

Dr n. med. Łukasz DOBREK

AUTOREFERAT

Wydział Lekarski

Katedra Patofizjologii

Kraków, 2016r.

SPIS TREŚCI

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe.....	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	4
4a. Tytuł osiągnięcia naukowego.....	5
4b. Cykl prac oryginalnych składających się na osiągnięcie naukowe	6
4c. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.	
4c.1. Spis zastosowanych skrótów w części szczegółowej i w streszczeniu wniosku oraz w rozdziale 5 (w kolejności alfabetycznej).....	8
4c.2. Szczegółowe omówienie wyników poszczególnych prac składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe.....	10
4c.3. Streszczenie wniosków zawartych w pracach składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe	
Wstęp.....	14
Krótkie wprowadzenie teoretyczne.....	15
Opis wniosków poszczególnych prac cyklu osiągnięcia naukowego.....	19
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo –badawczych	
5.1. Pozostałe publikacje tematycznie związane ze wskazanym osiągnięciem naukowym.....	28
5.2. Udział w realizacji projektów klinicznych.....	33
5.3. Rozwój zainteresowań farmakologicznych – opublikowane prace poglądowe oraz szkolenie podyplomowe w dziedzinie farmakologii	35
5.4. Spis realizowanych projektów naukowych po osiągnięciu stopnia naukowego doktora.....	38
6. Analiza całości mojego dotychczasowego dorobku naukowego.....	40
7. Działalność organizacyjna oraz informacja o współpracy z z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi.....	42
8. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych i sprawowanej opiece naukowej nad Studentami oraz Specjalizantami.....	44

1. Imię i NAZWISKO

Łukasz DOBREK

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

2009-2012 Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego
Podyplomowe szkolenie specjalizacyjne
Dyplom specjalisty w dziedzinie farmacja kliniczna
Wrocław, 29.06.2012r.
(kopia dyplomu – załącznik 5 wniosku)

2007-2008 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego
Studia podyplomowe „Farmacja medyczna”
Łódź, 26.06.2008r.
(kopia dyplomu – załącznik 6A i 6B wniosku)

2006-2008 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego
Podyplomowe szkolenie specjalizacyjne
Dyplom specjalisty w dziedzinie farmakologia
Poznań, 27.06.2008r.
(kopia dyplomu – załącznik 4 wniosku)

2004 Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Wydział Lekarski
Doktor nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna
Tytuł rozprawy doktorskiej: „**Aktywność autonomicznego układu nerwowego w chorobie refluksowej przełyku (GERD)**”
Kraków, 28.05.2004r.
(odpis dyplomu - załącznik 1 wniosku)

1995-2000 Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Wydział Farmaceutyczny
Studia dzienne magisterskie, kierunek: farmacja
Dyplom magistra farmacji (z wyróżnieniem)
Kraków, 19.06.2000r.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych artystycznych.

01.10.2005r. – obecnie

Adiunkt

**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Św. Anny 12, 31-008 Kraków**

**Miejsce świadczenia pracy:
Katedra i Zakład Patofizjologii UJCM
ul. Czysta 18, 31-121 Kraków**

01.10.2003r. – 30.09.2005r. **Asystent**

**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Św. Anny 12, 31-008 Kraków**

**Miejsce świadczenia pracy:
Katedra i Zakład Patofizjologii UJCM
ul. Czysta 18, 31-121 Kraków**

01.10.2000r. – 30.09.2003r. **Starszy referent inżynierjno-techniczny farmaceuta**

**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Św. Anny 12, 31-008 Kraków**

**Miejsce świadczenia pracy:
Katedra i Zakład Patofizjologii UJCM
ul. Czysta 18, 31-121 Kraków**

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

4a. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:
monotematyczny cykl prac składający się na osiągnięcie naukowe pt.

„Ocena aktywności układu autonomicznego metodą analizy zmienności rytmu serca w eksperymentalnych modelach nadaktywnego pęcherza moczowego”

4b. Cykl prac oryginalnych składających się na osiągnięcie naukowe

IF – Impact Factor, MNISW – punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

1. **Dobrek Ł., Thor P.** Heart rate variability in experimental overactive bladder model. Archives of Medical Science, 2013, 9(5): 930-935.

IF: 1,890

MNISW: 20 pkt

Język publikacji: ENG

2. **Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P.J.** The influence of oxazaphosphorines alkylating agents on autonomic nervous system activity in rat experimental cystitis model. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 2013, 70(6): 1097–1105.

IF: 0,693

MNISW: 15pkt

Język publikacji: ENG

3. **Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P.J.** The influence of pemirolast on autonomic imbalance in rat cystitis model. Central European Journal of Medicine, 2013, 8(6): 766-775.

IF: 0,209

MNISW: 15pkt

Język publikacji: ENG

4. **Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P. J.:** Indirect autonomic nervous system activity assessment with heart rate variability in rats with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis treated with melatonin or agomelatine. Contemporary Oncology (Poznan), 2015, 19(5): 368-373.

MNISW: 14 pkt

Język publikacji: ENG

5. **Dobrek Ł., Baranowska A., Skowron B., Thor P.J.** The influence of piroxicam, a non-selective cyclooxygenase inhibitor, on autonomic nervous system activity in experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis and bladder outlet obstruction in rats. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 2014, 71(3): 497-507.

IF: 0,737

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

6. **Dobrek Ł., Thor P.** Autonomic nervous system activity assessment by heart rate variability in experimental bladder outlet obstruction. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online), 2013, 67: 221-228.

IF: 0,633

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

7. Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P.J. Heart rate variability after BRL37344, a beta-3 agonist, in experimental bladder outlet obstruction. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 2013, 67: 848–858.

IF: 0,633

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

8. Dobrek Ł., Baranowska A., Skowron B., Furgała A., Żurowski D., Thor P. Prostaglandin-targeting agents and spectra heart rate variability in experimental partial bladder outlet obstruction in rats. *Physiology International (Acta Physiologica Hungarica)*, 2016, 103(1): 21-34.

IF: 0,734

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

9. Dobrek Ł., Skowron B., Baranowska A., Żurowski D., Thor P.J. The influence of montelukast on the activity of the autonomic nervous system estimated by heart rate variability in experimental partial bladder outlet obstruction in rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2016, 73(3): 777-785.

IF: 0,737

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

UWAGA: mój wkład w powstanie wyżej wymienionych publikacji jest opisany w załączniku 9, natomiast udział poszczególnych Współautorów wymieniono w oświadczeniach – załącznik 10

4c. Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

4c.1. Spis zastosowanych skrótów w części szczegółowej i w streszczeniu wniosku oraz w rozdziale 5 (w kolejności alfabetycznej):

AOAB – model ostrego pocyklofosfamidowego uszkodzenia pęcherza przebiegającego z objawami jego nadreaktywności (ang. acute overactive bladder)

AMT – agomelatyna (ang. agomelatine)

ANS – autonomiczny układ nerwowy (ang. autonomic nervous system)

BPH – łagodny przerost prostaty (ang. benign prostatic hyperplasia)

BWW – masa mokra pęcherza (ang. bladder wet weight)

COAB - model przewlekłego pocyklofosfamidowego uszkodzenia pęcherza przebiegającego z objawami jego nadreaktywności (ang. chronic overactive bladder)

COX – cyklooksigenaza (ang. cyclooxygenase)

CP – cyklofosfamid (ang. cyclophosphamide)

CP-HC – pocyklofosfamidowe, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (ang. cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis)

GERD – choroba refluksowa przełyku (ang. gastroesophageal reflux disease)

HC - krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (ang. hemorrhagic cystitis)

HF – składowa wysokich częstotliwości widma HRV (ang. high frequency)

HRV – zmienność rytmu serca (ang. heart rate variability)

IF – ifosfamid (ang. ifosfamide)

LF – składowa niskich częstotliwości widma HRV (ang. low frequency)

LLPBOO – długotrwały (4 tygodnie) model PBOO (ang. long lasting partial bladder outlet obstruction)

LUTS – objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms)

MLKT – montelukast (ang. montelukast)

MLT – melatonina (ang. melatonin)

MLX – meloxicam (ang. meloxicam)

nHF – znormalizowana składowa HF (ang. normalized high frequency)

nLF – znormalizowana składowa LF (ang. normalized low frequency)

NSAID – niesterydowe leki przeciwzapalne (ang. nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

OAB – nadaktywny pęcherz moczowy (ang. overactive bladder)

PBOO – częściowa blokada podpęcherzowa (ang. partial bladder outlet obstruction)

PRX – piroxicam (ang. piroxicam)

rMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic (parametr czasowy analizy HRV) (ang. root mean square of the standard deviation)

TP – moc całkowita widma HRV (ang. total power)

UMOD – uromodulina (ang. uromodulin)

VLF – składowa bardzo niskich częstotliwości widma HRV (ang. very low frequency)

4c.2. Szczegółowe omówienie wyników poszczególnych prac składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe

1. Dobrek Ł., Thor P. Heart rate variability in experimental overactive bladder model. Archives of Medical Science, 2013, 9(5): 930-935.

Celem pracy było określenie aktywności ANS za pomocą metodyki HRV w eksperymentalnym modelu pocyklofosfamidowego zapalenia pęcherza, w warunkach ostrego uszkodzenia po podaniu jednej dawki cyklofosfamidu (200mg/kg) (model AOAB) oraz w klasycznym modelu przewlekłego, pocyklofosfamidowego zapalenia pęcherza po podaniu czterokrotnie dawki 75mg/kg (model COAB) w odniesieniu do odpowiednio dobrej grupy kontrolnej.

Zarówno w AOAB, jak i COAB wykazałem zmniejszenie TP [ms^2] (odpowiednio $1,43 \pm 1,21$ oraz $2,15 \pm 2,17$) w porównaniu z grupą kontrolną ($7,92 \pm 6,22$). Ponadto, wartości wszystkich nieznormalizowanych składowych widma (VLF, LF i HF [ms^2]) były mniejsze zarówno w grupie AOAB, jak i COAB w stosunku do grupy kontrolnej (odpowiednio: VLF $0,95 \pm 1,08$ i $1,81 \pm 1,90$ vs. $6,97 \pm 5,99$; LF $0,16 \pm 0,33$ oraz $0,09 \pm 0,15$ vs. $0,34 \pm 0,33$; HF $0,32 \pm 0,30$ oraz $0,25 \pm 0,29$ vs. $0,60 \pm 0,41$). W przypadku zwierząt z AOAB zaznaczył się zwłaszcza spadek TP oraz składowej VLF, podczas gdy szczury z COAB były charakteryzowane przede wszystkim przez zmniejszenie komponent LF i HF.

2. Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P.J. The influence of oxazaphosphorines alkylating agents on autonomic nervous system activity in rat experimental cystitis model. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 2013, 70(6): 1097–1105.

W pracy porównałem wpływ dwóch alkilujących cytostatyków z grupy oksazafosforyn – cyklofosfamidu - CP (w grupie CP-HC) i ifosfamidu - IF (w grupie IF-HC) na aktywność ANS. Oceniałem także stopień uszkodzenia pęcherza wywołanego przez oba badane związki za pomocą analizy masy mokrej pęcherza (BWW). CP podawany był czterokrotnie w dawce 75mg/kg; natomiast IF pięciokrotnie w dawce 50mg/kg. Leczenie CP, jak i IF, powodowało istotną przebudowę widma HRV, ze zmniejszeniem mocy całkowitej i nieznormalizowanych składowych (VLF LF i HF). Moc całkowita TP [ms^2] w grupie CP-HC wyniosła $10,6 \pm 15,6$, w grupie IF-HC $28,7 \pm 36,9$ vs. $36,1 \pm 17,8$ w grupie kontrolnej. Moc składowej VLF [ms^2] była statystycznie znacznie niższa w grupie CP-HC ($7,0 \pm 9,2$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($19,2 \pm 15,7$), natomiast moc składowej LF [ms^2] była znacznie niższa zarówno w grupie CP-HC ($1,4 \pm 2,5$) oraz IF-HC ($3,8 \pm 7,2$) w stosunku do grupy kontrolnej ($5,4 \pm 2,5$). Podobnie, parametr HF osiągał statystycznie niższą wartość mocy [ms^2] w obydwu grupach CP-HC ($2,2 \pm 4,0$) oraz IF-HC ($9,1 \pm 13,7$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($11,5 \pm 8,9$). Ponadto, w grupie IF-HC stwierdzono znamienne wzrost wartości znormalizowanego parametru nLF [n.u.] ($45,2 \pm 21,1$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($36,6 \pm 16,0$). Zarówno BWW (parametr dodatnio korelujący ze stopniem morfologicznego uszkodzenia pęcherza), jak i zaburzenia ANS ujawnione w zapisach HRV, były bardziej nasilone w grupie zwierząt, którym podawano CP.

3. Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P.J. The influence of pemirolast on autonomic imbalance in rat cystitis model. Central European Journal of Medicine, 2013, 8(6): 766-775.

Celem pracy było zbadanie wpływu pemirolastu (antyhistaminik H1 z dodatkową komponentą farmakodynamiczną w postaci stabilizowania i zmniejszania degranulacji mastocytów oraz hamowania aktywności neuroendokrynej włókien nerwowych) na aktywność ANS w eksperymentalnym modelu przewlekłego CP-HC. Podawanie pemirolastu nie wpływało na funkcjonowanie ANS – moc całkowita widma TP [ms^2] oraz moc składowej VLF i LF [ms^2] pozostały wciąż obniżone i zbliżone do tych stwierdzonych w grupie kontrolnej, a stwierdzone różnice nie były istotne statystycznie. Moc składowej HF [ms^2] była znamienne niższa u zwierząt CP-HC leczonych pemirolastem ($1,78 \pm 1,59$) w porównaniu z kontrolnymi ($11,5 \pm 8,9$). Dodatkowo, w analizie HRV ujawniłem, iż leczenie pemirolastem spowodowało znamienne odpowiednio wzrost ($60,35 \pm 14,33$ vs. $36,6 \pm 16,0$) i spadek ($39,65 \pm 14,33$ vs. $63,4 \pm 16,0$) wartości znormalizowanego parametru nLF i nHF [n.u.] w porównaniu do grupy kontrolnej.

4. Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P. J.: Indirect autonomic nervous system activity assessment with heart rate variability in rats with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis treated with melatonin or agomelatine. *Contemporary Oncology* (Poznan), 2015, 19(5): 368-373.

Celem pracy było oszacowanie wpływu melatoniny (MLT) i agomelatyny (AMT; agonisty receptorów melatoninowych z dodatkową efektem antagonistycznym w stosunku do receptorów 5HT_{2C}) na aktywność ANS ocenianą za pomocą HRV u zwierząt z modelem przewlekłego CP-HC. Podawanie melatoniny, zarówno w mniejszej (40mg/kg), jak i większej dawce (100mg/kg) powodowało wzrost mocy całkowitej [ms^2] widma (odpowiednio $49,5 \pm 53,5$ oraz $58,6 \pm 47,1$ vs. $11,1 \pm 14,1$ w grupie kontrolnej) oraz jego podstawowych nieznormalizowanych składowych [ms^2]: VLF ($39,1 \pm 45,2$ oraz $47,3 \pm 38,2$ vs. $7,4 \pm 8,7$ w grupie kontrolnej), LF ($5,5 \pm 5,8$ oraz $6,2 \pm 5,4$ vs. $1,4 \pm 2,1$ w grupie kontrolnej) i HF ($4,9 \pm 4,1$ oraz $5,1 \pm 4,3$ vs. $2,4 \pm 3,5$ w grupie kontrolnej). Ponadto, MLT stosowana w dawce 100mg/kg powodowała znamienne wzrost wartości nLF [n.u.] ($55,9 \pm 5,9$ vs. $40,0 \pm 20,6$ w grupie kontrolnej) wraz z istotnym zmniejszeniem nHF [n.u.] ($44,1 \pm 5,9$ vs. $60,0 \pm 20,5$ w grupie kontrolnej). Podawanie AMT nie zmieniało istotnie widma HRV u osobników z CP-HC.

5. Dobrek Ł., Baranowska A., Skowron B., Thor P.J. The influence of piroxicam, a non-selective cyclooxygenase inhibitor, on autonomic nervous system activity in experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis and bladder outlet obstruction in rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 2014, 71(3): 497-507.

Celem pracy było określenie wpływu niesterydowego leku przeciwzapalnego - piroxicamu - PRX (stosowanego w dawce niższej 2 mg/kg oraz wyższej – 10 mg/kg) powodującego blokadę syntezy prostaglandyn, na aktywność ANS ocenianą metodą HRV w dwóch eksperymentalnych modelach: częściowej blokady podpęcherzowej (model klasyczny, 14-dniowy) oraz pocyklofosfamidowego zapalenia pęcherza (czterokrotne podanie CP w dawce 75 mg/kg).

W modelu PBOO, PRX w mniejszej dawce powodował zmniejszenie mocy całkowitej [ms^2] widma ($11,23 \pm 20,45$ vs. $27,44 \pm 33,55$ w grupie kontrolnej) i mocy składowej VLF [ms^2] ($6,61 \pm 15,26$ vs. $22,30 \pm 28,95$ w grupie kontrolnej). Wartości znormalizowanych parametrów nLF i nHF [n.u.] były odpowiednio niższe ($35,25 \pm 23,27$) i wyższe ($64,75 \pm 23,27$) w porównaniu do zwierząt kontrolnych z PBOO, nieleczonych piroxicamem (odpowiednio $44,81 \pm 18,59$ i $55,19 \pm 18,59$). Wyższa dawka leku skutkowała odwrotną przebudową widma, ze wzrostem wartości nLF ($64,75 \pm 2,1$) i zmniejszeniem nHF ($35,23 \pm 2,12$).

Podawanie PRX osobnikom z modelem CP-HC, niezależnie od zastosowanej dawki (2 lub 10mg/kg m.c.), skutkowało znamienym wzrostem ($57,86 \pm 14,86$ oraz $56,34 \pm 6,81$ i spadkiem ($42,14 \pm 14,86$ oraz $43,66 \pm 6,81$) wartości odpowiednio nLF i nHF w porównaniu do zwierząt kontrolnych ($34,42 \pm 18,77$ oraz $65,52 \pm 18,75$). Stosowanie PRX nie zmieniało istotnie nieznormalizowanych składowych widma w tym modelu.

6. Dobrek Ł., Thor P. Autonomic nervous system activity assessment by heart rate variability in experimental bladder outlet obstruction. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (Online), 2013, 67: 221-228.

Celem pracy było oszacowanie zmian HRV, jako narzędzia służącego do oceny funkcjonowania ANS, w eksperymentalnym modelu częściowej blokady podpęcherzowej trwającej 14-dni (model odzwierciedlający warunki BPH). Dodatkowo, u badanych zwierząt z PBOO i z grupy kontrolnej, wykonałem zapisy urodynamiczne celem potwierdzenia dysfunkcji skurczowej pęcherza (objawów OAB w przebiegu BPH) u zwierząt z PBOO. Zwierzęta z PBOO, w porównaniu z grupą kontrolną, charakteryzowały się zmniejszeniem wartości [$\ln ms^2$] TP ($2,06 \pm 1,77$ vs. $3,46 \pm 0,59$) LF ($-1,11 \pm 2,00$ vs. $1,60 \pm 0,47$) i HF ($-0,88 \pm 1,80$ vs. $2,18 \pm 0,86$). Bezwzględna wartość mocy VLF była porównywalna u zwierząt kontrolnych i z modelem PBOO, choć w ocenie procentowej widma, odsetek tej składowej wzrósł do 90% u osobników z PBOO vs. 53% u kontroli.

7. Dobrek Ł., Baranowska A., Thor P.J. Heart rate variability after BRL37344, a beta-3 agonist, in experimental bladder outlet obstruction. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (Online), 2013, 67: 848–858.

Praca poświęcona ocenie wpływu agonisty receptorów β -3 adrenergicznych oznaczonego symbolem BRL37344 na aktywność ANS ocenianą za pomocą metodyki HRV w eksperymentalnym, długotrwałym (5 tygodni) modelu częściowej blokady podpęcherzowej, odzwierciedlającej warunki stwierdzone w przebiegu BPH (model LLPBOO). Dane literaturowe wskazują, iż związki o potencjale β -3 adrenergicznym łagodzą objawy nadreaktywności pęcherza, obecne w przebiegu BPH u ludzi. Stąd, celem pracy było zbadanie, czy związek β -3 adrenergiczny moduluje funkcje ANS i czy te potencjalne zmiany mogą przyczynić się do korzystnego, leczniczego efektu agonistów β -3 adrenergicznych. Szczury z wywołanym modelem LLPBOO cechowało zmniejszenie wartości [ms²] zarówno mocy całkowitej ($2,68 \pm 1,29$), jak i wszystkich podstawowych, nieznormalizowanych składowych widma: VLF, LF i HF (odpowiednio $2,06 \pm 1,02$, $0,11 \pm 0,06$ i $0,51 \pm 0,38$) w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi (TP – $36,09 \pm 17,83$, VLF – $19,23 \pm 15,74$, LF – $5,40 \pm 2,54$, HF – $11,47 \pm 8,88$). Zwierzęta z LLPBOO leczone BRL37344 cechowało przebudowa widma HRV, ze zmniejszeniem mocy całkowitej [ms²] ($12,21 \pm 11,88$ vs. $36,09 \pm 17,83$ w grupie kontrolnej) oraz dwóch nieznormalizowanych składowych: LF i HF [ms²] (odpowiednio $1,03 \pm 1,22$ oraz $1,55 \pm 1,28$ vs. $5,40 \pm 2,54$ i $11,47 \pm 8,88$ w grupie kontrolnej). Wartości znormalizowanych parametrów nLF i nHF [n.u.] były odpowiednio wyższe ($34,77 \pm 17,52$) i niższe ($65,23 \pm 17,52$) u zwierząt leczonych BRL37344 w porównaniu do nieleczonych osobników z LLPBOO (odpowiednio $19,67 \pm 9,59$ i $80,33 \pm 9,59$) oraz niemal identyczne jak u zupełnie zdrowych szczurów (odpowiednio $36,61 \pm 16,04$ i $63,39 \pm 16,04$), bez częściowej blokady podpęcherzowej. Stąd, należy stwierdzić, iż agonista receptorów β -3 adrenergicznych, oprócz swojego klasycznego, receptorowego działania, wpływa na funkcjonowanie układu autonomicznego, nasilając aktywność współczulną i zmniejszając przywspółczulną.

8. Dobrek Ł., Baranowska A., Skowron B., Furgała A., Żurowski D., Thor P. Prostaglandin-targeting agents and spectra heart rate variability in experimental partial bladder outlet obstruction in rats. *Physiology International (Acta Physiologica Hungarica)*, 2016, 103(1): 21-34.

Celem pracy było określenie wpływu całkowitego (COX-1 i COX-2) lub preferencyjnego (COX-2) zahamowania syntezy prostaglandyn wywołanego przez podawanie odpowiednio piroxicamu lub meloxicamu oraz wpływu analogu prostaglandyn PGF₂ α na aktywność ANS ocenianą metodyką HRV u szczurów z modelem częściowej blokady podpęcherzowej. Podawanie dinoprostu (analogu PGF₂ α) nie zmieniało istotnie struktury widma HRV. Leczenie MLX zmniejszało moc całkowitą widma ($17,20 \pm 11,30$ vs. $43,34 \pm 35,64$ [ms²] u kontroli) oraz składowej VLF ($14,41 \pm 12,66$ vs. $33,38 \pm 27,94$ [ms²] u kontroli) pozostając bez wpływu na wartości pozostałych nieznormalizowanych, jak i znormalizowanych parametrów. Podawanie PRX skutkowało zmniejszeniem mocy składowych LF [ms²] ($0,51 \pm 0,42$ vs. $2,99 \pm 3,39$ w grupie kontrolnej) i HF [ms²] ($0,30 \pm 0,26$ vs. $0,30 \pm 0,26$ vs. $6,97 \pm 12,33$ w grupie kontrolnej). Ponadto, stwierdzono zmniejszenie mocy całkowitej widma ($18,23 \pm 17,84$ vs. $43,34 \pm 35,64$ [ms²] przy dodatkowym wpływie na wartości znormalizowanych składowych nLF i nHF [n.u.], które osiągały u zwierząt z PBOO poddawanych leczeniu PRX odpowiednio wyższe ($64,78 \pm 2,12$) i niższe ($35,23 \pm 2,12$) wartości w porównaniu z osobnikami nieleczonymi (odpowiednio $49,12 \pm 20,87$ oraz $50,88 \pm 20,87$).

9. Dobrek Ł., Skowron B., Baranowska A., Żurowski D., Thor P.J. The influence of montelukast on the activity of the autonomic nervous system estimated by heart rate variability in experimental partial bladder outlet obstruction in rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2016, 73(3): 777-785.

Celem pracy była ocena aktywności autonomicznej metodą zmienności rytmu serca HRV u szczurów z modelem PBOO, odzwierciedlającym klinicznie BPH, leczonych antagonistą receptorów leukotrienowych – montelukastem. Podawanie MLKT zwierzętom w trakcie 14-dniowego okresu rozwoju częściowej blokady podpęcherzowej skutkowało czynnościową reorganizacją widma HRV, ze wzrostem mocy

nieznormalizowanych składowych LF ($2,71 \pm 1,73 [ms^2]$) i HF ($2,33 \pm 1,78 [ms^2]$) w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio $1,31 \pm 1,79$ oraz $0,98 \pm 0,96 [ms^2]$), przy braku wpływu na moc całkowitą widma. Jednocześnie, wynikiem podawania MLKT był odpowiednio wzrost ($56,7 \pm 9,64$) i spadek ($43,3 \pm 9,64$) wartości [n.u.] znormalizowanych składowych nLF i nHF w porównaniu do kontroli (odpowiednio $45,20 \pm 19,67$ oraz $54,80 \pm 19,67$). Ujawnione zmiany HRV sugerują nasilenie aktywności współczulnej i zmniejszenie przywspółczulnej w warunkach blokady leukotrienowej.

4c.3. Streszczenie wniosków zawartych w pracach składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe

Wstęp

W swojej dotychczasowej działalności naukowej zajmowałem się badaniem aktywności autonomicznego układu nerwowego koncentrując się na dwóch zaburzeniach: pocyklofosfamidowym zapaleniu pęcherza moczowego oraz łagodnego przerostu prostaty. Schorzenia te mogą być stosunkowo łatwo odwzorowane w modelach zwierzęcych (szczury laboratoryjne rasy Wistar), poprzez odpowiednio wywołanie jatrogennego, krwotocznego zapalenia pęcherza w wyniku podania środków cytostatycznych z grupy alkilujących oksazafosforyn (cylofosfamid, ifosfamid) oraz poprzez chirurgiczne, częściowe podwiązanie proksymalnego odcinka cewki moczowej z wytworzeniem częściowej blokady podpęcherzowej. Stąd, w swojej pracy naukowej stosowałem eksperymentalne modele: pocyklofosfamidowego, krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego oraz częściowej blokady podpęcherzowej.

Na prezentowane osiągnięcie naukowe składa się cykl 9 prac oryginalnych, opublikowanych w latach 2013-2016, poświęconych ocenie funkcji układu autonomicznego w badanych modelach w warunkach spoczynkowych oraz pod wpływem zastosowanych związków farmakologicznych, ocenianych pod kątem ich potencjalnej skuteczności w łagodzeniu badanych zaburzeń w kontekście ich wpływu na aktywność autonomiczną.

Prace składające się na monotematyczny cykl będący podstawą wniosku habilitacyjnego, opublikowałem w następujących czasopismach naukowych (wymienione w kolejności alfabetycznej):

1. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research
2. Archives of Medical Science
3. Central European Journal of Medicine
4. Contemporary Oncology (Poznan)
5. Physiology International (Acta Physiologica Hungarica)
6. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)

Przedstawiony cykl prac posiada łączny IF równy 6,266 oraz punktację MNiSW równą 139 pkt.

Krótkie wprowadzenie teoretyczne

Pojęcie nadaktywnego pęcherza moczowego (ang. overactive bladder; OAB) znajduje zastosowanie celem opisanego zaburzeń spełniających kryteria ustalone przez *International Continence Society* w 2002 roku [1] i zaktualizowane w roku 2006 [2-3].

W myśl tych ustaleń, zespół OAB jest definiowany jako wzmożona, uporczywa i nagła potrzeba oddania moczu (mikcji) manifestująca się nagłymi parciaми na mocz (co jest niewspółmierne do stopnia wypełnienia pęcherza), przebiegająca wraz lub bez nietrzymania moczu. Ponadto, OAB cechuje się częstym oddawaniem moczu zarówno w ciągu dnia i nocy (nocturia). Zespół ten jest rozpoznawany przy braku obecności u pacjenta organicznych lub metabolicznych schorzeń mogących być przyczyną wspomnianych dolegliwości. Kluczową rolę w patogeniezie OAB pełni nadreaktywność skurczowa mięśnia wypieracza, stwierdzona w badaniu urodynamicznym, będąca skutkiem czynnościowych zaburzeń o charakterze neurogennym, miogennym lub idiopatycznym [4-6].

Uogólniając, objawy OAB są zaliczane do szeroko pojmowanej symptomatologii zaburzeń wywodzących się z dolnego odcinka dróg moczowych – LUTS (ang. Lower Urinary Tract Symptoms). Wyróżnić można tutaj między innymi objawy [7,8]:

1. związane z upośledzeniem okresu międzymikcyjnego i gromadzeniem moczu oraz zmniejszoną podatnością pęcherza, jak: parcia nagłe, zwiększona częstość oddawania moczu, nietrzymanie moczu z parcia, wysiłkowe nietrzymanie moczu, nykturia
2. związane z upośledzeniem samego epizodu mikcji, jak: konieczność parcia celem efektywnej mikcji, słaby strumień moczu, przerwy w oddawaniu moczu,
3. związane z zaburzeniami występującymi po zakończonym epizodzie mikcyjnym, jak uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza po mikcji, obecność mimowolnego wycieku kropli moczu po mikcji

„Klasyczny”, pierwotny zespół OAB jest zatem typowym schorzeniem czynnościowym dolnych dróg moczowych. Terminu „nadaktywności pęcherza”, używa się jednak również celem podkreślenia, iż podobne objawy występują we wtórnych, organicznych zaburzeniach, jak krwotoczne, pocyklofosfamidowe zapalenie pęcherza (ang. cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis; CP-HC) lub łagodny przerost prostaty (ang. benign prostatic hyperplasia; BPH).

Cytostatyki alkilujące z grupy oksazafosforyn (cyklofosfamid, ifosfamid) są stosowane w chemioterapii różnych nowotworów, a charakterystyczną niepożądaną reakcją na leki z tej grupy jest rozwój jatrogennego, krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego [9]. Schorzenie to może być relatywnie łatwo wywołane u szczurów laboratoryjnych, stanowiąc eksperymentalny model tej choroby [10,11]. Symptomatologia CP-HC jest szeroka – schorzenie to może manifestować się w łagodnych przypadkach krwinkomoczem bądź w bardziej zaawansowanych masywnym krwiomoczem. Niezależnie od stopnia ciężkości, CP-HC manifestuje się bólem podbrzusza oraz charakterystycznymi objawami związanymi z zapalną, skurczową nadreaktywnością pęcherza i równoległym zmniejszeniem jego podatności (CP-HC spełnia zatem kryteria wtórnego OAB). Patogeneza CP-HC jest złożona; kluczowe znaczenie ma toksyczny metabolit oksazafosforyn – akroleina, uwalniana wewnątrzpęcherzowo w wyniku biotransformacji podanego leku, co powoduje aktywację komórek immunokompetentnych, uwolnienie wielu prozapalnych mediatorów oraz uszkodzenie śluzówki pęcherza moczowego [12,13]. Duże znaczenie w patogeniezie CP-HC przypisuje się również lokalnie uwalnianym pochodnym kwasu arachidonowego, jako istotnym mediatorom zapalenia. Zgodnie z wynikami wielu badań, prostaglandyny są związkami przyczyniającymi się do nadreaktywności pęcherza moczowego w bezpośrednim mechanizmie receptorowym (pobudzając receptory EP mięśniówki gładkiej pęcherza) oraz pośrednio, wykazując neuromodulacyjny efekt w stosunku do aferentnych włókien zaopatrujących pęcherz, oraz wpływając na pobudliwość śródmięzszowych komórek będących generatorem aktywności elektrycznej pęcherza [14-16]. Ponadto, pośrednim dowodem roli prostaglandyn w rozwoju CP-HC są doniesienia kliniczne o skuteczności niesterydowych leków przeciwzapalnych (ang. nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAID) – inhibitorów cyklooksygenazy, zmniejszających syntezę prostaglandyn w łagodzeniu objawów OAB [17-19].

Oprócz eksperymentalnego modelu CP-HC, pracowałem również na szczurach z modelem częściowej blokady podpęcherzowej (ang. partial bladder outlet obstruction; PBOO), który odzwierciedla patofizjologiczne następstwa stwierdzone w BPH (zwłaszcza statyczną komponentę przerostu stercza, związaną z kompresyjnym wpływem przerośniętej tkanki na proksymalny odcinek cewki moczowej) [20]. BPH jest jednym z najistotniejszych schorzeń obserwowanych u starzejących się mężczyzn, często współwystępującym z zespołem metabolicznym [21]. Choroba ta manifestuje się objawami LUTS, wynikającymi ze zmniejszonej podatności i nadreaktywności pęcherza moczowego

(objawy wtórnej nadaktywności pęcherza) oraz związanymi ze statyczną i dynamiczną częściową blokadą podpęcherzową (objawy wynikające z obstrukcji proksymalnego odcinka cewki moczowej, skurczu mięśni gładkich i ciśnieniowego przeciążenia pęcherza) [22]. Obecny opis patofizjologiczny BPH koncentruje się przede wszystkim na dysregulacji hormonalnej (zaburzenia związane z nadmierną stymulacją androgeną prostaty), lokalnie uwalnianych czynnikach wzrostowych działającymi parakrynnie w obrębie tkanek prostaty oraz złożonych mechanizmach zapalnych przebiegających z uwolnieniem wielu pro-proliferacyjnych mediatorów [23-25].

Pomimo licznych badań, patogeneza CP-HC, jak i BPH nie jest wciąż w pełni poznana, stąd wymaga doprecyzowania – również w aspekcie oceny funkcji układu autonomicznego w tych schorzeniach.

Biorąc pod uwagę przesłanki wspomniane powyżej, w swojej pracy naukowej podjąłem próbę oceny aktywności autonomicznej, jak i poszerzenia opisu roli pochodnych kwasu arachidonowego w patofizjologii eksperymentalnych modeli CP-HC i PBOO, pośrednio (w warunkach blokady cyklooksygenazy po zastosowaniu piroxicamu lub meloxicamu) oceniając modulujący wpływ prostaglandyn na aktywność autonomiczną w przebiegu badanych zaburzeń. Ponadto, moim celem było również oszacowanie, czy modulacja taka może przyczyniać się do łagodzenia bądź zaostrzenia objawów zaburzeń pęcherza w przebiegu badanych zaburzeń. Badałem również wpływ innych, wybranych związków farmakologicznych (antyhistaminik pemirolast, agonista receptorów beta-3 adrenergicznych BRL-37344, antagonisty receptorów leukotrienowych montelukast) na aktywność autonomiczną w przyjętych modelach eksperymentalnych.

Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego (ang. autonomic nervous system; ANS) jest istotna z uwagi na rozwój neuropatii wegetatywnej, obserwowanej w przebiegu wielu schorzeń (zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek) [26-28]. Stąd, istnieje konieczność dokonania wiarygodnej oceny funkcjonowania ANS.

W praktyce klinicznej, najprostszą, powszechnie dostępną metodą, jest wykonanie tak zwanego zestawu testów Ewinga, czyli oceny przebiegu wybranych, autonomicznie kontrolowanych odruchów sercowo-naczyniowych. Wykonując u pacjenta ocenę ANS na podstawie wspomnianego zestawu, przeprowadza się próbę pionizacji z oceną ortostatycznego spadku ciśnienia tętniczego krwi oraz elektrokardiograficznego współczynnika 30/15, test głębokiego oddychania z oceną wydechowo-wdechowej różnicy odstępów RR w zapisie EKG, test izometrycznego skurczu mięśni dłoni i przedramienia z oceną spodziewanego wysiłkowego wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz próbę Valsavy z oceną zmian częstości rytmu serca podczas i po próbie) [29-31].

Ponadto, w praktyce klinicznej oraz zwłaszcza w badaniach naukowych, szacowanie czynności ANS umożliwia również analiza zmienności rytmu serca (ang. heart rate variability; HRV) rejestrowanej w krzywej EKG. Technika ta oparta jest na matematycznej ocenie zmienności czasowej odstępów RR i wtórnych, statystycznych parametrów (odchylenie standardowe, wariancja, wartości maksymalne i minimalne) uzyskiwanych na bazie średniego odstępów RR w ramach tak zwanej analizy czasowej. Ponadto, metodyka HRV uwzględnia analizę widmową (częstotliwościową), która umożliwia dokonanie rozkładu zmian odstępów R-R w odniesieniu do cyklicznej, autonomicznie modulowanej aktywności ośrodka bodźcotwórczego serca. Analiza widma HRV polega na wyznaczeniu tak zwanej mocy całkowitej (ang. total power; TP) oraz mocy jego poszczególnych składowych: w zakresie bardzo niskich (ang. very low frequency; VLF), niskich (ang. low frequency; LF) oraz wysokich (ang. high frequency; HF) częstotliwości [32-34].

Zgodnie z powszechnie akceptowanymi międzynarodowymi wytycznymi systematyzującymi technikę oraz interpretację wyników HRV [35], ocena widma HRV i jego poszczególnych składowych niesie ze sobą konotacje fizjologiczno-kliniczne. Moc całkowita widma – TP obrazuje globalną aktywność ANS. Składowa VLF, obrazująca zmienność odstępów RR u podłoża której leżą aktywność chemoreceptorów, mechanizmy neuroendokrynne w przebiegu reakcji zapalnej oraz kontrolujące dynamiczne, krótkoczasowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi z udziałem układu renina - angiotensyna - aldosteron (RAA) oraz autonomiczne mechanizmy termoregulacyjne, jest wciąż najbardziej interpretacyjnie kontrowersyjną komponentą widma. W myśl powszechnie przyjętych uzgodnień, komponenta VLF jest zależna od mechanizmów zarówno współczulnych, jak i przywspółczulnych, choć w przeważającej opinii w większym stopniu jest mediowana współczulnie [35-37]. Moc składowej VLF ujemnie koreluje także ze stopniem nasienia procesu zapalnego [38,39]. Składowa LF, zależna od zmian ciśnienia tętniczego i oscylacji odruchów z baroreceptorów, w myśl wspomnianych wytycznych również odzwierciedla aktywność obu części ANS, a po normalizacji widma jest selektywnym markerem aktywności współczulnej (proces normalizacji widma HRV polega na obliczeniu ponownego rozkładu odstępów RR z pominięciem zakresu częstotliwości odpowiadających

składowej VLF). Natomiast komponenta HF (oraz jej znormalizowany odpowiednik nHF), jest wyrazem wpływu autonomicznie mediowanej zatokowej arytmii oddechowej na zmienność czasową odstępów RR i odzwierciedla selektywną aktywność układu przywspółczulnego [35, 40].

Badanie HRV pozwala również oszacować funkcjonowanie ANS w warunkach eksperymentalnych. Zapis EKG uzyskany u szczura może być poddany identycznej analizie widmowej (choć z uwagi na wyższą spoczynkową częstość akcji serca stwierdzaną u tych zwierząt, przy przyjętych odmiennych zakresach częstotliwości składowych widma w porównaniu z badaniami klinicznymi). Stąd, w swojej pracy naukowej stosowałem metodykę HRV jako estymator aktywności układu autonomicznego u badanych szczurów laboratoryjnych.

Mimo rozpowszechnienia metodologii badań HRV, badania poświęcone opisowi czynności układu autonomicznego w szeroko rozumianych schorzeniach urologicznych, bazujące na HRV, są skąpe. Stąd, jak już wspomniałem powyżej, podjąłem w swojej pracy naukowej próbę dokonania oceny funkcji ANS za pomocą badań HRV w przebiegu eksperymentalnych modeli krwotocznego, pocyklofosfamidowego zapalenia pęcherza moczowego oraz częściowej blokady podpęcherzowej w warunkach spoczynkowych, jak i w warunkach leczenia wybranymi związkami farmakologicznymi.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abrams P., Cardozo L., Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.*, 2002, 21: 167-178.
- [2] Abrams P., Artibani W., Cardozo L., Dmochowski R., van Kerrebroeck P., Sand P. Reviewing the ICS 2002 terminology report: The ongoing debate. *Neurourol Urodyn.*, 2006, 25: 293.
- [3] Wein A.J., Rackley R.R. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.*, 2006, 175: S5-S10.
- [4] Andersson K.E., Pehrson R. CNS involvement in overactive bladder. Pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention. *Drugs.* 2003, 63: 2595–2611.
- [5] Chu F.M., Dmochowski R. Pathophysiology of overactive bladder. *Am J Med.*, 2006, 119: 3S–8S.
- [6] Hashim H., Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol.*, 2007, 17: 231–236.
- [7] Yamanishi T. Lower urinary tract symptoms (LUTS) in middle-aged and elderly men. *JMAJ*, 2004, 47(12): 543–548.
- [8] Oelke M., Burger M., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E., Cidre M.A.J., McNicholas T., Radziszewski P., Kirby M. Diagnosis and medical treatment of lower urinary tract symptoms in adult men: applying specialist guidelines in clinical practice. *BJU Int.*, 2011, 110: 710–718.
- [9] Brock N. Oxazaphosphorine cytostatics: past-present-future: seventh cain memorial award lecture. *Cancer Res J.*, 1989, 49: 1–7.
- [10] Dinis P., Charrua A., Avelino A., Cruz F. Intravesical resiniferatoxin decreases spinal c-fos expression and increases bladder volume to reflex micturition in rats with chronic inflamed urinary bladders. *BJU Int.*, 2004, 94: 153–157.
- [11] Chopra B., Barrick S.R., Meyers S. Expression and function of bradykinin B1 and B2 receptors in normal and inflamed rat urinary bladder urothelium. *J Physiol.*, 2005, 562(Pt 3): 859–871.
- [12] Korkmaz A., Topal T., Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol. Toxicol.*, 2007, 23: 303–312.
- [13] Manikandan R., Kumar S., Dorairajan L.N. Hemorrhagic cystitis: a challenge to the urologist. *Indian J Urol.*, 2010, 26: 159-166.
- [14] Rahnama'i M.S., Van Kerrebroeck Ph.E.V., De Wachter S.G.G., Van Koeveringe G.A. The role of prostanoids in urinary bladder physiology. *Nat Rev Urol.*, 2012, 9: 283–290.
- [15] Birder L., Andersson K.E. Urothelial signaling. *Physiol Rev.*, 2013, 93: 653–680.
- [16] De Jongh R., Grol S., Van Koeveringe G.A., Van Kerrebroeck Ph.E.V., De Vente J., Gillespie J.I. The localization of cyclo-oxygenase immuno-reactivity (COX I-IR) to the urothelium and to interstitial cells in the bladder wall. *J Cell Mol Med.*, 2009, 13: 3069–3081.
- [17] Sprem M., Milčić D., Oresković S., Ljubojević N., Kalafatić D. Intravesically administered ketoprofen in treatment of detrusor instability: cross-over study. *Croat Med J.*, 2000, 41(4): 423-427.
- [18] Takagi-Matsumoto H., Ng B., Tsukimi Y., Tajimi M. Effects of NSAIDs on bladder function in normal and cystitis rats: a comparison study of aspirin, indomethacin, and ketoprofen. *J Pharmacol Sci.*, 2004, 95: 458–465.

- [19] Gokkaya S.C., Aktas B.K., Ozden C., Bulut S., Karabakan M., Erkmén A.E., Memis A. Flurbiprofen alone and in combination with alfuzosin for the management of lower urinary tract symptoms. *Cent European J Urol.*, 2015, 68: 51-56.
- [20] Parsons B.A., Drake M.J. Animal models in overactive bladder research. In: *Handbook of experimental pharmacology*, red: Andersson K.E., Michel M.C., Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011, 15-43.
- [21] Tong Y.C. Male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.*, 2009, 3(2): 49-51.
- [22] Shrivastava A. Benign Prostatic Hyperplasia: a review of different treatment options. In: Fernandez-Gines F.D., Nieto-Guindo P. (eds): *Handbook of Clinical Pharmacy*, OMICS Group eBooks, USA, 2014, 3-9.
- [23] Lee K.L., Peehl D.M. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.*, 2004, 172(5 Pt 1): 1784-1791.
- [24] Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Rev Urol.*, 2005, 7(Suppl. 4): S3-S12.
- [25] Roehrborn C.G. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.*, 2008, 20: S11-S18.
- [26] Chowdhury D., Patel N. Approach to a case of autonomic peripheral neuropathy. *JAPI*, 2006, 54: 727-732.
- [27] Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1553-1579.
- [28] Vučković-Rebrina S., Barada A., Smirčić-Duvnjak L. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia Croatica*, 2013, 42(3): 73-79.
- [29] American Academy of Neurology. Assessment: clinical autonomic testing. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology
- [30] Budrewicz S. Standardowe badania kliniczne czynności autonomicznych – układ przywspółczulny. In: Podemski R. (ed.). *Diagnostyka autonomicznego układu nerwowego I zaburzeń snu*. Ed. 1. Wrocław, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2006: 5–22 (in Polish).
- [31] Budrewicz S. Standardowe badania kliniczne czynności autonomicznych – układ współczulny. In: Podemski R. (ed.). *Diagnostyka autonomicznego układu nerwowego I zaburzeń snu*. Ed. 1. Wrocław, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2006; 23–33 (in Polish).
- [32] Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.*, 2004, 134(35–36): 514–522.
- [33] Acharya U.R., Joseph K.P., Kannathal N., Lim C.M., Suri J.S. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.*, 2006, 44(12): 1031–1051.
- [34] Karim N., Hasan J.A., Ali S.S. Heart rate variability – a review. *J Basic Appl Sci.*, 2011, 7(1): 71–77.
- [35] Task Force of the European Society for Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretations and clinical use. *Circulation*, 1996, 93: 1043–1065.
- [36] Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., Eckberg D.L. Mechanisms underlying very low frequency RR-interval oscillations in humans, *Circulation*, 1998, 9: 547-555.
- [37] Silva Soares P., da Nobrega A.C.L., Ushizima M.R., Irigoyen M.C.C. Cholinergic stimulation with piridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats, *Auton. Neurosci.*, 2004, 113: 24-31.
- [38] Haensel A., Mills P.J., Nelesen R.A., Ziegler M.G., Dimsdale J.E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33:1305-1312.
- [39] Lampert R., Bremner J.D., Su S. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J.*, 2008, 156: 759e1-759e7.
- [40] Berntson G.G., Bigger J.T. JR, Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M.. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 1997, 34(6): 623–648.

Opis wniosków poszczególnych prac cyklu osiągnięcia naukowego

UWAGA: Numery cytacji stosowanych w tekście odnoszą się do wykazu prac składających się na osiągnięcie naukowe, wymienionych w podrozdziale 4b / 4c powyżej

Pierwsza z wymienionych prac monotematycznego cyklu składającego się na moje osiągnięcie naukowe poświęcona była charakterystyce aktywności układu autonomicznego w modelu pocyklofosfamidowego, krwotocznego zapalenia pęcherza. Badanie aktywności autonomicznego układu nerwowego za pomocą analizy widmowej zmienności rytmu serca (HRV) u zwierząt z CP-HC ujawniło różnice w zależności od dawki zastosowanego cytostatyku. U szczurów, którym podano jednorazowo dużą dawkę cyklofosfamidu (CP) (200mg/kg m.c.; i.p.; model ostrego uszkodzenia pęcherza - AOAB), widmo HRV charakteryzowało się zmniejszeniem mocy całkowitej oraz mocy wszystkich nieznormalizowanych składowych, a zwłaszcza składowej VLF. U szczurów, którym podano czterokrotnie CP w dawce 75mg/kg m.c.; i.p.; model przewlekłego uszkodzenia pęcherza - COAB), kierunek zmian w obrębie widma był podobny, choć przy zmniejszeniu mocy całkowitej i składowej VLF, zaobserwowałem znaczne zmniejszenie mocy składowych LF i HF. W obydwu przypadkach nie ujawniono różnic w obrębie znormalizowanych składowych widma HRV. A zatem, czas i dawka zastosowanego CP wpływały na dysfunkcję ANS. Biorąc pod uwagę wytyczne interpretacyjne HRV, można stwierdzić, iż pocyklofosfamidowe ostre zapalenie pęcherza (AOAB) było związane ze zmniejszeniem globalnej aktywności autonomicznej oraz z dysfunkcją mechanizmów przyczyniających się do powstania składowej VLF (składowa VLF ujemnie koreluje ze stopniem intensyfikacji procesu zapalnego). Natomiast – przy utrzymującej się zmniejszonej całkowitej aktywności autonomicznej i mocy VLF, w modelu przewlekłego CP-HC (COAB), zaznaczył się głęboki spadek LF i HF, sugerujący zaburzenia w obrębie obydwu głównych części ANS [1].

W drugiej pracy osiągnięcia naukowego opisałem wpływ dwóch związków alkilujących z grupy oksazafosforyn na aktywność autonomiczną - badałem różnice pomiędzy cyklofosfamidem a ifosfamidem w zakresie ich wpływu na stan czynnościowy ANS, podając szczurom CP (75mg/kg m.c.; cztery dawki) lub ifosfamid -IF (50mg/kg m.c.; pięć dawek). Podawanie zarówno CP, jak i IF, skutkowało upośledzeniem całkowitej aktywności ANS (co było bardziej zaakcentowane u zwierząt leczonych CP). Ponadto, terapia CP powodowała zmniejszenie

bezwzględnych i odsetkowych wartości dwóch nieznormalizowanych składowych widma (LF i HF). W przypadku VLF, stwierdzona wartość bezwzględna była mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną, lecz odsetkowy udział tej składowej w widmie był wyższy. Zmiany obserwowane po IF były podobne do tych ujawnionych po CP, lecz dysfunkcja ANS wyrażana w zmniejszeniu mocy całkowitej i poszczególnych składowych widma była mniejsza. W obydwu przypadkach nie stwierdziłem różnic w zakresie znormalizowanych parametrów widma u zwierząt kontrolnych i leczonych CP lub IF. Uzyskane wyniki wskazują zatem na przebudowę funkcjonalną ANS po CP / IF, manifestującą się zmniejszeniem globalnej aktywności autonomicznej wraz z relatywnym wycofaniem parasympatycznym [2].

U zwierząt z „klasycznym” modelem CP-HC (COAB) zbadałem również wpływ pemirolastu (atypowy antyhistaminik receptora H1 z dodatkowymi aspektami farmakodynamicznymi: stabilizacja komórek immunokompetentnych – zmniejszanie uwalniania mediatorów prozapalnych, zmniejszenie uwalniania neuropeptydów jak SP, CGRP, NKA), co opisałem w kolejnej pracy przedstawianego cyklu. Z uwagi na swoje działanie, związek ten jest rozważany jako potencjalny związek chemoprewencyjny w CP-HC. Stąd, zbadałem wpływ pemirolastu na aktywność ANS pod kątem oceny, czy potencjalne zmiany w regulacji aktywności autonomicznej wywoływane przez ten związek mogą być składowymi spodziewanego efektu złagodzenia objawów CP-HC. Zwierzęta leczone pemirolastem nie różniły się wartością mocy całkowitej widma HRV oraz wartościami składowej LF w porównaniu z nieleczonymi. Moc składowej HF, jak i jego odsetkowy udział w widmie, były znamienne mniejsze u szczurów CP-HC leczonych pemirolastem. Wartość bezwzględna mocy VLF również nie różniła się znamienne, choć w ocenie procentowej rozkładu widma, odsetek składowej VLF znamienne wzrósł u szczurów poddawanych leczeniu. Nieznormalizowane składowe nLF i nHF były odpowiednio większe i mniejsze u zwierząt CP-HC leczonych badanym związkiem w porównaniu z nieleczonymi a różnice były statystycznie istotnie. Biorąc pod uwagę opisywaną w literaturze negatywną korelację pomiędzy składową VLF a intensywnością procesu zapalnego oraz rolę cholinergicznego szlaku przeciwzapalnego w rezolucji zapalenia, należy uznać zatem, iż pemirolast powodował czynnościową przebudowę ANS, z przesunięciem równowagi na korzyść aktywności współczulnej, a wywołane zmiany aktywności autonomicznej nie mogą być jednoznacznie traktowane jako wyraz

złagodzenia stopnia procesu zapalnego. Z drugiej jednak strony, niezależnie od neuroendokrynej kontroli procesu zapalnego, z powodu nasilenia aktywności współczulnej, pemirolast może przyczyniać się do złagodzenia objawów nadaktywności skurczowej pęcherza (nasilenie napięcia współczulnego poprawia podatność pęcherza poprzez stymulację receptorów adrenergicznych) [3].

Kolejnym związkiem badanym przeze mnie z uwagi na obiecujące przesłanki związane z możliwością jego zastosowania w przeciwzapalnej terapii CP-HC była melatonina (MLT). Analiza zapisów HRV zwierząt z modelem CP-HC leczonych MLT w dawce 40mg/kg wykazała wzrost mocy całkowitej oraz mocy składowej VLF. W przypadku stosowania MLT w dawce 100mg/kg, doszło do przebudowy czynnościowej widma HRV, ze wzrostem jego mocy całkowitej oraz wszystkich nieznormalizowanych składowych (VLF, LF, HF). Podobnie jak dla opisywanego powyżej pemirolastu, melatonina w dawce 100mg/kg powodowała istotny wzrost składowej nLF i zmniejszenie nHF w porównaniu do odpowiedniej kontroli. Nasilenie składowej sympatycznej może przyczyniać się do zwiększenia podatności pęcherza i złagodzenia objawów OAB. Ponadto, celem oszacowania, czy właściwości modulujące melatoniny w stosunku do aktywności autonomicznej wynikają z jej działania receptorowego, czy z pozareceptorowego, dodatkowego przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego efektu tego związku, badałem również agomelatynę – agonistę receptora melatoninowych (z dodatkową komponentą antagonistyczną w stosunku do receptorów serotonergicznym 5HT_{2C}). Uogólniając, agomelatyna (AMT) stosowana w identycznych dawkach jak melatonina, nie powodowała reorganizacji czynnościowej ANS. Stąd, modulacja funkcji ANS obserwowana po melatoninie wydaje się być wynikiem plejotropowych, pozareceptorowych aspektów farmakodynamiki tego związku [4].

Biorąc pod uwagę znaczenie prostanoidów w fizjologii i patofizjologii pęcherza moczowego, dokonałem także oszacowania wpływu prostaglandyn na aktywność ANS u zwierząt z modelem CP-HC. Ocena ta była pośrednia, oparta na analizie HRV w warunkach całkowitej blokady cyklooksygenazy za pomocą piroxicamu (PRX). W wyniku czterokrotnego (równolegle z CP) podawania PRX w dawce 2mg/kg, obserwowałem trend zwiększenia całkowitej aktywności autonomicznej, z istotnym wzrostem mocy składowej LF. Po zastosowaniu większej dawki PRX – 10mg/kg, moc widma i jego podstawowe, nieznormalizowane parametry u zwierząt z CP-HC nie

różniły się istotnie od wartości stwierdzanych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zarówno jednak po małej, jak i większej dawce PRX, wartości znormalizowanego parametru nLF osiągały statystycznie znamienne wyższe a nHF – niższe wartości. Zatem, zahamowanie syntezy prostaglandyn w modelu CP-HC wiązało się z przebudową czynnościową ANS, z nasilaniem aktywności współczulnej i zmniejszaniem przywspółczulnej, wyrażanych przez zmiany nLF i nHF. Po raz kolejny zatem można postawić twierdzenie, iż wzmiankowane w literaturze obserwacje kliniczne dotyczące łagodzenia objawów OAB u pacjentów leczonych NSAID, mogą po części wynikać z reorganizacji funkcjonalnej ANS – zwiększenie aktywności współczulnej może być związane z poprawą podatności pęcherza w mechanizmach receptorowych mediowanych adrenergicznie [5].

Ponadto, zwierzętom z modelem PBOO podawałem również piroxicam celem pośredniej oceny roli prostaglandyn w modulowaniu aktywności ANS w warunkach całkowitej blokady syntezy prostanoidów w tym modelu. Wykazałem, iż PRX powodował trend zmniejszenia mocy całkowitej widma oraz składowej VLF (statystycznie istotny w przypadku stosowania większej dawki 10mg/kg), czemu towarzyszył istotny wzrost nHF i spadek nLF (zmiany obserwowane po dawce 2mg/kg). Przeciwnie, większa dawka PRX (10mg/kg) powodowała odwrotną zależność – statystycznie znamiennej wzrost nLF wraz ze spadkiem nHF. Stąd, konkludowałem, iż przy uogólnionym zmniejszeniu całkowitego napięcia ANS, mniejsza dawka, związana ze spodziewaną jedynie częściową blokadą COX u badanych zwierząt, pozwalała na ujawnienie wciąż przetrwałej, pobudzającej roli prostaglandyn w stosunku do części parasympatycznej ANS (czego dowodem był wzrost nHF). Całkowita blokada COX i zniesienie modulującego, parakrynnego efektu, jakie wywoływały prostaglandyny w stosunku do włókien autonomicznych, wyrażała się odwrotnymi wynikami – wzrostem nLF i zmniejszeniem nHF, a zmiany te z punktu widzenia interpretacji HRV sugerują nasilenie aktywności współczulnej przy zmniejszeniu przywspółczulnej w tych warunkach [5].

Spoczynkową aktywność ANS oceniałem również u szczurów z chirurgicznie wywołanym modelem PBOO (eksperymentalny model BPH). W dwa tygodnie po chirurgicznym wywołaniu PBOO, stwierdziłem w spoczynkowych zapisach HRV zmniejszenie parametru analizy czasowej rMSSD oraz parametrów analizy widmowej: TP, LF i HF w porównaniu do odpowiedniej grupy kontrolnej. Wartości

znormalizowanych parametrów widma również i w tym modelu nie odbiegały znamienne od tych stwierdzanych u szczurów kontrolnych. Zwierzęta z modelem PBOO cechowało znaczny wzrost odsetkowego udziału składowej VLF oraz równoległy znaczny spadek procentowego udziału LF i HF w widmie o zmniejszonej mocy całkowitej. Uzyskane wyniki wskazują zatem, iż podobnie jak w przypadku CP-HC, również w przebiegu eksperymentalnego modelu BPH stwierdzić można upośledzoną aktywność ANS wraz z relatywnym wycofaniem parasympatycznym i względną nadaktywnością sympatyczną. Wspomniane badanie zostało szczegółowo opisane w pracy oryginalnej [6] składającej się również na omawiane osiągnięcie naukowe.

Jednymi ze związków farmakologicznych, które poprawiając podatność pęcherza poprzez relaksację mięśnia wypieracza, są traktowane jako obiecujące, potencjalne leki w farmakoterapii nadaktywności pęcherza, są agoniści receptorów β_3 adrenergicznych. Stąd, w kolejnej pracy cyklu, postanowiłem zbadać wpływ przedstawiciela związków β_3 -adrenomimetycznych, oznaczanego symbolem BRL37344, na funkcje ANS, za pomocą techniki HRV, u zwierząt z długotrwałym (4 tygodniowym) modelem PBOO - LLPBOO. Po 4 tygodniach trwania częściowej blokady podpęcherzowej, podanie BRL37344 przed następczą rejestracją HRV, powodowało zmniejszenie mocy całkowitej oraz mocy komponenty VLF w porównaniu z nieleczonymi zwierzętami kontrolnymi. Ponadto, podanie związku β_3 adrenergicznego, spowodowało statystycznie istotne zmiany w zakresie znormalizowanych parametrów nLF (wzrost) i nHF (spadek) w porównaniu do kontroli. Co więcej, wartości wspomnianych parametrów nLF i nHF były niemal identyczne, jak u zupełnie zdrowych szczurów. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłem zatem, iż związki β_3 adrenergiczne modulują czynność układu autonomicznego u zwierząt z LLPBOO, przyczyniając się do zmniejszenia całkowitej aktywności ANS, lecz ze znacznym przesunięciem równowagi autonomicznej na korzyść aktywności współczulnej. Taka przebudowa czynnościowa ANS może być jednym z dodatkowych aspektów farmakodynamicznych związków β_3 adrenergicznych, wyjaśniających ich korzystny wpływ na łagodzenie objawów OAB – jak już wspomniałem powyżej, zwiększenie napięcia adrenergicznego jest związane z poprawą podatności pęcherza mechanizmie zależnym od aktywacji receptorów β_3 adrenergicznych [7].

Problem pośredniej oceny wpływu prostaglandyn na aktywność układu autonomicznego ocenianą metodyką HRV, u zwierząt z modelem PBOO leczonych nieselektywnym inhibitorem cyklooksygenazy 1 i 2 (piroxicam) lub preferencyjnym inhibitorem COX-2 (meloxicam), jak i u zwierząt poddawanych terapii z użyciem analogu prostaglandyny PGF2 α , podjąłem w swojej kolejnej pracy [8]. W wyniku tego eksperymentu wykazałem, iż podawanie szczurom z PBOO analogu PGF2 α , nie zmieniało żadnego z parametrów opisujących widmo HRV. Leczenie MLX wyrażało się zmniejszeniem mocy całkowitej widma oraz składowej VLF przy braku wpływu na pozostałe nieznormalizowane i znormalizowane składowe widma HRV. PRX podawany zwierzętom z modelem PBOO w największym stopniu skutkował przebudową widma HRV, wyrażającą się zmniejszeniem zarówno TP (podobnie jak po MLX), jak i mocy składowych LF i HF. Ponadto, podawanie PRX wyrażało się odpowiednio wzrostem i zmniejszeniem wartości nLF i nHF. Zgodnie z wytycznymi interpretacyjnymi HRV, należy uznać, iż całkowita blokada syntezy prostaglandyn wywołana podawaniem piroxicamu manifestowała się zmniejszeniem aktywności parasympatycznej (spadek HF i nHF) i nasileniem napięcia współczulnego (wzrost nLF) przy obniżeniu globalnej aktywności autonomicznej (spadek TP). Częściowa blokada syntezy prostaglandyn spowodowana preferencyjnym zahamowaniem aktywności COX-2 nie zmieniała istotnie wzajemnych relacji pomiędzy częścią współczulną i przywspółczulną ANS (brak zmian w obrębie LF, HF, nLF, nHF). Zmniejszenie syntezy prostaglandyn i w konsekwencji reorganizacja czynnościowa ANS wspomniana powyżej (przewaga współczulna, zmniejszenie aktywności przywspółczulnej), w myśl neurogennej koncepcji kontroli aktywności skurczowej pęcherza moczowego, może przyczyniać się do korzystnych, wzmiankowanych w literaturze, efektów leczniczych klasycznych leków z grupy NSAID (do których zaliczyć można PRX), stosowanych w eksperymentalnej farmakoterapii pacjentów z wtórnymi objawami OAB w przebiegu BPH [8]. Brak spodziewanych, odwrotnych wyników analizy HRV, w porównaniu do tych obserwowanych w warunkach blokady syntezy prostaglandyn, jakich nie zaobserwowałem po podaniu dinoprostu (analogu prostaglandyny PGF2 α) może wynikać z plejotropowego wpływu poszczególnych związków z grupy prostaglandyn na funkcjonowanie pęcherza, przy zachowaniu ogólnego efektu klasy tych związków wzmiankowanego w literaturze, w myśl którego

prostaglandyny lokalnie uwalniane w pęcherzu, w mechanizmie parakrynnym nasilają aktywność skurczową pęcherza w przebiegu częściowej blokady podpęcherzowej.

W kolejnej pracy badałem również wpływ antagonisty receptora leukotrienowego - montelukastu na aktywność układu autonomicznego u zwierząt z częściową blokadą podpęcherzową. Związek ten podawany badanym szczurom z modelem PBOO w dawce 2mg dziennie przez 10 dni skutkowało zwiększeniem wartości zarówno nieznormalizowanej składowej LF, jak i znormalizowanego parametru nLF przy równoległym zmniejszeniu wartości nHF. Zmiany takie, jak już kilkakrotnie wspominałem wcześniej, odzwierciedlają wzrost pobudzenia współczulnego i zmniejszenie przywspółczulnego w warunkach blokady receptorów leukotrienowych. Zatem, można pośrednio przyjąć, iż leukotrieny mogą być obok prostaglandyn kolejnymi związkami o działaniu parakrynnym przyczyniającymi się do nadaktywności skurczowej pęcherza, zdolnymi modulować aktywność autonomiczną a blokada ich działania wiąże się z taką przebudową czynnościową ANS, która łagodzi objawy nadaktywności pęcherza w modelu PBOO [9].

Podsumowując, moim osiągnięciem naukowym jest szczegółowa charakterystyka stanu czynnościowego autonomicznego układu nerwowego, dokonana metodą zmienności rytmu serca, w zaburzeniach przebiegających z objawami wtórnej nadaktywności pęcherza moczowego, to jest w eksperymentalnych modelach pocyklofosfamidowego, krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego oraz częściowej blokady podpęcherzowej, odzwierciedlającej warunki w przebiegu łagodnego przerostu prostaty.

Realizując projekty naukowe wykazałem, iż:

- Zaburzenia autonomicznego układu nerwowego są obecne w przebiegu pocyklofosfamidowego, krwotocznego zapalenia pęcherza. Niezależnie od dawki i czasu ekspozycji na cyklofosfamid, dysfunkcja autonomiczna wyrażała się zmniejszeniem globalnej aktywności ANS oraz mocy składowej VLF, która ujemnie koreluje z zaawansowaniem procesu zapalnego. Zatem, zmniejszenie mocy VLF może być traktowane jako marker HRV odzwierciedlający obecność procesu zapalnego. W modelu przewlekłego, „klasycznego” (wywołanego podaniem czterech dawek cyklofosfamidu) CP-HC, zaznaczył się również znaczny spadek mocy LF i HF, co sugeruje zaburzenia w obrębie obydwu części ANS.
- Podawanie ifosfamidu – kolejnego związku z grupy oksazafosforyn, wiązało się z zachowaniem ogólnego trendu zmian w widmie HRV lecz zarazem z mniejszą dysfunkcją układu autonomicznego w porównaniu z tą obserwowaną po cyklofosfamidzie
- Badane w modelu pocyklofosfamidowym, krwotocznego zapalenia pęcherza (CP-HC) związki farmakologiczne (pemirolast, melatonina, agomelatyna piroxicam) wykazywały właściwości modulujące w stosunku do aktywności autonomicznej. Pemirolast, melatonina oraz piroxicam powodowały odpowiednio wzrost i spadek znormalizowanych parametrów nLF i nHF – co w myśl wytycznych interpretacyjnych HRV – świadczy o nasileniu aktywności współczulnej i zmniejszeniu przywspółczulnej. Zmiany takie mogą przyczyniać

się do łagodzenia objawów nadreaktywności pęcherza poprzez wzrost adrenergicznie mediowanej podatności pęcherza. Ponadto, podawanie melatoniny wyrażało się wzrostem mocy całkowitej widma TP oraz składowej VLF – co może być interpretowane jako odzwierciedlenie w widmie HRV antyoksydacyjnych oraz przeciwzapalnych właściwości tego związku.

- Częściowa blokada podpęcherzowa (PBOO), podobnie jak w modelu CP-HC, z punktu widzenia oceny aktywności ANS metodą HRV, była charakteryzowana zmniejszeniem globalnej aktywności układu autonomicznego oraz mocy składowej VLF, jak i pozostałych nieznormalizowanych parametrów widma.
- Związki farmakologiczne podawane w modelu PBOO również modulowały aktywność autonomiczną. Zarówno agonista β -3 adrenergiczny - BRL37344, piroxicam w większej dawce (10mg/kg), powodowały znamienne zmiany w obrębie znormalizowanych składowych widma HRV – wzrost nLF i spadek nHF. Zgodnie z wytycznymi interpretacyjnymi HRV, zmiany takie obrazują odpowiednio nasilenie aktywności współczulnej i obniżenie aktywności przywspółczulnej, co z kolei - z punktu widzenia koncepcji neurogennej kontroli funkcji pęcherza - poprawia jego podatność i zmniejsza nadreaktywność skurczową. Zatem, korzystne efekty, wzmiankowane w literaturze, związane ze stosowaniem w nadaktywności pęcherza związków β -3 adrenergicznych oraz niesterydowych leków przeciwzapalnych, po części mogą wynikać z ich modulującego wpływu na autonomiczną regulację pęcherza, a nie jedynie z ich agonistycznego wpływu na receptory β -3 adrenergiczne (BRL-37344) lub ze zniesienia działania prostaglandyn wskutek zahamowania ich syntezy (NSAID). Podobne, potencjalnie korzystne działanie w modelu PBOO wywierał lek antyleukotrienowy – montelukast. Zatem, wyniki analizy HRV poszerzają obecny opis farmakodynamiki związków β -3 adrenergicznych, niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz antagonistów receptorów leukotrienowych.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo –badawczych (artystycznych)

5.1. Pozostałe publikacje tematycznie związane ze wskazanym osiągnięciem naukowym

Oprócz 9 najistotniejszych prac wskazanych jako osiągnięcie naukowe, jestem również autorem 7 prac poglądowych oraz 7 oryginalnych, tematycznie związanych z cyklem prac składających się na osiągnięcie naukowe. Prace te posiadają łączny IF równy 3,688 oraz punktację MNiSW równą 158 pkt.

PRACE POGLĄDOWE (1-7):

1. **Dobrek Ł., Juszcak K., Wyczółkowski M., Thor P.:** Overactive bladder (OAB) – current definition and basic pathophysiological concepts. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*; 2011, 20(2), 119-129.

IF: 0,176

MNiSW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

Praca poświęcona syntetycznemu opisowi anatomii i fizjologii dolnych dróg moczowych, definicji zespołu nadaktywnego pęcherza moczowego OAB oraz patofizjologii tego zaburzenia. Szczegółowo opisano fizjologiczną kontrolę okresu międzymikcyjnego oraz mechanizmy odpowiedzialne za opróżnianie pęcherza podczas mikcji. W pracy dokładniej scharakteryzowano również patogenezę OAB, opisując ośrodkowe i obwodowe dysfunkcje będące podstawą neurogennej teorii etiopatogenetycznej OAB, jak i teorię miogenną rozwoju tego schorzenia. Biorąc pod uwagę aspekty patofizjologiczne, wymieniono ponadto potencjalne miejsca uchwytu nowych związków farmakologicznych.

2. **Dobrek Ł., Juszcak K., Wyczółkowski M., Thor P.:** Current management and future perspectives of overactive bladder (OAB) pharmacotherapy. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2011, 6, 807-821.

IF: 0,663

MNiSW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

W pracy opisałem obecną farmakoterapię OAB wraz z pozafarmakologicznymi metodami leczniczymi stosowanymi w tej chorobie. Zasadnicza część publikacji poświęcona została opisowi nowych, potencjalnych klas związków farmakologicznych, mających zastosowanie w farmakoterapii OAB, mających punkt uchwytu w patofizjologicznie zdefiniowanym miejscu (antagoniści receptorów glutaminergicznych NMDA, związki GABA-ergiczne, środki wpływające na neurotransmisję serotoninową, dopaminową, noradrenalinową, związki wpływające na receptory układów: purynergicznego, tachykininowego, endotelinowego, leki modulujące parakryny wpływ prostanoidów (NSAID), aktywatory kanałów potasowych lub blokery kanałów sodowych).

3. **Dobrek Ł., Thor P.** Fitoterapia zespołu pęcherza nadaktywnego. (Overactive bladder phytotherapy). *Polski Mercuriusz Lekarski*, 2013, XXXIV (200): 117-120.

MNISW: 7 pkt

Język publikacji: POL

Publikacja, nawiązująca do powyżej wspomnianej pracy, jest poświęcona fitofarmakoterapii OAB, mającej wspomagające znaczenie leczenia tego schorzenia.

4. **Dobrek Ł., Thor P.** Bladder urotoxicity pathophysiology induced by oxazaphosphorine alkylating agents and its chemoprevention. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 2012, 66: 592-602.

IF: 0,552

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

W pracy omówiłem cytostatyczny mechanizm działania oksazafosforyn, scharakteryzowałem szczegółową patofizjologię CP-HC, wraz z dyskusją aktualnie stosowanych środków chemoprewencyjnych (także fitofarmakologicznych) stosowanych celem łagodzenia objawów CP-HC, jak i przyszłe, potencjalne patomechanizmy, będące potencjalnymi punktami uchwytu nowych środków chemoprewencyjnych.

5. **Dobrek Ł., Thor P.J.** The role of prostanoids in the urinary bladder function and potential use of prostanoids-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 2015, 72(1): 13-19.

IF: 0,737

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

Praca poświęcona omówieniu fizjologicznej roli prostaglandyn, uwalnianych lokalnie w pęcherzu moczowym, oraz dyskusji nad możliwymi miejscami interwencji farmakologicznej nowych związków stosowanych w leczeniu nadaktywności pęcherza, ingerujących w parakrynną regulację wywieraną przez prostanoidy. Ponadto, we wstępie pracy opisano krótko fizjologiczny szlak syntezy prostanoidów, klasy receptorów prostanoidowych, ogólnoustrojowe znaczenie fizjologiczne tych związków oraz mechanizm działania leków z grupy NSAID.

6. **Dobrek Ł., Thor P.J.** Benign prostatic hyperplasia – progress in pathophysiology and management. *Polski Mercuriusz Lekarski*, 2015, XXXIX (233): 263-270.

MNISW: 5 pkt

Język publikacji: ENG

W pracy opisałem szczegółowo obecne koncepcje patofizjologii BPH, ze szczególnym uwzględnieniem dysregulacji hormonalnej, zaburzeń lokalnie uwalnianych mediatorów zapalenia i czynników wzrostowych oraz związku pomiędzy współwystępowaniem BPH i zespołu metabolicznego. Ponadto, krótko omówiłem obecną farmakoterapię BPH. Biorąc pod uwagę postępy w patofizjologii BPH, wskazałem również nowe klasy związków farmakologicznych mogących mieć zastosowanie w leczeniu BPH: agoniści receptorów beta-3 adrenergicznych lub kanabinoidowych, antagoniści receptorów purynergicznych lub endotelinowych, inhibitory kinaz RhoA/Rho, związki blokujące działanie lokalnie uwalnianych mediatorów prozapalnych.

7. **Dobrek Ł., Thor P.** Current concepts in clinical and laboratory assessments of autonomic nervous system activity. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 2015, 9(1): 63-68.

MNISW: 10 pkt

Język publikacji: ENG

Publikacja poświęcona krótkiemu omówieniu anatomicznych i fizjologicznych aspektów autonomicznego układu nerwowego, pojęcia neuropatii autonomicznej oraz schorzeń przebiegających z neuropatią wegetatywną. W pracy dokonałem również syntetycznej klasyfikacji aktualnie dostępnych technik oceny stanu czynnościowego ANS (testy układu autonomicznego, HRV, ocena czułości baroreceptorów tętnicznych) oraz przyszłych, laboratoryjnych perspektyw oceny aktywności autonomicznej (analiza wybranych neuropeptydów, jak VIP i NPY).

PRACE ORYGINALNE (8-14):

8. **Dobrek Ł., Thor P.J.** The influence of melatonin and agomelatine on urodynamic parameters in experimental overactive bladder model – preliminary results. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 2011, 65: 725–733.

IF: 0,654

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

Praca poświęcona omówieniu oceny wpływu melatoniny i agomelatyny (związków, jakie również badałem w aspekcie ich wpływu na aktywność układu autonomicznego - praca 4 cyklu osiągnięcia naukowego) na zapisy urodynamiczne, u zwierząt zarówno z ostrym, pocyklofosfamidowym zapaleniem pęcherza (po podaniu jednokrotnej dawki CP - 200mg/kg m.c.; i.p.; model AOAB), jak i po wywołaniu klasycznego, przewlekłego CP-HC (75mg/kg m.c.; i.p.; model COAB). Wyjściowe zapisy urodynamiczne, zarówno w AOAB, jak i COAB potwierdzały cechy nadaktywności skurczowej pęcherza. Zarówno MLT, jak i AMT, nie zmieniały istotnie wartości obliczanych parametrów urodynamicznych w AOAB. Natomiast w COAB, melatonina stosowana w dawkach 75 lub 100mg/kg m.c. zmniejszała nadaktywność pęcherza, wydłużając czas międzymikcyjny oraz poprawiając podatność pęcherza. Przeciwnie, agomelatyna podawana w analogicznych dawkach, wręcz nasilała nadreaktywność skurczową pęcherza. Obserwacje te potwierdzają wnioski płynące z analizy HRV wspomniane powyżej (praca nr 4 cyklu osiągnięcia naukowego - zwiększenie aktywności współczulnej poprawia podatność) oraz po raz kolejny pozwoliły na potwierdzenie hipotezy, iż poprawa właściwości urodynamicznych w modelu CP-HC po melatoninie może wynikać z antyoksydacyjnego charakteru tego związku a nie z wpływu na receptory melatoninowe.

9. **Dobrek Ł., Skowron B., Baranowska A., Thor P.** Spectral heart rate variability analysis in experimental obstructive and chemical overactive bladder models. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2013, 22(3): 337-346.

IF: 0,333

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

W pracy dokonałem porównania wyników analizy HRV uzyskanych w obydwu badanych modelach – CP-HC i PBOO. W obydwu przypadkach wykazano zmniejszenie całkowitej aktywności ANS oraz wartości nieznormalizowanych składowych widma HRV (przy niezmiennych parametrach znormalizowanych). Jednak u szczurów z PBOO ujawniono większą dysproporcję pomiędzy VLF a pozostałymi komponentami w procentowym rozkładzie poszczególnych składowych widma. Wyniki te mogą sugerować zatem bardziej zaakcentowaną dysfunkcję ANS u zwierząt z eksperymentalnym

modelem PBOO w porównaniu z tymi, u których wywołano eksperymentalne pocyklofosfamidowe zapalenie.

10. **Dobrek Ł., Baranowska A., Skowron B., Thor P.J.** Ocena układu autonomicznego metodą zmienności rytmu serca w krótko- i długotrwałym doświadczalnym modelu blokady podpęcherzowej. (Autonomic nervous system estimation by heart rate variability analysis in experimental short and long lasting bladder outlet obstruction). *Przegląd Lekarski*, 2013, 70(9): 719-723.

MNISW: 6 pkt

Język publikacji: POL

W publikacji opisano badanie oceniające wpływ czasu trwania częściowej blokady podpęcherzowej na aktywność ANS. Porównując zwierzęta z modelem PBOO trwającym 14 dni (podstawowy model CP-HC stosowany przeze mnie w mojej pracy naukowej) lub 29 dni (model LLPBOO) wykazałem, iż zmiany czynnościowe ANS zaznaczają się mocniej wraz z wydłużeniem czasu trwania blokady. Zwierzęta z modelem LLPBOO cechowało znaczna przebudowa widma. W przeciwieństwie do opisanych powyżej szczurów z krócej trwającą, 14-dniową blokadą podpęcherzową, u zwierząt u których model PBOO utrzymywał się dwa razy dłużej, wykazałem znaczne obniżenie całkowitego napięcia autonomicznego, lecz z zaznaczonym przesunięciem równowagi pomiędzy obiema częściami ANS na rzecz przewagi parasympatycznej. Może to być wyrazem adaptacji pęcherza do utrzymującej się długotrwałego ciśnieniowego przeciążenia pęcherza – wzmożona aktywność parasympatyczna poprawia jego kurczliwość.

11. **Dobrek Ł., Kaszuba-Zwoińska J., Skowron B., Baranowska A., Thor P.J.** Urine uromodulin estimation in partial bladder outlet obstruction and cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis models in rats. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 2014, 68: 1184–1192.

IF: 0,573

MNISW: 15 pkt

Język publikacji: ENG

W publikacji opisałem biochemiczną ocenę stosowanych w mojej pracy naukowej modeli CP-HC oraz PBOO pod kątem oceny osoczowego stężenia oraz dobowego wydalania najbardziej powszechnego białka występującego w moczu – uromoduliny – UMOD; białka Tamma-Horsfalla – zasadniczego składnika wałeczków szklistych u ludzi). W przypadku PBOO, dokonywałem oceny całościowej oraz osobno w 3, 7, 12 i 15 dniu eksperymentu. W przypadku CP-HC, podobnie, dokonałem całkowitego szacunku oraz badałem zmiany uromoduliny po poszczególnych (1-4) dawkach CP. W ocenie całościowej, szczury z częściową blokadą podpęcherzową, nie różniły się znamienne od odpowiednio dobranej kontroli w zakresie 24-godzinnego wydalania UMOD z moczem. Jednakże, z uwagi na progresywny wzrost objętości wydalanego moczu w kolejnych dniach trwania częściowej blokady podpęcherzowej, osoczowe stężenia UMOD osiągały niższe wartości. Zwierzęta z CP-HC, przeciwnie, charakteryzowały się niemal dwukrotnie zwiększoną, średnią ilością wydalanej uromoduliny w ciągu 24 godzin przy niezmiennym średnim osoczym stężeniu tego białka w porównaniu z odpowiednio dobraną kontrolą.

Rozpatrując zmiany UMOD w czasie, w modelu PBOO wykazałem ogólny wzrastający trend wydalania UMOD z moczem (bezpośrednio po chirurgicznej indukcji PBOO w 3 dobie wydalanie białka było znamienne niższe a w 15 dniu – znamienne wyższe w porównaniu z osobnikami kontrolnymi). Osoczowe stężenia UMOD były znamienne niższe we wszystkich badanych dniach. Uogólniając, zwierzęta z CP-HC także były charakteryzowane przez wzrastający trend 24-godzinnego wydalania UMOD, a kolejne dawki CP powodowały zwiększenie ilości wydalanego białka. Osoczowe stężenia UMOD u zwierząt CP-HC i kontrolnych były podobne z wyjątkiem wartości obliczanej po czwartej dawce CP, kiedy stężenie UMOD było znamienne wyższe u zwierząt z CP-HC.

12. Dobrek Ł., Baranowska A., Skowron B., Żurowski D., Furgała A., Thor P.J. The influence of prostaglandin PGE1 and PGF2 α analogues on autonomic nervous system activity, estimated with heart rate variability, in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Polski Merkurusz Lekarski*, 2014, XXXVII (222): 324-330.

MNISW: 7 pkt

Język publikacji: ENG

Publikacja poświęcona ocenie aktywności autonomicznej po podaniu syntetycznych analogów prostaglandyn PGE1 - alprostadilu i PGF2 α – dinoprostu w modelu CP-HC. Związki te powodowały wzrost mocy całkowitej widma oraz składowej VLF. Dodatkowo, podawanie analogu PGF2 α powodowało również wzrost mocy dwóch pozostałych nieznormalizowanych składowych: LF i HF. Analiza HRV wykazała zatem, iż prostaglandyny, mają zdolność modulowania aktywności autonomicznej. Nie udało się jednak wykazać preferencyjnego wpływu tych związków na funkcjonowanie komponenty współczulnej lub przywspółczulnej ANS, zatem potwierdzić spodziewanego, domniemanego nasilania aktywności parasympatycznej wywieranego przez prostaglandyny (co byłoby zgodne z obserwacją przewagi napięcia współczulnego w warunkach blokady COX, wspomnianego powyżej). Różnice w ocenie wpływu obydwu badanych analogów prostaglandyn mogą również sugerować, iż mimo „efektu klasy”, należy szczegółowo rozpatrywać modulujący wpływ konkretnych prostaglandyn na układ autonomiczny.

13. Dobrek Ł., Baranowska A., Ciesielczyk K., Thor P.J. Spectral heart rate variability in rats with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis treated with cyclooxygenase inhibitors. *Folia Medica Cracoviensia*, 2015, LV(3): 57-68.

MNISW: 10 pkt

Język publikacji: ENG

Praca nawiązuje do publikacji nr 5 cyklu osiągnięcia naukowego. W modelu CP-HC dokonałem porównania wpływu preferencyjnego inhibitora COX-2 – meloxicamu (MLX) na aktywność ANS, w odniesieniu do zmian wywołanych po piroxicamie – nieselektywnym inhibitorze COX. Leczenie MLX – nie zmieniało istotnie widma HRV u zwierząt CP-HC, w porównaniu z kontrolą. Zatem, wydaje się, iż to prostaglandyny syntetyzowane przez konstytutywną izoformę COX, blokowane przez PRX, wywierają modulacyjny efekt w stosunku do układu autonomicznego.

14. Dobrek Ł., Skowron B., Baranowska A., Thor P.J. The influence of montelukast on the autonomic nervous system activity in rats with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 2015, 28(3): 170-175.

MNISW: 8 pkt

Język publikacji: ENG

W pracy pośrednio oszacowałem wpływ leukotrienów na stan funkcjonalny ANS u zwierząt z CP-HC leczonych montelukastem (MLKT) – antagonistą receptora leukotrienowego w dawce 10mg/kg przez 8 dni. W analizie widmowej HRV wykazałem wzrost mocy całkowitej oraz mocy składowej VLF, przy braku znamiennych różnic dotyczących znormalizowanych parametrów widma. Stąd, konkludowałem, iż zniesienie działania leukotrienów w wyniku podawania leku antyleukotrienowego, skutkowało zwiększeniem globalnej aktywności autonomicznej bez preferencyjnego wpływu na napięcie współczulne lub przywspółczulne. Ponadto, moc komponenty VLF, zgodnie z danymi literaturowymi, jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia intensyfikacji procesu zapalnego. Zatem, obserwowany wzrost mocy VLF w wyniku podawania MLKT w przebiegu CP-HC może być traktowany jako przesłanka HRV, sugerująca zmniejszenie stanu zapalnego. Obserwowany trend zmian VLF jest zgodny z tymi obserwowanymi po pemirolaście oraz melatoninie – każdy z tych związków, wykazując szeroko pojęty efekt przeciwzapalny, wykazywał właściwości modulujące widmo HRV zwiększając moc składowej VLF.

5.2. Udział w realizacji projektów klinicznych

Od momentu podjęcia przeze mnie pracy naukowej w Katedrze Patofizjologii, moje zainteresowania naukowe koncentrowały się wokół zagadnień związanych z oceną funkcji autonomicznego układu nerwowego za pomocą zmienności rytmu serca oraz zestawu testów ANS Ewinga w różnych zaburzeniach patofizjologicznych. Początkowo, będąc współwykonawcą realizowanych projektów, zajmowałem się tematyką oceny funkcji autonomicznego układu nerwowego u chorych z chorobą Parkinsona (projekt kierowany przez dr med. Agatę Furgalę przy współpracy prof. dr hab. Anny Krygowskiej-Wajs z Kliniki Neurologii UJCM) oraz u pacjentek po menopauzie (projekt kierowany przez dr med. Tomasza Banacha, we współpracy z Kliniką Ginekologii UJCM). Ponadto, głównym obiektem moich ówczesnych zainteresowań naukowych, była również choroba refluksowa przełyku (GERD), w przebiegu której badałem różnice czynnościowe ANS u chorych z nieerozyjną postacią GERD oraz u chorych z refluksowym zapaleniem przełyku. Badaniami objąłem finalnie 40 pacjentów z typowymi objawami GERD, potwierdzonymi w 24-godzinnej pH-metrii przełykowej, wykonanej po uprzednio wykonanej manometrii przełykowej. Na podstawie wyników endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, wyróżniłem dwie subpopulacje: pacjentów z nieerozyjną postacią GERD oraz ze współistniejącym refluksowym zapaleniem przełyku. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób; dobranych do badanych pacjentów z GERD pod względem wieku i płci. U wszystkich osób wykonałem testy układu autonomicznego składające się na tzw. baterię testów Ewinga, krótkoczasowe, spoczynkowe zapisy HRV oraz 24-godzinne rejestracje HRV metodą Holtera. W testach układu autonomicznego oraz w krótkoczasowych zapisach HRV wykazałem zaburzenia w obrębie części parasympatycznej, zarówno w postaci nieerozyjnej choroby, jak i w przebiegu zapalenia przełyku. Wyniki całodobowej rejestracji HRV potwierdziły dysfunkcję parasympatyczną w obydwu grupach pacjentów oraz, z uwagi na zaakcentowane również zaburzenia w obrębie części sympatycznej, wskazały na możliwość mieszanej neuropatii autonomicznej u pacjentów z GERD. Ponadto, zaburzenia te były obserwowane w obydwu subpopulacjach badanych pacjentów, co przemawiało za pierwotnym charakterem zaburzeń funkcji układu autonomicznego w GERD, mogących być jednym z czynników etiopatogenetycznych tej choroby.

Realizacja opisanego projektu zaowocowała uzyskaniem wyników, będących podstawą mojej rozprawy doktorskiej.

W początkowych latach po uzyskaniu stopnia doktora, kontynuowałem moją dotychczasową pracę naukową zajmując się oceną funkcji układu autonomicznego w przebiegu dyspepsji czynnościowej oraz w zespole jelita nadwrażliwego. Badania te były częścią szerszego projektu, którego byłem kierownikiem, poświęconego również scyntygraficznej i elektrogastrograficznej ocenie szybkości opróżniania żołądkowego we wspomnianych powyżej czynnościowych zaburzeniach przewodu pokarmowego. Zajmowałem się również badaniem układu autonomicznego u pacjentów z czynnościowym zaburzeniem dolnego odcinka przewodu pokarmowego - zespołem jelita nadwrażliwego (IBS).

Brałem również udział jako współwykonawca w dwóch dużych projektach naukowych finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego („grantach”), poświęconych ocenie funkcji układu autonomicznego u pacjentów z czynnościowymi schorzeniami przewodu pokarmowego (kierownik projektu – dr med. Agata Furgała) oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (kierownik projektu – dr med. Urszula Błażut). Uczestniczyłem również w projekcie poświęconym ocenie układu autonomicznego u pacjentów rehabilitowanych kardiologicznie po ostrym zespole wieńcowym.

W 2009 roku, z uwagi na problemy zdrowotne, przebywałem na długotrwałym zwolnieniu lekarskim oraz na urlopie zdrowotnym. Po powrocie do pracy i wznowieniu swojej działalności naukowo-dydaktycznej, od roku 2010, w miejsce projektów klinicznych, zająłem się badaniami z zakresu patofizjologii i farmakologii eksperymentalnej. Nadal kontynuowałem swój główny profil zainteresowań naukowych, czyli ocenę funkcji układu autonomicznego, lecz realizowaną w badaniach doświadczalnych na szczurach, koncentrując się na problemie pocyklofosfamidowego zapalenia pęcherza moczowego oraz częściowej blokady podpęcherzowej.

5.3. Rozwój zainteresowań farmakologicznych – opublikowane prace poglądowe oraz szkolenie podyplomowe w dziedzinie farmakologii

Równolegle do mojej aktywności naukowej w dziedzinie patofizjologii, poszerzałem swoje zainteresowania związane z kliniczną i doświadczalną farmakologią, uczestnicząc w kursach i innych typach szkolenia podyplomowego oraz publikując prace poglądowe z tego zakresu wymienione poniżej:

1. **Dobrek Ł.,** Szcześniak P., Thor P., Orszulak – Michalak D.: Aktualne kierunki w poszukiwaniach nowych leków przeciwnowotworowych. (Current concepts in new antineoplastic drugs development). *Geriatrics*, 2008, 2: 37-46.
Język publikacji: POL
2. **Dobrek Ł.,** Thor P.: Pathophysiological concepts of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome novel pharmacotherapy. (Patofizjologiczne koncepcje nowoczesnej farmakoterapii dyspepsji czynnościowej i zespołu jelita nadwrażliwego). *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2009, 66(5): 447-460.
IF: 0,358
MNISW: 6 pkt
Język publikacji: ENG
3. **Dobrek Ł.,** Thor P.J.: Postępy w farmakoterapii. Akwaretyki – antagoniści receptora wazopresyny (waptany). *Farmaceutyczny Przegląd Naukowy*, 2009, 11(58): 15-19.
MNISW: 4 pkt
Język publikacji: POL
4. **Dobrek Ł.,** Thor P. Peptydy natriuretyczne jako cel nowoczesnej farmakoterapii. *Farmaceutyczny Przegląd Naukowy*, 2010, 1(60): 31-37.
MNISW: 4 pkt
Język publikacji: POL
5. **Dobrek Ł.,** Thor P. Endotelina w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2010, XXVIII (166): 289-292.
MNISW: 6 pkt
Język publikacji: POL
6. **Dobrek Ł.,** Thor P. Antagoniści endoteliny i ich znaczenie w farmakoterapii. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2010, XXVIII (167): 404-406.
MNISW: 6 pkt
Język publikacji: POL
7. **Dobrek Ł.,** Thor P.: Future potential indications for renin-angiotensin-aldosterone system inhibitory agents pharmacotherapy. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2010, 19(3): 389-398.
IF: 0,103
MNISW: 13 pkt
Język publikacji: ENG
8. **Dobrek Ł.,** Thor P.: Neuroendocrine activation as a target of modern chronic heart failure pharmacotherapy. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2011, 68(3): 307-316.
IF: 0,663
MNISW: 15 pkt
Język publikacji: ENG

9. **Dobrek Ł., Thor P.:** Glutamate NMDA receptors in pathophysiology and pharmacotherapy of selected nervous system diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2011, 65: 338-346.
IF: 0,654
MNISW: 15 pkt
Język publikacji: ENG
10. **Dobrek Ł., Thor P.J.:** Pathophysiology advances in the treatment of pulmonary hypertension. *Folia Medica Cracoviensia* 2011, Vol LI (1-4): 109-122.
IF: 0,654
MNISW: 15 pkt
Język publikacji: ENG
11. **Dobrek Ł., Thor P.** Postępy w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Część 1 – Patofizjologia nadciśnienia tętniczego i obecne standardy leczenia. *Farmacja Polska*, 2012, 68(1): 18-23.
MNISW: 3 pkt
Język publikacji: POL
12. **Dobrek Ł., Thor P.** Postępy w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Część 2 – Postępy w leczeniu nadciśnienia tętniczego – związki działające na układ RAA, endotelinowy i peptydów natriuretycznych. *Farmacja Polska*, 2012, 68(4): 228-232.
MNISW: 3 pkt
Język publikacji: POL
13. **Dobrek Ł., Thor P.** Postępy w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Część 3 – Inne związki o aktywności hipotensyjnej. *Farmacja Polska*, 2012, 68(7): 482-488.
MNISW: 3 pkt
Język publikacji: POL
14. **Dobrek Ł., Thor P.** Postępy w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Część 4 – stymulacja baroreceptorów tętniczych jako pozafarmakologiczna możliwość leczenia nadciśnienia tętniczego opornego na polifarmakoterapię. *Farmacja Polska*, 2012, 68(8): 543-546.
MNISW: 3 pkt
Język publikacji: POL

W latach 2006-2008 podjąłem szkolenie specjalizacyjne organizowane przez Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, pod kierownictwem opiekuna specjalizacji - Pani prof. dr hab. med. Elżbiety Kostki-Trąbki, byłej Kierownik Zakładu Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum UJ. Po zdaniu z wynikiem bardzo dobrym Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego Farmaceutów (PESF) przed Komisją Egzaminacyjną pod przewodnictwem Pana prof. dr hab. med. Andrzeja Członkowskiego, Konsultanta Krajowego w zakresie farmakologii klinicznej, w roku 2008 uzyskałem dyplom specjalisty w zakresie farmakologii (załącznik 4 wniosku).

Moją drugą specjalizację zawodową uzyskałem z zakresu farmacji klinicznej, w wyniku kolejnego cyklu kształcenia podyplomowego w latach 2009-2012, realizowanego w Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, pod kierownictwem Pani prof. dr hab. Anny Wieli-Hojeńskiej, Kierownika Katedry Farmakologii Klinicznej UM we Wrocławiu. W roku 2012, po zdaniu również z wynikiem bardzo dobrym kolejnego Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego Farmaceutów przed Komisją Egzaminacyjną pod przewodnictwem Pana prof. dr hab. Edmunda Grześkowiaka, Konsultanta Krajowego w zakresie farmacji szpitalnej, uzyskałem dyplom specjalisty w zakresie farmacji klinicznej (załącznik 5 wniosku).

W 2008r. ukończyłem także roczne studia podyplomowe „farmacja medyczna” organizowane przez Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (załącznik 6 wniosku). Studia te były poświęcone nabyciu wiedzy i umiejętności z zakresu badań klinicznych oraz procedur rejestracyjnych produktów leczniczych.

W związku z wejściem 27.05.2015 roku w życie nowej Ustawy o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych i edukacyjnych (D. U. 26 luty 2015 poz. 266) i nowymi wymaganiami dotyczącymi uprawnień, uczestniczyłem w cyklu szkoleń dla osób planujących eksperymenty z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych, wykonujących procedury oraz uśmiercających zwierzęta laboratoryjne, zgodnym z wymogami Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szkoleń, praktyk i staży dla osób wykonujących czynności związane z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych lub edukacyjnych (D.U. 08.0-5.2015 poz. 628), zorganizowanym przez Polskie Towarzystwo Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych PoLLASA w Warszawie w dniach 6-10 lipca 2015r.

W ramach poszerzania wiedzy farmakologicznej, uczestniczyłem także w różnych kursach szkolenia podyplomowego dla farmaceutów, organizowanych przez Studium Szkolenia Podyplomowego Farmaceutów Wydziału Farmaceutycznego w Warszawie.

5.4. Spis realizowanych projektów naukowych po osiągnięciu stopnia naukowego doktora

2004-2007 - Granty MNiSW – jako Współwykonawca:

„Rola zaburzeń układu autonomicznego w patogenezie choroby refluksowej przełyku u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek”

Grant 1012/P05/2004/26 realizowany w okresie 20.04.2004-19.04.2007, kierownik projektu: Dr Urszula Błaut

„Zaburzenia czucia trzewnego a czynność układu autonomicznego u chorych z dyspepsją czynnościową oraz zespołem jelita nadwrażliwego”

Grant 0622/P05/2004/27 realizowany w okresie 02.11.2004-01.11.2007; kierownik projektu: Dr Agata Furgała

Projekty finansowane ze źródeł UJCM – jako Kierownik projektu, a zarazem Wykonawca:

2006-2007 – Projekt własny (WŁ/ZKL/90/L)

“Porównanie opróżniania żołądkowego ocenianego metodami scyntygraficzną i elektrogastrograficzną u pacjentów z czynnościowymi zaburzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego.”

2012 – Projekt w ramach dotacji celowej MNiSW – dofinansowanie działalności naukowej związanej z rozwojem młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich (K/DSC/000953)

„Aktywność autonomicznego układu nerwowego w doświadczalnym modelu pęcherza nadaktywnego (OAB) oraz patofizjologiczne perspektywy leczenia OAB”

2013 – Projekt statutowy – dotacja na utrzymanie potencjału badawczego (K/ZDS/003858)

„Rola prostaglandyn i leukotrienów w patogenezie doświadczalnego modelu obstrukcyjnego pęcherza nadaktywnego”

2014-2015 – Projekt statutowy – dotacja na utrzymanie potencjału badawczego (K/ZDS/004608)

„Rola prostaglandyn i leukotrienów w patogenezie doświadczalnych modeli pęcherza nadaktywnego”

Obecnie – 2016 – Projekt statutowy - dotacja na utrzymanie potencjału badawczego „Ocena uszkodzenia nerek w eksperymentalnych modelach zapalenia pęcherza moczowego oraz łagodnego przerostu stercza”

Obecnie kontynuuje prace nad patofizjologiczną charakterystyką badanych eksperymentalnych modeli CP-HC oraz PBOO, koncentrując się na ocenie biochemicznych markerów uszkodzenia nerek.

Ponadto, w bliskiej przyszłości zamierzam poszerzyć swoje zainteresowania naukowe o biochemiczną charakterystykę oraz ocenę funkcji ANS w eksperymentalnym modelu jednostronnej stenozы nerkowej (model Goldblatta nadciśnienia nerkowo-naczyniowego).

6. Analiza całości mojego dotychczasowego dorobku naukowego

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, opublikowałem, będąc pierwszym autorem lub współautorem, łącznie 52 prac pełnotekstowych; w tym 30 prac oryginalnych (z czego 27 w regularnych numerach czasopism oraz 3 w wydaniach o charakterze recenzowanych suplementów) oraz 22 prac poglądowych.

Impact Factor z regularnych prac oryginalnych wynosi 8,484 (przy wartości punktacji MNiSW równej 280), z prac oryginalnych opublikowanych w suplementach wynosi 4,959 (przy wartości punktacji MNiSW wynoszącej 40), z prac poglądowych wynosi 3,906 (przy wartości punktacji MNiSW wynoszącej 172).

Całkowity Impact Factor mojego dorobku naukowego (suma prac oryginalnych i poglądowych wymienionych powyżej) wynosi zatem 12,390 przy wyniku punktacji krajowej MNiSW wynoszącym 452.

Liczba prac oryginalnych, gdzie jestem pierwszym autorem, wynosi 23. Ponadto, we wszystkich 22 pracach poglądowych jestem pierwszym autorem. Łącznie zatem jestem pierwszym autorem 45 prac pełnotekstowych.

Wyniki moich prac były publikowane również w krajowych (10) i zagranicznych (11) materiałach zjazdowych i konferencyjnych.

Według raportu z analizy *Web of Science Core Collection* (dane z dnia 11.05.2016r.)

- liczba cytowań wynosi: 94

- wartość współczynnika Hirscha (h-indeks) jest równa: 5

Podsumowanie analizy bibliograficznej mojego całkowitego dorobku naukowego z lat 2004-2016 (z okresu po uzyskaniu stopnia naukowego doktora) *

	liczba prac	Impact Factor	Punktacja MNiSW
Pełnotekstowe prace poglądowe	22	3,906	172
Pełnotekstowe prace oryginalne	27	8,484	280
RAZEM	49	12,390	452
dodatkowo: Pełnotekstowe prace opublikowane w recenzowanych suplementach czasopism	3	4,959	40
RAZEM	52	17,349	492

** Szczegółową analizę bibliometryczną mojego dorobku naukowego dokonaną przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum przedstawia załącznik 7 dołączony do wniosku.*

7. Działalność organizacyjna oraz informacja o współpracy z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi

W Katedrze Patofizjologii UJCM jestem osobą współodpowiedzialną za dostosowanie lokalnej zwierzętarni do wymogów określonych w obecnie obowiązującej ustawie regulującej prowadzenie doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych. Ponadto, pełnię nadzór nad środkami farmakologicznymi wykorzystywanymi w eksperymentach.

Jestem członkiem

- Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego
- Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego

W latach 2004-2009, realizując projekty naukowe o charakterze klinicznym, wymienione w rozdziale 5.2. i 5.4., współpracowałem z niżej wymienionymi ośrodkami:

- Klinika Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego UJCM w Krakowie - z prof. dr hab. med. Anną Krygowską-Wajs
- Klinika Ginekologii Szpitala Uniwersyteckiego UJCM w Krakowie – z dr med. Tomaszem Milewiczem
- II Klinika Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego UJCM w Krakowie - z prof. dr hab. med. Władysławą Kolasińską-Kloch
- Ośrodek Diagnostyki i Rehabilitacji Kardiologicznej „Remed” w Krakowie – z dr med. Maciejem Dendurą
- Klinika Nefrologii Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie - z dr med. Magdaleną Stojakowską i dr med. Urszulą Błaut oraz prof. dr hab. med. Olgierdem Smoleńskim (†)
- Pracownia Endoskopii Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie - z dr med. Urszulą Błaut
- Pracownia Badań Czynnościowych Przewodu Pokarmowego Szpitala im. Gabriela Narutowicza w Krakowie - z prof. dr hab. med. Romanem M. Hermanem oraz dr med. Michałem Nowakowskim

- Pracownia Medycyny Nuklearnej 5 Wojskowego Szpitala Specjalistycznego w Krakowie - z dr med. Arturem Lipczyńskim oraz dr Jolantą Pawlus
- Poradnia Gastroenterologiczna Zespołu Przychodni Specjalistycznych „Batory” w Krakowie - z lek. med. Anną Sygułą i lek. med. Haliną Barylak

Od roku 2009, realizując projekty eksperymentalne (projekt w ramach dotacji celowej MNiSW z roku 2012 oraz projekty statutowe w latach 2013-2016), współpracuję z:

- Katedra Patomorfologii UJCM w Krakowie - z dr med. Katarzyną Urbańczyk
- Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej PROSMED w Krakowie, Pracownia Histopatologii - z mgr Jadwigą Krzywdziak, dr med. Katarzyną Urbańczyk

8. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych i sprawowanej opiece naukowej nad Studentami oraz Specjalizantami

W przebiegu mojej 15-letniej pracy dydaktycznej w Collegium Medicum UJ, prowadziłem zajęcia dydaktyczne (seminaria, ćwiczenia, wykłady) ze Studentami wszystkich wydziałów i kierunków, to jest:

1. Wydziału Lekarskiego UJCM

- Kierunku lekarskiego (nieprzerwanie od 2006r.; obecnie w ramach kursu patologii realizowanego na roku II)
- Kierunku lekarsko-dentystycznego (do roku 2006)

2. Wydziału Farmaceutycznego (od początku mojej działalności dydaktycznej w roku 2000)

- Kierunku aptecznego (w ramach kursu patofizjologii realizowanego na roku III)
- Kierunku analityka medyczna (w ramach kursu patofizjologii realizowanego na roku III)

3. Wydziału Nauk o Zdrowiu (od początku mojej działalności dydaktycznej w roku 2000)

- Kierunku pielęgniarstwo (do roku 2015; w ramach kursu patologii realizowanego na roku II)
- Kierunku położnictwo (w ramach kursu patologii realizowanego na roku II)
- Kierunku fizjoterapia (do roku 2014; w ramach kursu patologii realizowanego na roku II)

W bieżącym roku akademickim 2015/2016, prowadzę zajęcia dydaktyczne dla Studentów studiów stacjonarnych kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego UJCM, dla Studentów studiów stacjonarnych kierunku analityka medyczna Wydziału Farmaceutycznego UJCM, dla Studentów studiów stacjonarnych kierunku aptecznego Wydziału Farmaceutycznego UJCM, oraz dla Studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu UJCM kierunku położnictwo.

W roku 2009 uzyskałem od Dziekana Wydziału Lekarskiego dyplom najlepszego asystenta prowadzącego zajęcia dydaktyczne dla Studentów III roku Wydziału Lekarskiego w roku akademickim 2008/2009.

W ubiegłych latach prowadziłem również wybrane anglojęzyczne zajęcia z patofizjologii dla Studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJCM.

Celem lepszego przygotowania pedagogicznego, w roku 2009 ukończyłem dwusemestralny kurs pedagogiczny organizowany przez Powiatowy Ośrodek Doskonalenia Nauczycieli w Krakowie (załącznik 8 wniosku), uzyskując kwalifikacje pedagogiczne do nauczania przedmiotów zawodowych (medycznych).

Opieka naukowa nad Studentami i Specjalizantami - pełnione funkcje w kształceniu przed- i podyplomowym:

W bieżącym roku akademickim 2015/2016 jestem opiekunem pracy magisterskiej realizowanej w Katedrze Patofizjologii Studentki kierunku Analityka Medyczna.

Po uzyskaniu specjalizacji z zakresu farmakologii i farmacji klinicznej, zostałem powołany przez Pełnomocnika Dziekana Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ds. szkolenia podyplomowego do pełnienia obowiązków kierownika specjalizacji w dziedzinie farmacja kliniczna.

W latach 2012-2015 uczestniczyłem w kształceniu dwóch osób specjalizujących się w tym okresie; Osoby te przystąpią do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego dla Farmaceutów (PESF) w 2016 roku. Od bieżącego roku jestem kierownikiem szkolenia specjalizacyjnego dwóch kolejnych osób.

Łukasz Dobrek