przeprowadzonego eksperymentu w przypadku obu terapii, które skuteczne w regulują ciśnienie tętnicze, zaobserwowano poprawę w funkcji śródbłonna naczyń [4, 6, 7].

Istotną obserwacją było to, że tylko w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny nastąpił wzrost aktywności badanych enzymów antyoksydacyjnych. W badaniach opublikowanych w ramach prezentowanego dzieła wykazano istotną rolę glutationu i enzymów zależnych od tego peptydu w regulacji ciśnienia krwi oraz przedstawiono rolę dysfunkcji tego układu w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów po 60 roku życia.

Powyższe rezultaty sprowokowały kolejny projekt, którego finalizacja miała rezultat w postaci kolejnej pracy w omawianym cyklu. W publikacji zwrócono jeszcze większą uwagę na zależności między enzymami antyoksydacyjnymi pierwszej linii obrony oraz źródła wolnych rodników w komórkach. W wyniku przeprowadzonych analiz zaobserwowano istotną zależność pomiędzy badanymi parametrami a wiekiem badanych ochotników. Dodatkowo zaobserwowano korelacje pomiędzy badanymi parametrami w obrębie grup wiekowych co przemawia za udziałem wolnych rodników w przebiegu starzenia się organizmu [18]. Otwartym zostaje pytanie czy procesy wolnorodnikowe leżą u podstaw powstawania nadciśnienia. **Uzyskane rezultaty wskazują niewątpliwie na to, że nasilenie reakcji z udziałem wolnych rodników towarzyszy procesowi starzenia się, ponieważ w badaniach zaobserwowano istnienie ujemnej korelacji między aktywnością podstawowych enzymów antyoksydacyjnych w krwinkach czerwonych, a wiekiem badanych osób, co potwierdza upośledzenie mechanizmów antyoksydacyjnych w przebiegu procesu starzenia się organizmu.** Innymi słowy nadmierna generacja wolnych rodników przy deficycie czynników antyoksydacyjnych może prowadzić do uszkodzenia śródbłonna, w konsekwencji czego może dojść do rozwoju nadciśnienia tętniczego [18].

Ostatnia praca przedstawianego cyklu obejmuje przegląd literatury dotyczącej badań związanych szeroko pojętym stresem oksydacyjnym w kontekście rozwoju nadciśnienia tętniczego, które towarzyszy procesowi starzenia się organizmu. **W pracy przedstawiłem najbardziej prawdopodobne mechanizmy, za pomocą których dochodzi do zaburzenia homeostaty prooksydacyjno – antyoksydacyjnej, główne mechanizmy chroniące przed negatywnymi następstwami reakcji o charakterze wolnorodnikowym.** Szczegółowo omówione zostały kwestie dotyczące roli poszczególnych reaktywnych form tlenu i azotu, ich reaktywności oraz wzajemnych przemian zarówno wolnych rodników, takich jak anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, jak i związków mogących być źródłem reaktywnych form tlenu i azotu takich jak nadtlenek wodoru czy nadtlenoazotyn. Przedyskutowane zostały także mechanizmy obronne zarówno enzymatyczne jak i nieenzymatyczne oraz całe układy biologiczne, które mogą być zarówno źródłem wolnych rodników jak i pełnić funkcję protekcyjną przed ich działaniem. Ponadto przedstawiłem, w świetle dostępnej literatury, rolę nieenzymatycznych zmiataczy wolnych rodników takich jak witamina C i E, glutationu, melatonina itp.

Szczególna uwaga poświęcona została reakcjom zachodzącym w śródbłonku naczyń krwionośnych, które mogą prowadzić do uszkodzeń bądź to samego śródbłonka, bądź uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie enzymów odpowiedzialnych za syntezę tlenku azotu [19].

Mechanizm, w wyniku którego reaktywne formy tlenu i azotu przyczyniają się do wzrostu ciśnienia tętniczego może m.in. polegać na nasileniu ekspresji genu AT1R, który jest receptorem angiotensyny II. Konsekwencją nasilonej ekspresji jest skurcz naczyń, odpowiedź nerek związana z retencją wody, co prowadzi do wzrostu ciśnienia krwi. Oprócz tego bezpośredniego mechanizmu, możliwe jest także działanie związane z lokalnymi stanami zapalnymi śródbłonka. W konsekwencji czego jeszcze w większym stopniu przyczyniają się do wzrostu ciśnienia krwi. Dowodem tego jest udokumentowany wpływ wolnych rodników na czynniki transkrypcyjne wpływające na adhezję molekuł i chemokin prozapalnych. Prowadzi to do permanentnego uszkodzenia śródbłonka powodując wzrost jego przepuszczalności m.in. dla lipoprotein [20, 21].

Kolejnym aspektem jest powstawanie w wyniku reakcji wolnorodnikowych związków, które są inhibitorami syntazy tlenku azotu. Przykładem tego typu związków są metylowane pochodne argininy. Metyloargininy przyczyniają się do zmniejszenia dostępności NO poprzez inhibicję centrów katalitycznych syntaz tlenku azotu. Najlepiej opisanym przykładem metylowanej pochodnej argininy jest asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) hamująca syntezę tlenku azotu na zasadzie inhibicji kompetytywnej wszystkich

trzech izoform syntaz tlenu azotu. Nie jest to jedyny przykład metyloargininy - kolejnymi są N-monometyloarginina (L-NMMA) i symetryczna dimetyloarginina (SDMA). Wymienione trzy pochodne argininy łączy wspólny mechanizm powstawania na drodze wolnorodnikowej hydrolizy białek [22]. **Najbardziej udokumentowany i oddający przebieg patogenezy nadciśnienia tętniczego pogląd mówi o „błędym kole” polegającym na tym, że wolne rodniki przyczyniają się do uszkodzenia śródbłonna, nasilają stan zapalny i tym samym zapoczątkowują rozwój nadciśnienia tętniczego, natomiast skutkiem schorzenia jest ich nadprodukcja przyczyniająca się do nasilenia stresu oksydacyjnego, a ten z kolei prowadzi do wzrostu oporu naczyniowego poprzez ograniczenie dostępności głównego czynnika wazodylatacyjnego jakim jest tlenek azotu. Utrzymujące się nadciśnienie, poprzez m.in. układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i oksydazę ksantynową, której aktywność wrasta w skutek skurczu mięśni naczyń krwionośnych, nasila generację wolnych rodników i ich oddziaływanie na śródbłonek naczyń.** Generacja reaktywnych form tlenu i azotu koreluje z dysfunkcją śródbłonna, jak również z czynnikami ryzyka miażdżycy. W świetle doniesień literaturowych wiemy, że stres oksydacyjny leży u podstaw i/lub towarzyszy wielu stanom patologicznym związanym z dysfunkcją naczyń krwionośnych. Pomimo gwałtownego postępu w badaniach w tym zakresie, nie jesteśmy w stanie skutecznie zapobiegać patologicznym następstwom stresu oksydacyjnego. Powodem tego jest ogromna złożoność układów biologicznych, w których zachodzą reakcje z udziałem wolnych rodników, zarówno patologicznych jak i fizjologicznych. W związku z tym, terapia polegająca na inhibicji procesów wolnorodnikowych musi brać pod uwagę także ich fizjologiczne funkcje. Dopiero poznanie szczegółowych mechanizmów umożliwi taką ingerencję, która zniweluje negatywne aspekty przemian wolnorodnikowych, zachowując ich fizjologiczne działanie.

Udział stresu oksydacyjnego w procesie patogenezy oraz starzenia się można rozpatrywać wielopłaszczyznowo, zarówno na poziomie molekularnym jak i ogólnoustrojowym. Co więcej, można zaobserwować istotną korelację pomiędzy tymi poziomami. Na podstawie omawianych prac można postawić hipotezę mówiącą o swego rodzaju związku przyczynowo - skutkowym pomiędzy procesami wolnorodnikowymi a starzeniem się organizmu. **Wyniki badań zarówno własnych jak i licznych doniesień innych badaczy przemawiają za zależnością pomiędzy nasileniem stresu oksydacyjnego a rozwojem nadciśnienia tętniczego.** Istnieje duża liczba prac opisujących korzyści płynące ze stosowania antyoksydantów w przebiegu nadciśnienia tętniczego, jednak wciąż brak jest konkretnych dowodów potwierdzających hipotensyjne właściwości antyoksydantów. Warto także zauważyć, że o ile wpływ procesu starzenia się na rozwój

pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest powszechnie znany, o tyle zależność odwrotna zasługuje na dokładne wyjaśnienie, tj. wpływ pierwotnego nadciśnienia tętniczego na tempo procesu starzenia się komórek, tkanek, organów i konsekwencji całego organizmu.

Przedstawiony cykl prac w jednoznaczny sposób pokazuje ścisły związek pomiędzy starzeniem się organizmu a wzmożoną generacją wolnych rodników, co potwierdza spostrzeżenia i postulaty środowiska naukowego będącego zwolennikami wolnorodnikowej teorii starzenia się organizmów. Jednocześnie pokazują ścisły związek z patomechanizmem pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowane korelacje w omawianych parametrach stresu oksydacyjnego mogą przyczynić się do ustalenia zależności udoskonalających zarówno sam proces diagnostyczny nadciśnienia tętniczego jak i skuteczniejszego kontrolowania farmakologicznego już rozwiniętego schorzenia oraz jak istotne jest stosowanie jako czynnika prewencyjnego aktywności fizycznej nawet o minimalnej intensywności.

W przedstawionych pracach doświadczalnych użyłem nowych technik badawczych takich jak metody immunoenzymatyczne wykorzystujące technikę ELISA, kinetykę enzymatyczną, spektrofлуorymetrię, PCR. Metody samodzielnie wdrażałem w tworzoną od 2011 we współpracy z Katedrą i Kliniką Geriatrii UMK CM laboratorium naukowym, które w przyszłości mam nadzieję uda się przekształcić w jedną z pierwszych w Polsce pracowni biogerontologii molekularnej, wyspecjalizowanej w badaniu procesów gerontologicznych na poziomie komórkowym. **Pozwoli to na diagnozowanie schorzeń wieku podeszłego w bardzo wczesnych stadiach i umożliwi zastosowanie terapii pozwalającej na szybkie zapobieganie lub ustabilizowanie takich stanów patologicznych jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca typu 2.** Szczególną nadzieję pokładam w określeniu roli mikroRNA w rozwoju zarówno chorób sercowo-naczyniowych jak i schorzeń związanych z wiekiem.

1. Silva, J.P. and O.P. Coutinho. Free radicals in the regulation of damage and cell death - basic mechanisms and prevention. *Drug Discov Ther.* 2010;4(3):144-167.
2. Huang, Y., D. Liu, and S. Sun. Mechanism of free radicals on the molecular fluidity and chemical structure of the red cell membrane damage. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;23(2-4):287-290.
3. Ung, L., et al. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(24):2865-2883.

4. Kedziora-Kornatowska, K., et al. Antioxidative effects of melatonin administration in elderly primary essential hypertension patients. *Journal of Pineal Research*. 2008;45(3):312-317.
5. Kedziora-Kornatowska, K., et al. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *Journal of Pineal Research*. 2009;46(3):333-337.
6. Rybka, J., et al. Glutathione-Related Antioxidant Defense System in Elderly Patients Treated for Hypertension. *Cardiovascular Toxicology*. 2011;11(1):1-9.
7. Rybka, J., et al. Age-related changes in an antioxidant defense system in elderly patients with essential hypertension compared with healthy controls. *Redox Report*. 2011;16(2):71-77.
8. Forman, H.J. Redox signaling: An evolution from free radicals to aging. *Free Radic Biol Med*. 2016;97:398-407.
9. Afanas'ev, I.B. Signaling functions of free radicals superoxide & nitric oxide under physiological & pathological conditions. *Mol Biotechnol*. 2007;37(1):2-4.
10. Rugarli, E. and A. Trifunovic. Is mitochondrial free radical theory of aging getting old? *Biochim Biophys Acta*. 2015;1847(11):1345-1346.
11. Gladyshev, V.N. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(4):727-731.
12. Reiter, R.J., et al. Melatonin in relation to the "strong" and "weak" versions of the free radical theory of aging. *Adv Med Sci*. 2008;53(2):119-129.
13. Go, Y.M. and D.P. Jones. Redox theory of aging: implications for health and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(14):1669-1688.
14. Kashyap, M.K., et al. Different antioxidants status, total antioxidant power and free radicals in essential hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2005;277(1-2):89-99.
15. Robaczewska, J., et al. ROLE OF GLUTATHIONE METABOLISM AND GLUTATHIONE-RELATED ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEMS IN HYPERTENSION. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016;67(3):331-337.
16. Kozakiewicz, M., et al. Relation of Moderate Physical Activity to Blood Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense in the Elderly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.
17. Jette, M., K. Sidney, and G. Blumchen. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*. 1990;13(8):555-565.

18. Mariusz Kozakiewicz, M.K., Olga Krzywińska, Kornelia Kędziora-Kornatowska. Changes in the blood antioxidant defense of advanced age people. *Clinical Interventions in Aging* 2019;14.
19. Kozakiewicz, M. Influence of free radical reactions on aging-related development of arterial hypertension. *Gerontologia Polska*. 2019;27 41-49.
20. Caillon, A. and E.L. Schiffrin. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21.
21. Schiffrin, E.L. Inflammation, immunity and development of essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(2):228-229.
22. Onwuli, D.O., et al. Mapping arginine methylation in the human body and cardiac disease. *Proteomics Clin Appl*. 2017;11(1-2).

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

(publikacje zamieszczone w wykazie OBG-02-1.63.1.2019 dostarczonego przez Bibliotekę UMK CM w Bydgoszczy)

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych z zakresu biologii medycznej, do dnia obecnego, moje zainteresowania naukowe skupiają się na zagadnieniach związanych ze stresem oksydacyjnym w środowisku hiperbarycznym. Kontynuowanie badań jest możliwe dzięki współpracy z Zakładem Medycyny Morskiej Wojskowego Instytutu Medycznego w Gdyni. Współpraca zaowocowała opublikowaniem szeregu prac, w których przedstawiony został wpływ środowiska hiperbarycznego na przebieg procesów z udziałem wolnych rodników. Badania są unikatowe ze względu na zastosowanie w nich ekspozycji w komorze hiperbarycznej (1, 2, 6, 8-10, 14- 16, 18, 20, 21, 26). Pozwala to na wyeliminowanie innych czynników, takich jak środowisko wodne, temperatura otoczenia, które bardzo często są ograniczeniami w innych tego typu pracach. Bardzo ciekawe rezultaty przyniosła praca, w której wraz z współautorami, udokumentowaliśmy wpływ zwiększonego ciśnienia zewnętrznego na układ sercowo-naczyniowy (24).

Kierowałem także projektem, w którym przeprowadzone zostały eksperymenty, w których oceniony został udział stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u zawodowych nurków pod wpływem powietrznych ekspozycji hiperbarycznych. W pracy wraz ze współautorami zaproponowaliśmy w jaki sposób obraz histopatologiczny uszkodzenia pęcherzyków płucnych może zostać wykorzystany do oceny wypadków nurkowych. Badania przeprowadzone zostały na modelach zwierzęcych (6).

Badania dotyczące procesów zachodzących w hiperbarii nadal trwają i z nadzieją patrzę na pojawiające się projekty dotyczące zarówno badań z zakresu biologii molekularnej jak i tych interdyscyplinarnych w których wraz z zespołem staramy się powiązać badania psychologiczne z neurobiochemicznymi.

Oprócz opisanych badań, wiedza i umiejętności zdobyte podczas powstawania doktoratu i w pracy laboratoryjnej, pozwoliły na zaangażowanie się w inne projekty związane z szeroko pojętymi przemianami wolnorodnikowymi w układach biologicznych. Dotyczyły one głównie przebiegu procesów fizjologicznego starzenia się i chorób przewlekłych ale także wpływu ekstremalnych warunków środowiska zewnętrznego na przebieg reakcji o charakterze wolnorodnikowym. Kontynuowałem badania związane z obroną antyoksydacyjną erytrocytów u pacjentów geriatrycznych. U chorych w wieku podeszłym z cukrzycą typu 2 zaobserwowaliśmy zaburzoną równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną oraz obniżoną zdolność neutrofili do odpowiedzi immunologicznej przez upośledzenie wybuchu tlenowego u starszych pacjentów zarówno w przypadku pierwotnego nadciśnienia tętniczego, jak i cukrzycy typu 2 (3, 4, 5, 7, 11, 12). Jednym z elementów moich zainteresowań naukowych związanych z wolnorodnikowymi procesami zachodzącymi w organizmach w trakcie procesu starzenia się było uczestnictwo w projekcie badawczym zamawianym Ministerstwa Edukacji i Szkolnictwa Wyższego „Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce – Program PolSenior”. Pracując w Katedrze i Zakładzie Biochemii pełniłem rolę koordynatora podprojektu, zajmowałem się koordynacją badań laboratoryjnych przeprowadzanych w kooperacji z Katedrą Geriatrii Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu. Brałem udział w przygotowywaniu wniosku do podprojektu, a także przeprowadzałem i koordynowałem przebiegi prac laboratoryjnych.

Brałem także udział w projektach, w których uczestnicy byli poddani suplementacji różnymi substancjami aktywnymi biologicznie m.in. preparatami melatoniny. Uczestniczyłem zarówno w projektowaniu samych eksperymentów jak również w realizacji oraz pracy laboratoryjnej. Badania przeprowadzone zostały w grupie osób zdrowych młodych, osób w podeszłym wieku jak i ludzi starszych z schorzeniami charakterystycznymi dla wieku podeszłego tj. pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 (3, 4). Wyniki te zostały opublikowane w pracach dotyczących wpływu suplementacji melatoniną na homeostazę pro- i antyoksydacyjną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Uczestniczyłem także w badaniach związanych z suplementacją innymi preparatami o potencjalnych właściwościach antyoksydacyjnych takich jak koenzymem Q10 (5). Badania miały na celu określenie wpływu egzogennej suplementacji na endogenny wpływ

na procesy oksydacyjno-antyoksydacyjne u osób starszych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Wyniki badań wskazały stymulującą rolę suplementacji na antyoksydacyjną barierę enzymatyczną.

Kolejnym nurtem zainteresowań są badania dotyczące patomechanizmu i rozwoju przewlekłego zmęczenia (Chronic Fatigue Syndrome CFS). W ostatnim czasie byłem członkiem zespołu, w efekcie pracy którego powstały prace, w których starano się przedstawić możliwe mechanizmy na drodze których dochodzi do rozwoju CFS (17, 19). Powstała też jedna praca kazuistyczna opisująca pacjentkę cierpiącą na zespół przewlekłego zmęczenia (*Praca kazuistyczna pozycja 1*).

Brałem udział w zaprojektowaniu eksperymentu w którym przedstawiono wpływ różnych typów nieinwazyjnych terapii na istotny problem szczególnie wśród kobiet, związany z nietrzymaniem moczu. Mój udział polegał na zaproponowaniu parametrów biochemicznych mogących potencjalnie zostać wykorzystanymi do oceny poprawy pracy mięśni odpowiedzialnych za utrzymywanie moczu (22, 23).

Opis dorobku dydaktycznego

W 2003 roku rozpocząłem prowadzenie działalności dydaktycznej w Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Początkowo, w nieistniejącej już Katedrze i Zakładzie Biochemii Wydziału Lekarskiego, gdzie prowadziłem zajęcia w formie ćwiczeń i seminariów dla studentów II roku kierunku lekarskiego z przedmiotu „Biochemia”. Zajęcia prowadzone były w języku polskim i z pojawieniem się odpłatnych studiów medycznych dla obcokrajowców w języku angielskim. W tym okresie prowadziłem zajęcia dla studentów III roku biotechnologii – przedmiot „Enzymy w biotechnologii”.

Za zaangażowanie w obowiązki dydaktyczne otrzymałem dwie nagrody i dwa wyróżnienia Rektora UMK. Przygotowywałem studentów do kilku edycji ogólnopolskiego konkursu wiedzy biochemicznej „Superhelisa”, gdzie studenci Collegium Medicum zajmowali czołowe miejsca. To zaowocowało współorganizowaniem przez Katedrę i Zakład Biochemii jednej z edycji konkursu w Bydgoszczy.

Obecnie realizuję zajęcia dydaktyczne dla kierunków fizjoterapia, dietetyka i pielęgniarstwo na Wydziale Nauk o Zdrowiu UMK Collegium Medicum w Bydgoszczy. Dla studentów kierunku dietetyka prowadzę i koordynuję wykłady i ćwiczenia z przedmiotu „Chemia ogólna i żywności” w języku polskim i angielskim, a także „Wiedza o żywności: Analiza i ocena jakości żywności”, oraz „Bioenergetyka żywienia w sporcie”. W ramach jednolitych studiów magisterskich kierunek fizjoterapia prowadzę wykłady oraz seminaria z przedmiotu „Biochemia” w języku polskim i angielskim. Dla kierunku pielęgniarstwo

prowadzę wykłady oraz ćwiczenia z „Biochemia i Biofizyka: Biochemia” w języku angielskim. Ponadto, prowadzę seminarium licencjackie dla studentów dietetyki oraz elektroradiologii oraz seminarium dyplomowe dla studentów dietetyki studia II stopnia.

Sprawuję opiekę dydaktyczno-naukową nad Sekcją Biochemii i Biologii Molekularnej Interdyscyplinarnego Koła Geriatrii działającego przy Katedrze i Klinice Geriatrii Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Byłem promotorem 13 prac licencjackich oraz 9 magisterskich. W chwili obecnej jestem promotorem 7 prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym w 3 otwartych przewodach doktorskich.

Opis dorobku organizacyjnego

W latach 2005-2008 pełniłem funkcję zastępcy przewodniczącego Wydziałowej Komisji Wyborczej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

W kadencji 2012-2016 zostałem powołany do pełnienia funkcji członka Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Od roku 2012 uczestniczę w pracach Wydziałowej Komisji ds. Organizacji i Rozwoju Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Decyzją Dziekana Nauk o Zdrowiu zostałem powołany od roku 2017 do pełnienia obowiązków pełnomocnika Dziekana Nauk o Zdrowiu ds. Mobilności. Decyzją Prorektora Collegium Medicum od 2015 roku powołany zostałem do zespołu opracowującego regulamin zwierzętarni Collegium Medicum UMK , a od 2016 roku Decyzją Prorektora Collegium Medicum zostałem powołany do pełnienia funkcji wydziałowego pełnomocnika ds. Zwierzętarni na Wydziale Nauk o Zdrowiu.

Bydgoszcz 12.04.2019

