

Autoreferat

„Ocena wpływu nano-miedzi w diecie na reaktywność izolowanych odcinków aorty piersiowej szczura i potencjał antyoksydacyjny”

Michał Majewski

Katedra Farmakologii i Toksykologii

Wydział Lekarski

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Olsztyn 2019

1. IMIĘ I NAZWISKO	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 ¹ 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. nr 65, poz. 595 ze zm.)	4
a) Tytuł osiągnięcia naukowego	4
b) Cykl publikacji powiązanych tematycznie	4
c) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	5
Wprowadzenie	5
Cel badań	8
Omówienie wyników prac składających się na osiągnięcie naukowe	8
Wnioski*	14
5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH	15
5.1. Badania naukowe realizowane przed uzyskaniem stopnia doktora	15
5.2. Badania naukowe realizowane po uzyskaniu stopnia doktora	17
5.3. Publikacje przeglądowe	21
Udział w projektach badawczych	22
Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism	23
Recenzowanie publikacji	23
Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych	23
Współpraca naukowa z innymi ośrodkami w Polsce i z zagranicą	23
Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich	24
Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki	24
Dane bibliograficzne na dzień 30.03.2019:	25
Liczbowe zestawienie dorobku	25

1. IMIĘ I NAZWISKO

Michał Majewski (drugie imię: Stanisław)

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

30.03.2007

Magister farmacji

Instytucja: Gdański Uniwersytet Medyczny (Akademia Medyczna w Gdańsku);
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

17.02.2008

Studia podyplomowe w zakresie Kształcenia Pedagogicznego

Instytucja: Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

08.12.2015

Doktor nauk farmaceutycznych,

Specjalność: farmakologia,

Instytucja: Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem
Medycyny Laboratoryjnej,

Tytuł pracy doktorskiej: „Badanie aktywności metabolitów l-tryptofanu na
drodze szlaku kynureninowego jako potencjalnych substancji o działaniu
wazoaktywnym”

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

1.02.2011 – 30.9.2016

Asystent

Katedra Farmakologii i Toksykologii,

Wydział Nauk Medycznych,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Od 1.10.2016 do nadal

Adiunkt

Katedra Farmakologii i Toksykologii,

Wydział Lekarski,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA¹ 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. nr 65, poz. 595 ze zm.)

a) Tytuł osiągnięcia naukowego

„Ocena wpływu nano-miedzi w diecie na reaktywność izolowanych odcinków aorty piersiowej szczura i potencjał antyoksydacyjny”

b) Cykl publikacji powiązanych tematycznie

Przedstawionym do oceny osiągnięciem naukowym jest cykl publikacji składający się z 4 prac oryginalnych, opublikowanych w latach 2017–2019, o sumarycznych wskaźnikach oddziaływania:

Impact Factor: 9.045, punktacja MNiSW: 90

1. **Majewski M.**, Ognik K., Zdunczyk P., Juskiwicz J. Effect of dietary copper nanoparticles versus one copper (II) salt: Analysis of vasoreactivity in a rat model. 2017. Pharmacological Reports 69(6):1282–1288. doi:10.1016/j.pharep.2017.06.001.

(wskaźnik Impact Factor: 2,787, punktacja MNiSW: 25)

2. **Majewski M.**, Ognik K., Juśkiwicz J. Copper nanoparticles modify the blood plasma antioxidant status and modulate the vascular mechanisms with nitric oxide and prostanoids involved in Wistar rats. 2019. Pharmacological Reports. doi:10.1016/j.pharep.2019.02.007.

(wskaźnik Impact Factor: 2,787, punktacja MNiSW: 25)

3. **Majewski M.**, Ognik K., Juśkiewicz J. Copper nanoparticles enhance vascular contraction induced by prostaglandin F2 alpha and decrease blood plasma Cu/Zn ratio in Wistar rats. 2019. *Journal of Elementology* 24(3). doi:10.5601/jelem.2019.24.1.1813.

(wskaźnik **Impact Factor: 0,684**, punktacja **MNiSW: 15**)

4. **Majewski M.**, Ognik K., Juśkiewicz J. The interaction between resveratrol and two forms of copper as carbonate and nanoparticles on antioxidant mechanisms and vascular function in Wistar rats. 2019. *Pharmacological Reports*. doi:10.1016/j.pharep.2019.03.011.

(wskaźnik **Impact Factor: 2,787**, punktacja **MNiSW: 25**)

Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie pracy oraz kopie publikacji znajdują się w *Załącznikach* do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.

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

Wprowadzenie

Miedź jest mikroelementem niezbędnym zwierzętom i ludziom do prawidłowego funkcjonowania narządów i przebiegu procesów metabolicznych, takich jak synteza hemoglobiny, oddychania komórkowego, utleniania żelaza, aktywacji peptydów, obrony antyoksydacyjnej (poprzez wpływ na enzym dysmutazę ponadtlenkową – SOD) oraz do tworzenia pigmentów. Działa również jako neuroprzebiegacz.

Odpowiednia zawartość miedzi w diecie wpływa pozytywnie na funkcjonowanie tkanki łącznej, tkanki mięśniowej serca i naczyń krwionośnych.

Jednakże, zarówno zbyt wysokie stężenie miedzi w diecie, jak i jej niedobór mogą przyczynić się do chorób sercowo-naczyniowych.

Niedobór miedzi zwiększa stres oksydacyjny, spowodowany zarówno nagromadzeniem żelaza, jak i zmniejszoną aktywnością SOD (enzym ten uczestniczy w przekształceniu anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenku wodoru, co chroni ścianę tętnic przed skutkami uszkodzenia błony lipidowej wywołanymi wolnymi rodnikami). Niedobór miedzi zaobserwowano w chorobie Menkesa (neurodegeneracyjna choroba genetyczna, polegająca

na braku możliwości metabolizowania miedzi dostarczonej z pożywieniem), w zespole nerczycowym, przy nietolerancja glutenu, w nadmiernej podaży w diecie fruktozy i cynku oraz po operacjach żołądka.

Już w 1975 roku Klevay postulował hipotezę tzw. „cynk-miedź”, zgodnie z którą wysoki poziom spożycia cynku obniżał ogólny stan miedzi w całym organizmie. Konsekwencją tak spowodowanego deficytu jest niedokrwienna choroba serca. Podjęte w następnych latach badania potwierdzają tę hipotezę. Kolejne doświadczenia wykazały związek pomiędzy miażdżycą tętnic wieńcowych, a niskim poziomem miedzi w wątrobie i w sercu w badaniach sekcyjnych u ludzi. Suboptymalne poziomy miedzi mogą również powodować obniżenie aktywności SOD.

Natomiast nadmiar tego pierwiastka dostarczonego do organizmu wraz z dietą, prowadzi do uszkodzenia komórek poprzez zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu i azotu. Toksyczność miedzi odgrywa główną rolę w patogenezie choroby Alzheimera (miedź na I stopniu utlenienia) oraz w chorobie Wilsona (miedź na I i II stopniu utlenienia). Przejście miedzi z jednego stopnia utlenienia w drugi, generuje powstawania wolnych elektronów, które są wysoce reaktywne i podatne na tworzenie wolnych rodników oraz wspomnianych reaktywnych form tlenu i azotu. Podobnie jak wiele innych metali, to forma miedzi (głównie stopień utlenienia i połączenie z innymi związkami), wpływa na toksyczność miedzi.

Najnowsze badania kwestionują bezpieczeństwo standardowej dawki miedzi (6,5 mg/kg diety), wskazując na niekorzystny wpływ tej dawki na nabłonek jelitowy i uszkodzenie wątroby oraz na rozwój stanu zapalnego.

Nanocząstki metali jak również związków pochodzenia roślinnego, są coraz częściej stosowane w wielu gałęziach przemysłu oraz w medycynie, jako forma preparatów o lepszych właściwościach, ze zdolnością do kumulacji w określonych tkankach i/lub narządach.

Nanocząstki wykazują jednak zupełnie inne właściwości w porównaniu z większymi cząstkami tego samego związku. Po przedostaniu się do krążenia, wpływają na śródbłonek naczyń i na syntezę tlenku azotu (NO). Stres oksydacyjny i odpowiedź zapalna organizmu to główne z mechanizmów toksyczności indukowanej przez nanocząstki. Nadreaktywność nanocząstek wynika ze zwiększonego stosunku powierzchni-do-objętości, jak również z ich kumulacji w ściśle określonych komórkach i tkankach.

Ostatnie badania wskazują na znaczącą rolę nano-miedzi w leczeniu cukrzycy i działanie ochronne na serce, w wyniku zmniejszonej produkcji mediatorów stanu zapalnego. Autorzy wcześniejszych prac wskazują iż 4-tygodniowa suplementacja miedzią w formie nanocząstek, przyczyniła się do znaczącego wzrostu fosforylacji zarówno kinazy białkowej B

jak i kinazy syntazy glikogenu 3 β u szczurów z chorobą niedokrwinną mięśnia sercowego. Ponadto zaobserwowano zmniejszoną apoptozę, zmniejszoną ilość cytokin prozapalnych i obniżone wartości parametrów stresu oksydacyjnego. Natomiast biodostępność NO zwiększyła się.

Z drugiej strony napływają doniesienia, które kwestionują bezpieczeństwo nano-miedzi. Odnotowano uszkodzenie nerek, wątroby i śledziony w wyniku podania doustnego, a w kolejnych badaniach, donosowo podana nano-miedź była odpowiedzialna za działanie toksyczne w obrębie wątroby i nerek u myszy, oraz zależną od płci większą szkodliwość u samców. Ponadto w tym samym doświadczeniu zaobserwowano obniżenie masy ciała zwierząt.

Wykazano również zwiększone stężenie prostaglandyny E₂ i cytokin prozapalnych (TNF- α i IL-1) w naczyniach mózgu szczurów, którym podawano nano-miedź.

Do chwili obecnej, wpływ nanocząstek miedzi na układ naczyniowy i parametry stresu oksydacyjnego nie był poznany.

Resweratrol jest związkiem polifenolowym, który znajduje się w największej ilości w skórkach winogron oraz w winie, głównie czerwonym. Związek ten ma szeroki zakres aktywności biologicznych m.in. właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne, przez co jest częstym składnikiem suplementów diety. Resweratrol chroni organizm przed chorobami układu krążenia i hamuje oksydację cholesterolu frakcji LDL.

Trzeba natomiast pamiętać, że pomiędzy składnikami żywności a składnikami leków może dochodzić do korzystnych lub niekorzystnych dla organizmu interakcji, dlatego ważne jest prowadzenie badań, które pozwoliłyby zdefiniować ewentualne zależności pomiędzy składnikami żywności a lekami.

Szczury są dobrym modelem doświadczalnym, pozwalającym na ocenę suplementów diety o potencjalnych właściwościach funkcjonalnych (korzystnych właściwościach psychologicznych lub fizjologicznych na organizm), w tym antyoksydacyjnych, możliwych do późniejszego zastosowania w codziennej diecie lub terapii pomocniczej u ludzi.

Precyzyjne i długotrwałe doświadczenia na szczurach, otrzymujących wybrane substancje, mogą być źródłem wartościowych obserwacji, przez co pośrednio mogą zwiększyć bezpieczeństwo konsumentów przyjmujących ulepszone i/lub nowe preparaty o pożądanym działaniu. Szczegółowa literatura naukowa wskazuje, że najczęściej stosowany w pracach badawczych okres doświadczalnej suplementacji wynosi od 4 do 8 tygodni.

Cel badań

Celem naukowym przedstawionego *osiągnięcia naukowego* jest analiza możliwości zwiększenia właściwości prozdrowotnych miedzi, poprzez zastąpienie węglanu miedzi w diecie, preparatem miedzi w postaci nanocząstek o średnicy 40 nm.

Cele szczegółowe mojej pracy obejmowały:

1. Określenie wpływu 4-tygodniowej suplementacji nano-miedzią i węglanem miedzi na:
 - a. reaktywność izolowanych pierścieni aorty piersiowej szczura,
 - b. wybrane parametry stresu oksydacyjnego,
2. Określenie wpływu 8-tygodniowej suplementacji nano-miedzią i węglanem miedzi na:
 - a. reaktywność izolowanych pierścieni aorty piersiowej szczura,
 - b. parametry stresu oksydacyjnego,
 - c. profil lipidowy,
 - d. zawartość miedzi i cynku we krwi,
3. Określenie wpływu jednoczesnego suplementowania resweratrolem i preparatami miedzi na:
 - a. reaktywność izolowanych pierścieni aorty piersiowej szczura,
 - b. parametry stresu oksydacyjnego,
 - c. profil lipidowy i
 - d. zawartość miedzi i cynku we krwi.

Omówienie wyników prac składających się na osiągnięcie naukowe

Praca „**Effect of dietary copper nanoparticles versus one copper (II) salt: Analysis of vasoreactivity in a rat model**” opisuje po raz pierwszy wpływ suplementacji miedzią w postaci nanocząstek i węglanu, na parametry stresu oksydacyjnego i aktywność naczyniową. W badaniu tym, 6-tygodniowe szczury Wistar (samce), były suplementowane przez 4 tygodnie standardową dawką miedzi: 6,5 mg/kg pożywienia oraz połową tej dawki (3,25 mg/kg). Ponadto, negatywna grupa kontrolna, nie była suplementowana miedzią.

Masa ciała zwierząt (w tym masa beztłuszczowa) z analizowanych grup nie różniła się od siebie, co odbiega od wcześniejszych wyników niektórych autorów.

Redukcja dawki z 6,5 do 3,25 mg/kg, w obu grupach, obniżyła zawartość miedzi w sercu, nie wpłynęła natomiast na aktywność SOD. Jedynie w grupie suplementowanej węglanem miedzi, aktywność katalazy wzrosła w wyniku obniżenia dawki miedzi (enzym katalaza

bierze udział w detoksykacji nadtlenu wodoru). Zamiana miedzi z węglanu na nanocząstki nie wpłynęła w sposób istotny statystycznie na aktywność SOD, katalazy i stężenie miedzi w sercu, zarówno w dawce 6,5 jak i 3,25 mg/kg diety.

Suplementacja nano-miedzią w obu dawkach, zwiększyła siłę skurczu naczyń poddanych działaniu fenylefryny (selektywny agonista receptora alfa-1 adrenergicznego), z kolei podanie węglanu miedzi w diecie nie wpłynęło na siłę skurczu w porównaniu do grupy niesuplementowanej miedzią.

Jednym z niekorzystnych skutków wielu chorób układu krążenia, jest osłabiona odpowiedź rozkurczowa naczyń na działanie acetylocholino (ACh), co wynika ze zmniejszonej produkcji i/lub zwiększonej degradacji tlenku azotu (NO). Odpowiedź naczyń na działanie ACh była osłabiona w grupie niesuplementowanej miedzią, co potwierdza wcześniejsze badania innych autorów, które wskazują na zmniejszoną biodostępność NO w naczyniach krwionośnych szczurów, których dieta była pozbawiona miedzi. Natomiast, opisane przez nas po raz pierwszy, zastąpienie w diecie węglanu przez nanocząstki miedzi, osłabiło odpowiedź naczyń na działanie ACh. Wyniki te wskazują na zmniejszoną biodostępność NO.

Zmniejszenie dawki miedzi z 6,5 do 3,25 mg/kg nie miało istotnego wpływu na relaksację naczyń, dlatego w kolejnych doświadczeniach stosowaliśmy standardową dawkę miedzi, tj. 6,5 mg/kg diety. Również wydłużyliśmy czas trwania doświadczenia żywieniowego, w celu lepszego określenia bezpieczeństwa stosowanej nano-miedzi.

Kolejna z pozycji „**Copper nanoparticles modify the blood plasma antioxidant status and modulate the vascular mechanisms with nitric oxide and prostanoids involved in Wistar rats**” dotyczy 8-tygodniowej suplementacji miedzią w formie nanocząstek i węglanu.

Przygotowane diety nie wpłynęły w sposób istotny statystycznie na przyrost masy ciała szczurów, co jest zgodne z wcześniejszymi wynikami z 4-tygodniowego doświadczenia żywieniowego. Zaobserwowaliśmy jedynie powiększenie masy serca u zwierząt niesuplementowanych miedzią, co jest zgodne z wynikami badań innych autorów.

Jednym z niekorzystnych skutków stresu oksydacyjnego na komórki i tkanki jest zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu oraz peroksydacja lipidów. We krwi szczurów suplementowanych miedzią zaobserwowaliśmy zwiększoną zawartość produktów peroksydacji lipidów [podwyższony poziom dialdehydu malonowego (ang. malondialdehyde, MDA) i nadtlenu lipidów (ang. lipid hydroperoxide, LOOH)], co może wskazywać na zwiększony stres oksydacyjny u tych zwierząt. Co ciekawe, zamiana węglanu na nanocząstki

miedzi miała korzystny wpływ na wzrost całkowitego potencjału antyoksydacyjnego we krwi (ang. Ferric Reducing Ability of Plasma, FRAP), co wskazuje na zwiększoną pojemność antyoksydacyjną osocza krwi zwierząt suplementowanych nano-miedzią.

Kolejnym interesującym odkryciem badawczym jest wzrost aktywności katalazy u szczurów suplementowanych nano-miedzią, co wskazuje na aktywację mechanizmów obrony enzymatycznej.

Suplementacja miedzią w obu przypadkach, zwiększyła zawartość miedzi we krwi oraz aktywność ceruloplazminy (enzym ten bierze udział w homeostazie żelaza i mechanizmach obronnych w stresie oksydacyjnym). Natomiast, zamiana węglanu na nanocząstki miedzi, obniżyła zawartość miedzi i aktywność ceruloplazminy, nie wpływając na zawartość cynku.

We krwi szczurów suplementowanych miedzią zaobserwowaliśmy podwyższony poziom cholesterolu HDL, podczas gdy zamiana węglanu miedzi na nanocząstki nie miała wpływu na profil lipidowy oraz stężenie glukozy.

Suplementacja miedzią w obu formach, osłabiła siłę skurczu naczyń poddanych działaniu chlorku potasu (KCl, 30 mM), natomiast zwiększyła siłę skurczu po zastosowaniu noradrenaliny (NA). Zastąpienie węglanu miedzi nano-miedzią nie miało istotnego wpływu na siłę skurczu wywołaną przez KCl i NA. Jest to częściowo zgodne z otrzymanymi wynikami z wcześniejszego 4-tygodniowego okresu eksperymentalnego żywienia, w którym zaobserwowano zwiększoną reaktywność naczyń na działanie innego agonisty receptora α -adrenergicznego (fenylefryny) w grupie szczurów suplementowanych nano-miedzią. Zatem wydłużenie doświadczenia z 4 do 8 tygodni, zniwelowało różnicę w odpowiedzi naczyń na działanie agonisty receptora α -adrenergicznego w grupach suplementowanych nano-miedzią.

Po 8 tygodniach doświadczenia, odpowiedź naczyń na działanie ACh była zmniejszona w grupie szczurów niesuplementowanych miedzią, tak samo jak w 4-tygodniowym doświadczeniu żywieniowym. Natomiast zamiana węglanu na nanocząstki miedzi zwiększyła relaksację naczyń wywołaną podaniem ACh, odwrotnie do efektu opisanego w 4-tygodniowym doświadczeniu. Wyniki te wskazują na pojawienie się mechanizmu kompensacyjnego wobec osłabionego napięcia naczyń.

Kolejnym etapem badawczym była analiza zależnych od prostanoidów mechanizmów zaangażowanych w relaksację naczyń krwionośnych. Naczynia poddano 30 minowej wstępnej inkubacji w obecności indometacyny (inhibitor cyklooksygenazy), aby zablokować

udział prostanoidów (prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanu) w regulacji napięcia naczyniowego.

Należy podkreślić, iż indometacyna, w różnym stopniu modulowała odpowiedź izolowanych naczyń krwionośnych na działanie ACh, wskazując tym samym na udział wspomnianych prostanoidów w regulacji napięcia naczyń.

Indometacyna w grupie szczurów suplementowanych węglanem miedzi, osłabiła odpowiedź naczyń na działanie ACh. Jest to zgodne z naszymi wcześniejszymi badaniami i badaniami innych autorów dotyczących typowej dla indometacyny odpowiedzi naczyń na działanie ACh w grupie kontrolnej. W aorcie szczurów suplementowanych nano-miedzią, odpowiedź na działanie ACh nie uległa zmianie, co wskazuje na zmniejszoną wrażliwość naczyń na działanie prostanoidów. Natomiast zwiększona relaksacja naczyń krwionośnych w przypadku, gdy w diecie nie było dodatku miedzi, wskazuje na zwiększony udział kureczliwych prostanoidów i zmniejszony udział rozkurczowych prostanoidów, co potwierdza tylko wyniki badań innych autorów.

Biorąc pod uwagę, iż nanocząstki miedzi w diecie zmniejszyły hiperpolaryzację indukowaną przez nitroprusydek sodu (SNP, egzogeny donor NO), kolejnym zadaniem badawczym była analiza aktywności dwóch rodzajów kanałów potasowych: wrażliwych na ATP i aktywowanych jonami wapnia o dużym przewodnictwie. Zaburzenia funkcji kanałów potasowych leżą u podstawy patogenezy i/lub patomechanizmu wielu chorób układu krążenia. Jak opisano powyżej, niedobór miedzi w diecie osłabił odpowiedź naczyń na działanie ACh, natomiast wzmocnił zaangażowanie kanałów potasowych, aktywowanych jonami wapnia o dużym przewodnictwie, stanowiąc prawdopodobnie mechanizm kompensacyjny wobec osłabionego napięcia ściany naczyń.

Zamiana węglanu na nanocząstki miedzi w diecie nie wpłynęła na reaktywność tych kanałów. Ponadto, przeprowadzony eksperyment żywieniowy nie zmienił aktywności kanałów potasowych wrażliwych na ATP. Opisane wyniki nie wykluczają udziału pozostałych kanałów potasowych w regulacji napięcia ściany aorty w trakcie suplementacji nano-miedzią.

Artykuł „**Copper nanoparticles enhance vascular contraction induced by prostaglandin F₂ alpha and decrease blood plasma Cu/Zn ratio in Wistar rats**” powstał jako kontynuacja poprzedniego doświadczenia. Zależało nam m.in. na odpowiedzi na pytanie: jak nano-miedź w diecie wpływa na mechanizmy regulujące skurcz aorty piersiowej.

Ponadto celem tej pracy było określenie stosunku Cu do Zn we krwi szczurów suplementowanych różnymi formami miedzi. Podwyższony wskaźnik Cu:Zn wskazuje na zwiększony stres oksydacyjny, stan zapalny i zaburzony stan odporności.

Po raz pierwszy prezentujemy, iż zastąpienie węgla miedzi przez nanocząsteczki, spowodowało zwiększenie maksymalnego napięcia generowanego przez prostaglandynę F₂-alfa w izolowanych odcinkach aorty piersiowej. Potwierdza to nasze wcześniejsze wyniki z zastosowaniem indometacyny i wskazuje na zwiększoną rolę naczyniokurczących prostanoidów w regulacji napięcia ściany aorty.

Podobnie do wcześniejszych badań, odpowiedź skurczowa aorty piersiowej szczura na działanie wysokiego stężenia KCl (75 mM) i wzrastających stężeń NA, nie uległa zmianie. Również skurcz naczyń wywołany podaniem endoteliny (peptyd wydzielany przez komórki śródbłonka naczyniowego o działaniu zwężającym naczynia) nie uległ zmianie w wyniku suplementacji nano-miedzią. Zatem można wnioskować, że mechanizmy kontrolujące napięcie naczyń, będące jednocześnie zależne od KCl, NA i endoteliny nie uległy modyfikacjom.

Ponadto, wskaźnik Cu:Zn we krwi był zmniejszony u szczurów suplementowanych nano-miedzią, co spowodowane było zmniejszoną zawartością miedzi we krwi tychże zwierząt, przy niezmienionej zawartości cynku. Potwierdza to nasze wcześniejsze wyniki i może wskazywać na zmniejszony stres oksydacyjny we krwi szczurów suplementowanych nanocząsteczkami miedzi.

Następne zagadnienie „**The interaction between resveratrol and two forms of copper as carbonate and nanoparticles on antioxidant mechanisms and vascular function in Wistar rats**” dotyczyło wpływu *trans*-resweratrolu (RSV) na zmiany w reaktywności aorty piersiowej szczura i parametry stresu oksydacyjnego, wywołane przez wprowadzenie do diety nanocząstek miedzi. RSV to naturalna fitoaleksyna, obecna m.in. w skórkach winogron i czerwonym winie, o działaniu przeciwzapalnym, antyangiogennym, antyoksydacyjnym oraz przeciwnowotworowym, której przypisuje się tzw. francuski paradoks czyli wydłużenie średniej długości życia.

RSV w obu grupach suplementowanych miedzią, spowodował znaczący wzrost aktywności SOD, co potwierdza wyniki badań innych autorów, w których RSV stymulował nawet kilkukrotnie aktywność SOD. Z kolei zaobserwowaliśmy spadek aktywności katalazy i peroksydazy glutationowej (enzym ten redukuje zarówno nadtlenek wodoru, jak i nadtlarki organiczne, co chroni komórki przed utlenianiem), co może być wynikiem zwiększonej

utylicacji nadtlenu wodoru. Zaobserwowaliśmy także po raz pierwszy spadek frakcji LDL-cholesterolu we krwi szczurów suplementowanych RSV.

Jak opisaliśmy w powyższych wynikach badań, nanomiedź nie miała wpływu na aktywność kanałów potasowych zależnych od jonów wapnia. Również RSV nie modulował aktywności tychże kanałów.

Natomiast, zaobserwowaliśmy interesujące różnice w działaniu RSV w obrębie grup suplementowanych miedzią. W przypadku szczurów suplementowanych nano-miedzią, RSV osłabił odpowiedź naczyń na działanie ACh, co mogło być spowodowane zmniejszoną biodostępnością NO i/lub zwiększonym wpływem naczyniokurczących prostanoidów. RSV zwiększył aktywność kanałów potasowych wrażliwych na ATP, stanowiąc prawdopodobnie mechanizm kompensacyjny wobec osłabionego napięcia ściany aorty. Dodatkowo RSV obniżył poziom glukozy we krwi.

W grupie szczurów suplementowanych węglanem miedzi, rola RSV była bardziej zaznaczona, co prawdopodobnie jest spowodowane zwiększonym stresem oksydacyjnym indukowanym przez węglan miedzi. Zdaje się to potwierdzać fakt, iż suplementacja RSV miała korzystny wpływ na obniżenie wskaźnika Cu:Zn oraz na poziom MDA i LOOH, co wskazuje na zmniejszony stres oksydacyjny w tej grupie zwierząt. Ponadto, podwyższony poziom HDL-cholesterolu oraz obniżony poziom trójglicerydów, całkowitego cholesterolu i LDL-cholesterolu potwierdzają przeciwmiażdżycową rolę RSV.

RSV zwiększył również odpowiedź naczyń na działanie ACh i SNP, prawdopodobnie poprzez wzrost wrażliwości aorty na działanie NO i/lub wzrost biodostępności NO. Równocześnie, RSV osłabił odpowiedź naczyń na działanie NA, co jest zgodne z wynikami badań innych autorów i potwierdza protekcyjne działanie RSV na układ naczyniowy w grupie suplementowanej węglanem miedzi.

Należy podkreślić, że zaobserwowane i opisane w niniejszej pracy zmiany w aktywności ceruloplazminy, katalazy oraz zawartość miedzi we krwi szczurów suplementowanych nano-miedzią nie były już statystycznie istotne po wprowadzeniu RSV do diety. Natomiast odpowiedź naczyń na działanie ACh w grupie suplementowanej nano-miedzią uległa znacznemu osłabieniu, co spowodowało aktywację mechanizmów kompensacji w postaci zwiększonej aktywności kanałów potasowych wrażliwych na ATP.

Wnioski*

Przedstawione prace, składające się na osiągnięcie naukowe pozwalają na sformułowanie następujących wniosków dotyczących:

A) Analizy biochemicznej

1. Redukcja dawki nano-miedzi z 6,5 do 3,25 mg/kg diety nie wpłynęła w sposób istotny statystycznie na zmianę aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy w czasie 4-tygodniowej suplementacji.
2. Wydłużenie diety z 4 do 8 tygodni pozwoliło na lepszą obserwację różnic w działaniu obu form miedzi.
3. Suplementacja nano-miedzią nie wpłynęła na zmianę masy ciała zwierząt.
4. Nanocząstki miedzi w diecie zwiększyły aktywność katalazy oraz potencjał antyoksydacyjny krwi, co wskazuje na aktywację mechanizmów obrony przed reaktywnymi formami tlenu.
5. Obniżona zawartość miedzi przy niezmienionej zawartości cynku we krwi może korzystnie wpływać na zmniejszenie peroksydacji lipidów w przypadku suplementacji nano-miedzią.
6. Resweratrol, jako dodatkowy składnik diety o silnych właściwościach antyoksydacyjnych zredukował zaobserwowane różnice w aktywności katalazy, ceruloplazminy i w zawartości Cu we krwi szczurów suplementowanych różnymi formami miedzi.

B) Analizy reaktywności izolowanych odcinków aorty piersiowej szczura

7. Wpływ ACh na aktywność rozkurczową aorty piersiowej szczura różni się w 4 i 8-tygodniu suplementacji nano-miedzią, co wskazuje na dynamiczne zmiany w aktywności naczyń tętniczych.
8. Aorta piersiowa szczura w 8-tygodniu suplementacji nano-miedzią wykazuje zwiększoną wrażliwość na działanie ACh oraz na działanie prostaglandyny F₂ alfa.
9. Nano-miedź moduluje wrażliwość naczyń krwionośnych na działanie prostanoidów, prawdopodobnie jako mechanizm kompensacyjny w odpowiedzi na zwiększone działanie ACh.
10. Resweratrol jedynie w grupie suplementowanej nano-miedzią, osłabił odpowiedź aorty na działanie ACh, co mogło spowodować aktywację mechanizmów kompensacji w postaci zwiększonej aktywności kanałów potasowych wrażliwych na ATP.

11. Pomimo, iż nano-miedź dostarczona w diecie aktywowała mechanizmy obrony antyoksydacyjnej, znacznie zwiększyła się rola prostanoidów, co może wskazywać na niekorzystny wpływ w obrębie naczyń krwionośnych.
12. Składniki diety modulują działanie nano-miedzi w obrębie układu naczyniowego, dlatego ważne jest prowadzenie tego typu badań, w celu określenia ewentualnych interakcji z żywnością.

*Powyższe wnioski odnoszą się wyłącznie do działania nano-miedzi oraz zaobserwowanych różnic między nano-miedzią a węglanem miedzi.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

5.1. Badania naukowe realizowane przed uzyskaniem stopnia doktora

Jeszcze przed rozpoczęciem pracy na uczelni pracowałem przez 3 lata w Wielkiej Brytanii, w przychodni jako farmaceuta. Tam też zdałem egzamin z języka angielskiego (na Uniwersytecie w Bath) oraz specjalistyczne egzaminy zawodowe, dotyczące farmakologii, farmakoterapii i obowiązującego prawa gospodarki lekami.

Następnie, ówczesny Kierownik Katedry Farmakologii i Toksykologii Wydziału Nauk Medycznych, UWM w Olsztynie zaproponował mi pracę na etacie asystenta.

W tym okresie kontynuowałem badania, które rozpocząłem jeszcze na studiach magisterskich dotyczące oznaczenia zawartości niacyny w rybach i owocach morza, we współpracy z Katedrą Bromatologii, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (wówczas Akademii Medycznej w Gdańsku). W badaniach wykazałem że ryby, zwłaszcza morskie, są bogatym źródłem niacyny.

Wyniki tych badań opublikowano w pracach:

- a) **Majewski M***., Lebedzińska A. Variations of niacin content in saltwater fish and their relation with dietary RDA in Polish subjects grouped by age. 2014. Roczniki Państwowego Zakładu Higieny 65(2), 101-105.

(punktacja MNiSW: 7.000)

- b) **Majewski M*.,** Lebedzińska A. The evaluation of selected shellfish as a source of niacin in nutrition and therapy of modern human. 2014. Polish Annals of Medicine 21(1), 14-19.
(*punktacja MNiSW: 6.000*)
- c) **Majewski M.,** Lebedzińska A. Evaluation of selected herring products as a source of niacin in the human diet. 2013. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna 46 (4), 485-489.
(*punktacja MNiSW: 5.000*)
- d) Lebedzińska A., **Majewski M.,** Szefer P. Butterfish as a source of niacin [Ryba maślana źródłem niacyny]. 2008. Roczniki Państwowego Zakładu Higieny 59(2), 197-201.
(*punktacja MNiSW: 4.000*)
- e) Lebedzińska A. **Majewski M.,** Szefer P. Niacin content in canned tuna fish. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna 2008, 41 (1), 29-33.
(*punktacja MNiSW: 4.000*)
- *autor korespondencyjny

Celem naukowym moich kolejnych prac badawczych było określenie zawartości niacyny w codziennej diecie elitarnych europejskich sportowców w odniesieniu do ilości spożywanych węglowodanów i dostarczanych kalorii oraz ocena dziennego zapotrzebowania i realizacja norm spożycia. Do oznaczenia niacyny użyto metody mikrobiologicznej, z hydrolizą enzymatyczną mieszaniną 40 mg papainy i diastazy na każdej analizowanej próbce 2 g (zgodnie z AOAC).

Dzienne spożycie niacyny w diecie było niewystarczające z powodu wysokiego dziennego spożycia węglowodanów i niskiego spożycia kalorii. Dlatego codzienna dieta powinna być bardziej zbilansowana, aby zaspokoić potrzeby żywieniowe sportowców.

Wyniki tych badań opublikowano w pracy:

- f) **Majewski M*.,** Kozłowska A., Thoene M., Lebedzińska A. Variations of niacin content with regard to carbohydrates in energy-rich diets of elite European athletes and their relation with dietary RDA. 2016. Journal of Elementology 21(3), 745-755.
(*wskaźnik Impact Factor: 0.684, punktacja MNiSW: 15*)

*autor korespondencyjny

W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora uczestniczyłem w licznych doświadczeniach prowadzonych w Katedrze Farmakologii i Toksykologii oraz opanowałem techniki laboratoryjne i wnikliwie zapoznałem się z piśmiennictwem dotyczącym tematyki prowadzonych badań. Wówczas to dobrze poznałem specyfikę wielogodzinnych, żmudnych badań na izolowanych naczyniach.

Tematyka badawcza kolejnych doświadczeń obejmowała określenie aktywności metabolitów przemian tryptofanu do niacyny, na szlaku kynureninowym w badaniach izolowanych naczyń tętniczych szczura. W badaniach tych wykazałem, iż aktywne naczyniowo były 4 związki: L-kynurenina, kwas pikolinowy, kwas ksanturenowy oraz kwas 3-hydroksyantranilowy.

Wyniki powyższych badań przedstawiłem w rozprawie doktorskiej pt. „Badanie aktywności metabolitów l-tryptofanu na drodze szlaku kynureninowego jako potencjalnych substancji o działaniu wazoaktywnym”, którą obroniłem 8.12.2015 r. na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wyniki tych badań zostały opublikowane w jednej pracy oryginalnej i jednej pracy przeglądowej, przedstawiającej aktualny stan wiedzy w tym zakresie. Obecnie pracuję nad wzbogaceniem otrzymanych wyników o nowe techniki badawcze.

- g) **Majewski M***, Żebrowski F. The influence of selected amino acids on tryptophan metabolism on the vascular system. 2018. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 51 (4), 259-265.

(punktacja *MNiSW*: 6.000)

*autor korespondencyjny

5.2. Badania naukowe realizowane po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora brałem czynny udział w badaniach związanych z rolą kanałów potasowych: K_{ATP} i BK_{Ca} oraz wpływem prostanoidów (prostaglandyn i tromboksanu) i mediatorów gazowych (tlenek azotu i tlenek węgla) w regulacji napięcia naczyniowego w modelu izolowanych pierścieni aorty piersiowej szczura, w warunkach pato- i fizjologicznych. Włączyłem się również w badania epidemiologiczne z zakresu występowania chorób nowotworowych i zakażeń wywołanych wirusem HIV. Kolejna tematyka badawcza porusza wykorzystanie modelu *Danio* pręgowany (*Danio rerio*, *Zebrafish*) w badaniach toksykologicznych.

a) Badania związane z reaktywnością izolowanych odcinków aorty piersiowej szczura.

Celem kolejnych badań był wpływ otyłości indukowanej glutaminianem monosodowym (MSG) w odniesieniu do produkcji tlenku azotu i prostanoidów. Określono również rolę kanałów potasowych w kontroli napięcia naczyniowego w tym układzie doświadczalnym. Pierścienie aorty pozyskane od szczurów z otyłością wywołaną wstrzyknięciem MSG wykazywały zmniejszoną reaktywność w wyniku podania chlorku potasu i nadreaktywność na analog tromboksanu, U46619, co sugeruje, że MSG zmienia również odpowiedź mięśni gładkich naczyń. Relaksacja naczyń zależna od śródbłonna w wyniku działania ACh i A23817 została osłabiona, co wskazuje na zmniejszoną biodostępność tlenku azotu. Wystąpiła również nadwrażliwość izolowanych odcinków aorty na egzogenny donor tlenku azotu, SNP. Stężenie prostaglanyn i tromboksanu było zwiększone zarówno w pierścieniach stymulowanych acetylocholiną jak i bez udziału acetylocholiny. Ponadto obniżenie aktywności kanałów potasowych: K_{ATP} i BK_{Ca} wpłynęło na mechanizm hiperpolaryzacji. Uzyskane wyniki sugerują, że zwiększona produkcja prostanoidów i nadwrażliwość na tromboksan A_2 wraz z obniżeniem aktywności kanałów potasowych i niska biodostępność tlenku azotu mogą przyczynić się do wzrostu ciśnienia krwi u dorosłych osobników z otyłością indukowaną MSG.

Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracy:

- h) **Majewski M***, Jurgoński A., Fotschki B., Juśkiewicz J. The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) – The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. 2018. *Toxicology and Applied Pharmacology* 359, 62-69.

(wskaźnik **Impact Factor: 3.616**, punktacja **MNiSW: 40**)

*autor korespondencyjny

W kolejnych badaniach określiłem wpływ czasu inkubacji na odpowiedź naczyniową. W tym celu od 10-tygodniowych samców szczurów rasy Wistar pobrano aortę piersiową i odpowiednio oczyszczone z tkanki łącznej odcinki aorty poddano 2, 4, 6 i 8 godzinnej inkubacji. Ponadto naczynia poddano ocenie histologicznej. Wyniki wskazują, że inkubacja prowadzona do 6 godziny stanowi wiarygodny model eksperymentalny, co do stosowania noradrenaliny i acetylocholiny. Jednak dłuższe eksperymenty powinny być wykonywane z

ostrożnością, ze względu na pojawienie się pewnych początkowych zmian strukturalnych w komórkach mięśni gładkich błony środkowej aorty szczura począwszy od ósmej godziny inkubacji.

Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracy:

- i) **Majewski M***, Lepczyńska M., Dzika E., Grzegorzewski W., Markiewicz W., Mendel M., Magdalena C. Evaluation of the time - stability of the aortic rings in young Wistar rats during an eight-hour incubation period. 2019. *Journal of Elementology* 24 (2), 677-686.

(wskaźnik *Impact Factor*: 0.684, punktacja *MNiSW*: 15)

*autor korespondencyjny

b) Badania epidemiologiczne z zakresu występowania choroby nowotworowej i zakażenia wirusem HIV.

Badania te dotyczyły ewentualnego zagrożenia zdrowotnego wynikającego z hipomagnezemii u pacjentów chorych na nowotwory. Pytania ankietowe dotyczyły trybu życia, rodzaju diety i przyjmowanych leków, a także występowania dodatkowych schorzeń. Otrzymane wyniki powiązано z rodzajem choroby nowotworowej. Wyniki badań wskazują, iż spożycie niektórych produktów bogatych w magnez, takich jak kakao, rośliny strączkowe, orzechy i nasiona jest znikome. Ponadto, otyłość wraz z zaburzeniami przewodu pokarmowego, którym towarzyszyła biegunka i wymioty wpływają na niedobór magnezu. Zebrany wywiad z pacjentem, ujawnił również przyjmowanie leków, które przyczyniają się do rozwoju hipomagnezemii.

Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracach:

- j) **Majewski M***, Kucharczyk Ewa. Dietary magnesium intake in the Polish population of oncological patients. 2018. *Journal of Elementology* 23(1), 85-93.

(wskaźnik *Impact Factor*: 0.684, punktacja *MNiSW*: 15)

- k) **Majewski M***, Kucharczyk Ewa., Kask W., Lisieska-Żołnierczyk S., Lebedzińska A. Assessment of a threat of hypomagnesemia in patients with cancer, based on patients' medication record and dietary questionnaire. 2017. *Journal of Elementology* 22(3), 969-983.

(wskaźnik *Impact Factor*: 0.684, punktacja *MNiSW*: 15)

Kolejna praca dotyczyła stanu odżywienia osób zarażonych wirusem HIV, z uwzględnieniem udziału witamin i minerałów w diecie. Ponadto przeprowadzono badania hematologiczne i biochemiczne krwi. Otrzymane wyniki wskazują na niedostateczną podaż w diecie kwasu foliowego, witaminy D, potasu, wapnia i magnezu.

Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracy:

- l) Lebedzińska A., **Majewski M***, Waszkiewicz M., Maksymowicz-Jaroszuk J., Grzeszczuk A., Bierzyńska N., Lemańska M., Jankowska M., Smiatacz T., Szefer P., Karczewski J.K. Nutritional status, morphological and biochemical blood parameters in HIV-positive adults from northern Poland. 2018. *Journal of Elementology* 23(3), 927-946.

(wskaźnik **Impact Factor: 0.684**, punktacja **MNiSW: 15**)

*autor korespondencyjny

c) Wykorzystanie modelu *Danio* pręgowany (*Danio rerio*) w badaniach toksykologicznych.

W kolejnych badaniach określano stopień toksyczności metabolitów tryptofanu na szlaku przemian kynureniny. Była to kontynuacja moich zainteresowań naukowych nad szlakiem przemian tryptofanu do niacyny.

W wielu chorobach u ludzi, w tym w przewlekłej chorobie nerek, obrzęku mózgu, jak również w chorobach nowotworowych, neurodegeneracyjnych i autoimmunologicznych zauważono nieprawidłowy metabolizm tryptofanu. Nie jest jednak jasne, w jakim stopniu szkodliwe skutki ekspozycji na metabolity tryptofanu mogą wpływać na wczesny rozwój organizmu. Tak więc, badanie to miało za zadanie określić wpływ metabolitów przemian tryptofanu szlaku przemian kynureniny na zarodki *Danio rerio*, począwszy od okresu blastula (4hpf) i stadium segmentacji (24hpf) w czasie 24-godzinnej ekspozycji. Określono wartości dla EC₅₀ i LC₅₀.

Wybrane stężenia metabolitów kynureniny, osiągnęte u osób z różnymi stanami patologicznymi nie wywarły niekorzystnego działania na rozwój zarodków *Danio rerio* i wydają się być bezpieczne, a zatem ryzyko pojawienia się zaburzeń u kobiet w ciąży związane z nieprawidłowościami na szlaku kynureninowym jest niskie.

Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracy:

- m) **Majewski M*.,** Kasica N., Jakimiuk A., Podlasz P. Toxicity and cardiac effects of acute exposure to tryptophan metabolites on the kynurenine pathway in early developing zebrafish (*Danio rerio*) embryos. 2018. *Toxicology and Applied Pharmacology* 341, 16-29.

(wskaźnik **Impact Factor: 3.616**, punktacja **MNiSW: 40**)

*autor korespondencyjny

W kolejnych badaniach analizowałem wpływ wyciągu alkoholowego z czosnku na rozwój *Danio rerio*. Oznaczyłem średni wskaźnik wylęgu i czas wylęgu *Danio rerio* w zależności od zastosowanej dawki. Oznaczyłem częstość akcji serca w zależności od zastosowanej dawki. Nie stwierdziłem poważnych wad rozwojowych przy stężeniach poniżej 0,01% wyciągu z czosnku.

Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracach:

- n) **Majewski M*.,** Kasica N., Jakubowski P., Lepczyńska M. Fresh garlic juice versus aged garlic extract. Determination of lethal concentration (LC20 and LC50) values on zebrafish (*Danio Rerio*) embryos and larvae. 2017. *Journal of Elementology* 22(4), 1495-1505.

(wskaźnik **Impact Factor: 0.684**, punktacja **MNiSW: 15**)

- o) **Majewski M*.,** Kasica N., Jakubowski P., Podlasz P. Influence of fresh garlic (*Allium sativum* L.) juice on zebrafish (*Danio Rerio*) embryos developmental effects. 2017. *Journal of Elementology* 22(2), 475-486.

(wskaźnik **Impact Factor: 0.684**, punktacja **MNiSW: 15**)

*autor korespondencyjny

5.3. Publikacje przeglądowe

- p) **Majewski M*.,** Kozłowska A., Thoene M., Lepiarczyk E., Grzegorzewski WJ. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. 2016. *Journal of Physiology and Pharmacology* 67(1), 3-20.

(wskaźnik **Impact Factor: 2.478**, punktacja **MNiSW: 25**)

q) **Majewski M***. A current opinion on the safety and efficacy of doxycycline including parenteral administration - A review. 2014. Polish Annals of Medicine 21(1), 57-62.

(punktacja MNiSW: 14)

r) **Majewski M***. Allium sativum: facts and myths regarding human health. 2014. Roczniki Państwowego Zakładu Higieny 65(1), 1-8.

(punktacja MNiSW: 14)

*autor korespondencyjny

Szczegółowy wykaz publikacji znajduje się w *Załączniku* do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.

Udział w projektach badawczych

Projekty badawcze prowadzone w ramach działalności statutowej

- 2018 „Protekcynny wpływ resweratrolu i kwasów z grupy omega-3 w diecie szczura a nano cząstki miedzi”,
- 2017-2018 „Wpływ miedzi w diecie na aktywność motoryczną izolowanych naczyń krwionośnych szczura w modelu nadciśnienia”,
- 2016 „Wpływ miedzi w diecie na aktywność motoryczną izolowanych naczyń krwionośnych szczura”,

Eksperymenty prowadzone w ramach badań przedstawionych w cyklu publikacji stanowiących moją rozprawę habilitacyjną były finansowane z tych tematów, tak jak i doświadczenia opisane w innych pracach.

Projekty badawcze NCN

- 2017/25/N/NZ7/00035 „Wpływ prozdrowotnych oddziaływań soku oraz wyłoków z malin na funkcjonowanie naczyń tętniczych szczura i parametry stresu oksydacyjnego w modelu eksperymentalnym nadciśnienia tętniczego” – wykonawca. Okres realizacji 2018 – 2021,

Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

- Czasopismo Alzheimer's Disease & Dementia journal – członek komitetu redakcyjnego, od 2015 roku do nadal,

Recenzowanie publikacji

- Journal of Elementology (IF 0.7): od 2017 roku, do nadal: 8 recenzji,
- The Journal of Nutrition (IF 4.4): od 2016 roku do nadal: 1 recenzja,
- Advances in Medical Sciences (IF: 2): od 2016 roku do nadal: 1 recenzja
- Taylor & Francis Group, International Journal of Neuroscience (IF: 1,848): od 2015 roku do nadal: 1 recenzja,

Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

- Polskie Towarzystwo Magnezologiczne, od 2018 roku do nadal,
- Członek Towarzystwa Farmaceutycznego, Wielka Brytania (Member of the Royal Pharmaceutical Society of GB), od 2008 do 2017,
- Członek komisji ds. dobrostanu zwierząt laboratoryjnych Wydziału Nauk Medycznych potem Wydziału Lekarskiego, UWM, od 2016 do 2018,

Współpraca naukowa z innymi ośrodkami w Polsce i z zagranicą

w postaci wspólnych publikacji i/lub wspólnych badań naukowych:

- Hiszpania, Madryt, Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski (Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina, Madrid, Spain),
- Lublin, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie,
- Warszawa, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, SGGW
- Gdańsk, Gdański Uniwersytet Medyczny,
- Olsztyn, Zakład Biologicznych Funkcji Żywności, Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności, Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie i UWM, Wydział Lekarski i Wydział Medycyny Weterynaryjnej,

Staż w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Staż zagraniczne:

- Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski, Madryt, Hiszpania (Universidad Autónoma de Madrid, UAM C / Arzobispo Morcillo, 4 28029), od 1 lutego 2018 do 5 maja 2018, staż podoktorski,
- Szpitalny oddział toksykologiczny zatruc, Edynburg, Szkocja, od 1 października 2014 do 1 listopada 2014, wyjazd szkoleniowo-naukowy,
- Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM, fundusze unijne, Uniwersytet Medyczny, Belgia, Anwerpia, 1-12 marca, 2014, wyjazd szkoleniowy,
- Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM, fundusze unijne, Uniwersytet Maastricht, Holandia, 1-14 październik 2013, wyjazd szkoleniowy,
- Wielka Brytania, Uniwersytet w Manchester, Wielka Brytania, liczne kursy i szkolenia specjalistyczne, 2008–2011,

Staż w Polsce:

- Katedra Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, od 1 sierpnia do 1 września 2014 roku, wyjazd szkoleniowo-naukowy,

Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

- prowadzę zajęcia dydaktyczne z kierunkiem lekarskim polskojęzycznym, rok 3 w formie seminariów i ćwiczeń, od 2011 roku,
- prowadzę zajęcia dydaktyczne z kierunkiem lekarskim anglojęzycznym, rok 3 w formie seminariów i ćwiczeń, od 2011 roku,
- opieka nad działalnością koła naukowego Farmakologii na Wydziale Lekarskim, UWM, od 2015 roku,
- jestem promotorem 3 prac magisterskich, studentów Wydziału Biologii i Biotechnologii, UWM, od 2016 roku,

Dane bibliograficzne na dzień 30.03.2019:**Liczbowe zestawienie dorobku**

	Liczba publikacji	Sumaryczny współczynnik IF	Sumaryczna liczba punktów wg MNiSW
Prace oryginalne w czasopismach z listy JCR (lista „A” MNiSW)	12	19,83	260
bez osiągnięcia naukowego	4	9,045	90
Prace oryginalne w czasopismach z listy „B” MNiSW (tj. czasopisma bez naliczonego IF)	8	-	44
Prace przeglądowe w czasopismach z listy JCR (lista „A” MNiSW)	-	-	-
Prace przeglądowe w czasopismach z listy „B” MNiSW (tj. czasopisma bez naliczonego IF)	2	-	13
Streszczenie w materiałach konferencyjnych (komunikat, poster)	10	-	-
Łącznie	36	28,875	407

Publikacje oryginalne w których jestem pierwszym autorem:

(liczba publikacji: 20, wskaźnik *Impact Factor*: 21,022, punktacja MNiSW: 314)

Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora:

(liczba publikacji: 14, wskaźnik *Impact Factor*: 0, punktacja MNiSW: 39)

Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora:

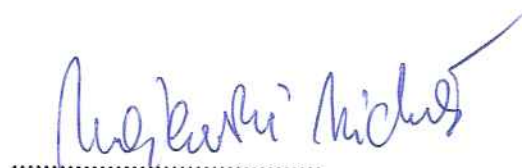
(liczba publikacji: 22, wskaźnik *Impact Factor*: 28,875, punktacja MNiSW: 368)

Liczba cytowań według bazy Scopus: 95

Index Hirscha według bazy Scopus: 4

Olsztyn 02.04.2019

.....
miejsowość, data



.....
podpis kandydata

¹ W przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie. W przypadku, gdy praca zbiorowa ma więcej niż pięciu współautorów, habilitant załącza oświadczenie określające jego indywidualny wkład w powstanie tej pracy oraz oświadczenia co najmniej czterech pozostałych współautorów.