

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: Michał Pawlik

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

2.1 Dyplom magistra farmacji uzyskany na Wydziale Farmacji Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego - 2000 r.

2.2 Dyplom Lekarza uzyskany na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – 2004r. studia lekarskie – trybem indywidualnym.

2.3 Dyplom ukończenia studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – 2003r.

2.4 Stopień naukowy doktora nauk medycznych nadany Uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – 2003 r.

Tytuł rozprawy doktorskiej : „Rola histaminy podanej obwodowo i centralnie w gastroprotekcji i wydzielaniu żołądkowym” , obrona z wyróżnieniem

Promotor : Prof. Stanisław J. Konturek .

Praca Nagrodzona przez Prezesa Rady Ministrów

2.5 Dyplom specjalisty z ginekologii i położnictwa uzyskany we Frankfurcie nad Menem w 2013 roku.

2.6 Dyplom ukończenia międzynarodowego kursu: Gynakologische endokrinologie, Ulm 2008 r.

2.7 Dyplom: International course of advanced laparoscopic and hysteroscopic surgery, Aachen 2010 r.

2.8 Certyfikat ukończenia kursu: Advanced laparoscopy surgery in gynecology, Giessen School of Endoscopic Surgery, 2010 r.

2.9. Dyplom: Frankfurte Hormonschule-Modul 1, Frankfurt 2012 r.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1998r. – nadal, zatrudnienie w Katedrze Fizjologii i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

2000r. – staż (6 tyg.) w Zakładzie Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu w San Francisco

2005r. - Szpital Uniwersytecki, Katedra Ginekologii i Położnictwa Wydziału Lekarskiego CM UJ

2011r. – nadal: staż : Uniwersytecka Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Giessen - Marburg

Zajmowane stanowiska

1998r. – 2000r. Asystent techniczny w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ

2001r. – 2005r. asystent w Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej Katedry Fizjologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ

2005r. – nadal, adiunkt w Katedrze Fizjologii Wydziału Lekarskiego CM UJ

2005r. – nadal, asystent Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Katedrze Ginekologii i Położnictwa CM UJ

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

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Przedstawionym do oceny osiągnięciem naukowym jest cykl pięciu publikacji składający się z prac oryginalnych opublikowanych w latach 2007-2016 o łącznym **IF = 15.814** dotyczących zagadnienia

„Udział mikrokrążenia, unerwienia sensorycznego i układu renina angiotensyna w molekularnych mechanizmach protekcji i gojenia doświadczalnych uszkodzeń błony śluzowej przetyku i żołądka”

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. Kwiecień S, **Pawlik MW**, Śliwowski Z, Kwiecień N, Brzozowski T, Pawlik WW, Konturek SJ. Involvement of sensory afferent fibers and lipid peroxidation in the pathogenesis of stress-induced gastric mucosa damage. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: Suppl 3, 149-162. **IF = 4,466**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadzaniu doświadczeń, interpretacji wyników i częściowym przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

2. Kwiecień S, **Pawlik MW**, Brzozowski T, Konturek P.C. Śliwowski Z, Pawlik W.W., Konturek S.J. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin and (NO) donors in protection of gastric mucosa against stress. *J Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: Suppl 2, 103-115.

IF= 4,466,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w tworzeniu koncepcji pracy przeprowadzanie doświadczeń, opracowanie wyników i przygotowywaniu manuskryptu Mój udział procentowy szacuję na 50%.

3. **Pawlik M**, Pajdo R, Kwiecień S, Ptak-Belowska A, Śliwowski Z, Mazurkiewicz-Janik M, Konturek SJ, Pawlik WW, Brzozowski T. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *J Physiol. Pharmacol* 2011 ; 62 : 75-86.

IF=2,267

Mój wkład w powstanie pracy polegał na koncepcji pracy, przeprowadzaniu doświadczeń, opracowaniu wyników i częściowym przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

4. **Pawlik MW**, Kwiecień S, Pajdo R, Ptak-Belowska A, Brzozowski B, Krzysiek-Mączka G, Strzałka M, Konturek SJ, Brzozowski T. Esophagoprotective activity of angiotensin-(1-7) in experimental model of acute reflux esophagitis. Evidence for the role of nitric oxide, sensory nerves, hypoxia-inducible factor -1 alpha and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol* 2014 ; 65 : 809-822. **IF= 2,386**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na koncepcji pracy, przeprowadzanie

doświadczeń, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

5. **Pawlik MW**, Kwiecień S, Ptak-Belowska A, Pajdo R, Olszanecki R, Suski M, Madej J, Targosz A, Konturek SJ, Korbut R, Brzozowski T. The renin-angiotensin system and its vasoactive metabolite angiotensin-(1-7) in the mechanism of the healing of preexisting gastric ulcers. The involvement of receptors, nitric oxide, prostaglandins and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67: 75-91. **IF= 2.386**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na współdziałaniu w opracowaniu koncepcji badań, zebraniu piśmiennictwa, wykonywaniu doświadczeń, krytycznej ocenie wyników i wstępnym przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

c) omówienie celu naukowego ww. wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Błona śluzowa przełyku i żołądka jest nieustannie ekspozycja na działanie endogennych uszkodzających czynników takich jak kwas, pepsyna, żółć oraz środków egzogennych jak alkohol, substancje hiperosmotyczne, leki w tym niesterydowe leki przeciwzapalne, infekcja *Helicobacter pylori* i wiele innych. Stopień uszkodzenia fizjologicznej bariery błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego zależy od charakterystyki czynnika uszkodzającego oraz funkcjonowania precyzyjnych śluzówkowych mechanizmów protekcyjnych, które przeciwdziałają uszkodzeniom błony śluzowej. Te ostatnie mechanizmy są głównie determinowane przez mikrokrazeniowy przepływ krwi przez błonę śluzową zabezpieczający homeostazę metaboliczną błony śluzowej i tym samym jej funkcję związaną z protekcją komórek żołądka. Mechanizmy protekcyjne błony śluzowej przewodu pokarmowego są również uzależnione od komórkowych i molekularnych procesów zachodzących w obrębie błony śluzowej. W ostatnich kilkadziesiąt latach ma miejsce znaczny postęp w zakresie poznania i zrozumienia fizjologicznych w tym molekularnych, mechanizmów protekcji błony śluzowej przełyku i żołądka. Nasze własne osiągnięcia i wieloletnie doświadczenie badawcze sprawiły, iż w ostatnim okresie podjęliśmy badania nad udziałem mechanizmów krazeniowych, nerwowych związanych z aferentnymi neuronami czuciowymi oraz humoralnych w tym endogennych prostaglandyn, tlenku azotu, prozapalnych

cytokin oraz układu angiotensynergicznego pośredniczących w mechanizmie protekcji błony śluzowej przełyku oraz w procesie gojenia się doświadczalnych wrzodów błony śluzowej.

Kontynuując własne prace dotyczące mechanizmów gastroprotekcji podjęliśmy badania doświadczalne mające na celu wykazanie udziału ukrwienia śluzówki, aferentnych neuronów czuciowych i reaktywnych form tlenu w patogenezie uszkodzeń błony śluzowej żołądka indukowanych przez stres. **Publikacja nr 1.** W badaniach użyto doświadczalny model indukcji stresowego uszkodzenia błony śluzowej żołądka szczura, w którym uszkodzenia błony śluzowej pojawiają się w wyniku unieruchomienia zwierząt i ich oziębienia poprzez zanurzenie w wodzie o temperaturze 20°C przez okres 3.5 godziny. W badaniach tych mierzono śluzówkowy mikrokrazeniowy przepływ krwi oraz oceniano stopień uszkodzenia śluzówki, który był wyrażany liczbą tzw. stresowych owrzodzeń. Kontrolny stres wywołuje wielopunktowe nadżerki błony śluzowej oraz znacznego stopnia niedokrwienie błony śluzowej prowadzące do jej hipoksji. W efekcie dochodzi do oksydacyjnego uszkodzenia błony śluzowej żołądka, nasilenia procesu peroksydacji lipidów wyrażającego się wzrostem zawartości w śluzówce żołądka dialdehydu malonowego (MDA) czy 4-hydroksynonenalu (4-HNE). Oba te produkty peroksydacji lipidów są miarą wolnorodnikowego uszkodzenia tkanek. W stresowym uszkodzeniu śluzówki występuje również obniżenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) zmiatającej wolne rodniki tlenowe.

Do oceny udziału neuronów sensorycznych w niniejszych badaniach posłużono się kapsaicyną. Kapsaicyna (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamid) jest alkaloidem działającym poprzez receptor waniloidowy (TRPV1). Kapsaicyna jest neurotoksyną, która powoduje aktywację neuronów czuciowych a dużych dawkach nieodwracalnie blokuje przewodnictwo w aferentnych neuronach czuciowych. Neurotoksyczny efekt kapsaicyny powodował znamienne zwiększenie liczby uszkodzeń śluzówki i nasilał stopień jej niedokrwienia, czego przyczyną jest wcześniej już wykazany w naszych badaniach brak uwalniania sensorycznych peptydów z tych zakończeń, w tym głównie CGRP, który poprzez uwalnianie śródbłonkowego NO zapobiega ischemii i hipoksji śluzówki żołądka w stresie. Niedokrwienie śluzówki jest podstawowym mechanizmem jej stresowego uszkodzenia o czym świadczy fakt, iż sama pentoksyfilina w sposób wybitny ograniczała stopień uszkodzenia śluzówki czemu towarzyszyło nieznaczne, aczkolwiek ciągle znamienne zmniejszenie śluzówkowego przepływu krwi. Pentoksyfilina znamienne również redukowała stopień uszkodzenia śluzówki i śluzówkowe niedokrwienne efekty stresu wywołane sensoryczną denerwacją żołądka w wyniku podawania kapsaicyny. Analiza farmakologiczna z zastosowaniem aspiryny wykazała, że endogenne prostaglandyny znamienne osłabiają

stopień stresowego uszkodzenia śluzówki, ponadto biorą udział w mechanizmie protekcyjnego działania pentoksyfiliny na śluzówkę żołądka. Wykazano również, że obserwowanemu w stresie uszkodzeniu błony śluzowej towarzyszy zwiększenie generacji rodników nadtlenkowych z wyraźnym nasileniem tej generacji w następstwie wcześniejszej aplikacji zwierzęciu neurotoksycznej dawki kapsaicyny. Ponadto wykazano, iż obserwowanemu w błonie śluzowej żołądka stresowi oksydacyjnemu towarzyszyło obniżenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD). Mikrokrążeniowe, biochemiczne i morfologiczne następstwa stresu w błonie śluzowej żołądka były znamienne osłabione podaniem pentoksyfiliny. A eksperymenty z aspiryną dowiodły, iż w mechanizmie gastroprotecyjnych efektów tego czynnika naczyniorozszerzającego pośredniczą również endogenne prostaglandyny.

W **publikacji nr 2** przedstawione są wyniki badań nad mechanizmami gastroprotekcji indukowanej podaniem egzogennych donorów NO w tym aspiryny z suplementacją NO (NO-ASA). Do badań wykorzystano wspomniany wcześniej model stresowego uszkodzenia błony śluzowej żołądka u szczura. Do badań wybrano (NO-ASA) oraz donory tlenu azotu takie jak; SIN-1 (3-morfolinylodnonimina), SNAP (S-nitrozo-N-acetyl-D,L-penicylamina) i nitrogliceryna. Kontrolny obraz uszkodzeń i zmian w błonie śluzowej żołądka i obniżenia żołądkowego przepływu krwi był zbliżony do stwierdzonego we wcześniejszych badaniach. Wykonane badania dowiodły, że donory NO zmniejszają uszkodzenie błony śluzowej żołądka. Ponadto wykazano, że działaniu protekcyjnemu NO towarzyszy spadek parametrów stresu oksydacyjnego wyrażający się obniżeniem poziomu dialdehydu malonowego (MDA) i 4-hydroksynonenalu (4-HNE) świadczącym o obniżeniu peroksydacji lipidów. Równocześnie wykazano wzrost aktywności SOD do poziomu występującego w nieuszkodzonej błonie śluzowej żołądka. Godnym podkreślenia jest fakt, iż największa supresja peroksydacji lipidów występowała u zwierząt po podaniu nitrogliceryny. Podczas, gdy maksymalny wzrost aktywności SOD był wywołany podaniem SNAP. Wykazany mechanizm gastroprotecyjnego efektu SNAP jest związany z zahamowaniem generacji reaktywnych form tlenu (ROS) z równoczesnym wzrostem aktywności SOD co w efekcie spowodowało protekcję błony śluzowej przed utleniającym uszkodzeniem wywołanym zastosowanym stresem. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na doniosłą rolę NO uwolnionego z takich donorów jak; SIN, SNAP, nitrogliceryna i NO-ASA w gastroprotekcji przed powstawaniem stresowych uszkodzeń śluzówki. Korzystny efekt ochronny NO zależy również od osłabienia peroksydacji lipidów i przywrócenia aktywności SOD przez ten gazowy mediator. Istotnie

ważną z klinicznego punktu widzenia konkluzją tych badań jest wykazanie, iż NO-ASA mimo, że zmniejsza generację prostaglandyn znamienne zmniejsza stopień niedokrwienia i tym samym niedotlenienia i uszkodzenia śluzówki żołądka oraz dodatkowo zmniejszeniu ulega generacja reaktywnych form tlenu (RFT) przez uwolniony NO z zastosowanego w tych badaniach nowego prototypu aspiryny.

Rozległa wiedza dotycząca złożonych mechanizmów gastroprotekcji oraz własne oryginalne wyniki badań w tym zakresie sprawiły, iż podjęliśmy badania dotyczące mechanizmów protekcji błony śluzowej przełyku. Celem tych badań przedstawionych w **publikacji nr 3** było wyjaśnienie ewentualnego udziału nieselektywnych i selektywnych inhibitorów COX-1 i COX-2 oraz donorów NO takich jak NO-ASA i nitrogliceryna w mechanizmach protekcji błony śluzowej przełyku w ostrym jej zapaleniu indukowanym przez refluks kwaśnego soku żołądkowego do przełyku. Badania doświadczalne na szczurach wykonano posługując się własną oryginalną modyfikacją klasycznego modelu indukowania refluksu żołądkowego u tych zwierząt. W pełni rozwinięte klasyczne objawy ostrego refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku (RE) w postaci wyraźnych uszkodzeń jego struktury obserwowano już po 4 godzinach od chwili wywołania refluksu żołądkowego. Objawy te nie ulegały już znamienne nasileniu przez kolejne kilkanaście godzin trwania refluksu. Zatem do oceny zmian przełykowych wybrano czas po zakończeniu 4-tej godziny trwania refluksu. Kontrolne refluksowe zapalenie przełyku charakteryzowało się niedokrwieniem śluzówki i licznymi makroskopowymi uszkodzeniami wyrażanymi indeksem uszkodzenia (LI) oraz mikroskopowymi zapalnymi uszkodzeniami. Ponadto w błonie śluzowej przełyku stwierdzono wzrost ekspresji mRNA dla cytokin prozapalnych IL-1 β i TNF- α oraz wzrost osoczowego poziomu IL-1 β , TNF- α i IL-6. Wykonane badania wykazały, iż podana dożołądkowo aspiryna znamienne potęguje uszkodzenie błony śluzowej wyrażone przez LI oraz stopień niedokrwienia śluzówki przełyku z towarzyszącym zahamowaniem śluzówkowej generacji PGE₂ i wzrostem śluzówkowej ekspresji mRNA dla IL- 1 β i TNF- α oraz osoczowego poziomu IL-1 β , TNF- α i IL-6. Podobne do aspiryny efekty nasilające stopień refluksowego uszkodzenia przełyku były obserwowane po podaniu indometacyny oraz związku SC-560 będącego selektywnym inhibitorem COX-1. Jedynie celecoksyb – selektywny inhibitor COX-2 wykazywał słaby efekt nasilający zapalenie refluksowe przełyku w porównaniu z nieselektywnymi i selektywnym inhibitorem COX-1. W przeciwieństwie do klasycznej aspiryny, nowa pochodna – NO-aspiryna wykazuje protekcję śluzówki przełyku w refluksie żołądkowym do przełyku. Obserwowany efekt protekcyjny jest związany ze znacznym zwiększeniem śluzówkowego przepływu krwi mimo,

iż zahamowaniu ulega aktywność COX-1 skutkująca osłabieniem generacji endogennych prostaglandyn. Podobną protekcję błony śluzowej przełyku zaobserwowano po podaniu aspiryny wraz z donorem NO jakim jest nitrogliceryna. Mechanizm wykazanych protekcyjnych efektów donorów NO jest związany ze znanym mikrokrażeńiowym działaniem NO osłabiającym stopień hipoksycznego uszkodzenia śluzówki, zmniejszeniem generacji prozapalnych cytokin. Oryginalnym odkryciem powyższych badań jest wykazanie, że NO-ASA w przeciwieństwie do innych klasycznych niesterydowych leków przeciwzapalnych wykazuje działanie protekcyjne śluzówki przełyku w następstwie jej uszkodzenia w refluksie żołądkowo-przełykowym.

Pośród naturalnych mechanizmów biorących udział w regulacji fizjologicznych i patofizjologicznych w tym protekcyjnych i regeneracyjnych funkcji błony śluzowej przewodu pokarmowego istotną rolę odgrywa układ agiotensynoergiczny. Układ renina-angiotensyna (RAS) jest dobrze poznany jako układ endokryny z enzymami i peptydami uwalnianymi do krążenia somatycznego i działającymi na docelowe narządy i układy praktycznie w całym organizmie. Ostatnio dowiedziono, że większość narządów, wśród nich: mózg, nerki, serce wątroba, trzustka, narządy rozrodcze, skóra i układ pokarmowy posiadają własny wewnętrzny narządowy układ RAS, który wykazuje działanie parakryne i autokryne. Wcześniejsze badania dowiodły, iż krążąca angiotensyna II (Ang II) będąca głównym peptydem układu RAS działa na liczne efekторы układu pokarmowego za pośrednictwem receptorów angiotensynowych AT1 i AT2. Ekspresję tych receptorów w błonie śluzowej przełyku i żołądka wykazano u zwierząt i ludzi co w ostatnim czasie zintensyfikowało badania nad rolą tych receptorów oraz ich naturalnych agonistów w fizjologii i patologii układu pokarmowego. Udział Ang II działającej za pośrednictwem receptorów AT1 w kontroli funkcji fizjologicznych oraz genezie doświadczalnych uszkodzeń zwłaszcza błony śluzowej żołądka, jelita cienkiego został już wcześniej dowiedziony i mechanizm efektów tego peptydu w znacznym stopniu jest wyjaśniony. Odkrycie obecności lokalnego RAS zawierającego wszystkie peptydowe elementy tego układu w ścianach przewodu pokarmowego zapoczątkowało również nasze własne badania nad wyjaśnieniem udziału metabolitu RAS Ang-(1-7) w mechanizmie protekcji błony śluzowej przełyku w doświadczalnym refluksie żołądkowo-przełykowym. Ponadto obiektem naszych badań był również udział RAS w tym Ang II a zwłaszcza Ang-(1-7) w mechanizmie gojenia doświadczalnego wrzodu żołądka. W badaniach tych szczególna uwaga została poświęcona właśnie roli Ang-(1-7) i mechanizmom potencjalnego wpływu tego peptydu na dynamikę gojenia doświadczalnych wrzodów błony śluzowej żołądka.

Na podstawie dotychczasowej wiedzy o osi Ang-(1-7) – receptor Mas oraz jej udziale w kontroli wielu funkcji fizjologicznych podjęliśmy badania nad ewentualnym udziałem Ang-(1-7) w patomechanizmie uszkodzeń błony śluzowej przełyku w doświadczalnym refluksie przełykowym. Wyniki tych badań są przedstawione w **publikacji nr 4**. Model doświadczalny indukowania refluksu żołądkowo-przełykowego był identyczny z zastosowanym we wcześniejszych badaniach. Również kontrolna charakterystyka ostrego zapalenia przełyku była typowa i zgodna z tą przedstawioną w poprzedniej **publikacji nr 3**. W niniejszych badaniach również potwierdzono, że w kontrolnym RE dochodzi do podwyższenia poziomu prozapalnych cytokin (IL-1 β i TNF- α) w osoczu, podobnie jak wykazano to w **publikacji 3** oraz do zwiększenia w błonie śluzowej przełyku w RE, ekspresji mRNA dla cyklooksygenazy-2 (COX-2), IL-1 β i czynnika indukowanego hipoksją 1 α (Hif-1 α) w śluzówce przełyku poddanego refluksowi soku żołądkowego.

Przedstawione w tych badaniach wyniki wskazały, że Ang-(1-7) podana dootrzewnowo wykazuje zależną od dawki protekcję błony śluzowej przełyku w RE. Obserwowany efekt protekcyjny tego metabolitu Ang I zachodzi na skutek wzrostu śluzówkowego mikrokraźeniowego przepływu krwi i jest połączony z przeciwzapalnym działaniem tego peptydu, które to działania Ang-(1-7) są mediowane przez receptory Mas. Dowodem na to stwierdzenie jest fakt, że zastosowanie specyficznego antagonisty receptorów Mas jakim jest związek A779 znosi całkowicie obserwowane protekcyjne i lokalne mikrokraźeniowe i przeciwzapalne działanie Ang-(1-7) w RE. Badania te dowiodły również, iż oś Ang-(1-7) - receptory Mas wykazuje działanie protekcyjne, mikrokraźeniowe i przeciwzapalne w RE również za pośrednictwem NO oraz neurosensorycznych peptydów (CGRP) uwalnianych z aferentnych neuronów czuciowych.

Uzyskane oryginalne wyniki badań dotyczące efektów protekcyjnych, mikrokraźeniowych i lokalnych oraz ogólnych efektów przeciwzapalnych Ang-(1-7) w błonie śluzowej przełyku w przebiegu uszkodzenia refluksem soku żołądkowego stały się podstawą kontynuacji wcześniej rozpoczętych badań nad rolą układu RAS w patofizjologii żołądka.

Wcześniej omówione badania dotyczące żołądka były zogniskowane na wybranych mechanizmach patofizjologii uszkodzeń błony śluzowej żołądka oraz jej protekcji w doświadczalnym stresie a wyniki tych wcześniejszych badań zawarte są w **publikacji nr 1** i **publikacji nr 2**. Aktualnie prezentowane badania dotyczące wyjaśnienia potencjalnego udziału układu RAS a zwłaszcza osi Ang-(1-7) – receptory Mas w mechanizmie oraz dynamice gojenia doświadczalnych wrzodów żołądka są prezentowane w **publikacji nr 5**. W badaniach *in vivo* modelem doświadczalnym przewlekłego wrzodu żołądka był tzw. „wrzód

octowy” indukowany w błonie śluzowej żołądka szczura przez nasurowicówkową aplikację kwasu octowego. Ocena stanu wrzodu oraz dynamiki jego leczenia była oparta na pomiarach powierzchni wrzodu, zmianach przepływu krwi w śluzówce brzegu owrzodzenia (GMBF), całkowitego żołądkowego przepływu krwi (GBF) i zużycia tlenu przez żołądek (GVO_2). Ponadto badania obejmowały dynamikę lokalnej śluzówkowej i ogólnej odpowiedzi zapalnej ocenianej ekspresją IL-1 β mRNA i TNF- α mRNA w śluzówce żołądka i poziomem obu tych cytokin w osoczu. Badano również ekspresję mRNA syntazy tlenku azotu (cNOS) i mRNA dla enzymu antyoksydacyjnego SOD.

W badaniach *in vitro* oceniono generację w śluzówce żołądka szczura różnych peptydów angiotensyny generowanych w warunkach kontrolnych z angiotensyny I (Ang I). Badania te dowiodły, że Ang-(1-7) jest głównym peptydem, który powstaje w wyniku konwersji Ang I w śluzówce żołądka szczura. Natomiast pozostałe angiotensyny w tym Ang II są generowane w nikłych ilościach. Ponadto badania te dowiodły, iż generacja Ang-(1-7) jest znamienne zmniejszona w śluzówce z owrzodzeniem. Uzupełniająco wykazano, iż podanie inhibitora konwertazy angiotensynowej (ACE) - lizinoprilu podwyższa generację Ang-(1-7) w śluzówce zwierząt kontrolnych oraz tych z wrzodem. Godnym podkreślenia jest również fakt, iż zawartość Ang II była niska u zwierząt kontrolnych i u tych z wrzodem i nie ulegała zmianie po uprzednim podaniu lizinoprilu. Podobnie stały poziom był obserwowany w odniesieniu do śluzówkowej zawartości Ang-(1-9). Konkluzją badań *in vitro* może być wniosek, iż lokalna generacja Ang-(1-7) uczestniczy w procesie gojenia wrzodu żołądka.

W kolejnym etapie badań doświadczalnych dowiedziono, iż Ang II działając głównie jako agonista receptora AT1 wywołuje skurcz naczyń brzegu owrzodzenia śluzówki prowadząc do zależnego od dawki niedokrwienia błony śluzowej oraz znamiennego zahamowania przebiegu procesu gojenia wrzodów. Ta ostatnia obserwacja jest pierwszym doniesieniem w piśmiennictwie światowym wskazującym, iż Ang II hamuje gojenie uszkodzeń błony śluzowej żołądka. Niniejsze badania wykazały również, że blokada receptorów AT1 wywołuje znamienny wzrost ukrwienia żołądka i żołądkowego wychwytu tlenu oraz nasila proces gojenia wrzodu co dowodzi, iż tonicznie działająca endogenna Ang II osłabia mechanizmy gojenia wrzodu. Jest również możliwe, iż po zablokowaniu receptorów AT1 endogenna Ang II działa za pośrednictwem receptorów AT2 prowadząc do wzrostu ukrwienia i oksygenacji tkanek żołądka. Podobny efekt obserwowano po zahamowaniu ACE przez podanie lizinoprilu. Jednak obserwowany wówczas wzrost ukrwienia śluzówki i nasilenia procesu jej gojenia jest efektem obniżenia poziomu endogenego peptydu Ang II, ale jest

również możliwe, iż dochodzi wówczas do wzrostu poziomu Ang I i następowego zwiększenia generacji Ang-(1-7).

Jednak zasadniczym celem niniejszych badań było wykazanie jaką rolę pełni w leczeniu wrzodu żołądka oraz jaki jest mechanizm korzystnego działania osi Ang-(1-7) – receptor Mas, której ogólne efekty biologiczne są przeciwstawne do tych wykazywanych przez Ang II. Wcześniej omówione wyniki badań *in vitro* dowodzą obecności lokalnego układu RAS w śluzówce żołądka a głównym peptydem tego układu generowanym z Ang I jest Ang-(1-7).

Egzogenna Ang-(1-7) w sposób zależny od dawki przyspiesza gojenie wrzodów zwiększając równolegle śluzówkowy i całkowity żołądkowy przepływ krwi oraz tkankowy wychwyty tlenu przez tkanki żołądka. Ponadto peptyd ten zwiększał zawartość NO w świetle żołądka. Badania z zastosowaniem farmakologicznego agonisty receptora Mas jakim jest związek AVE 0991, dowiodły, że efekty są takie same, jak te obserwowane po podaniu Ang-(1-7). Natomiast efekty obu stosowanych agonistów receptora Mas są znamienne osłabione przez antagonistę tego receptora, którym jest związek A779. Ponadto A779 znamienne zmniejszał szybkość gojenia wrzodu i towarzyszące efekty krążeniowe w śluzówce żołądka co sugeruje, że endogenna oś Ang-(1-7) – receptor Mas przyspiesza dynamikę leczenia wrzodu poprzez wzrost śluzówkowego przepływu krwi. Niniejsze badania wykazały również, iż egzogenna Ang-(1-7) stymuluje uwalnianie NO do światła żołądka prawdopodobnie poprzez wzrost aktywności cNOS w śluzówce żołądka, czego dowodem jest wzrost ekspresji mRNA dla cNOS po podaniu Ang-(1-7) lub AVE 0991 i ten efekt stymulacji receptora Mas przez obu jego agonistów był znoszony przez związek A779 będący antagonistą receptora Mas. Ponadto, przyspieszenie gojenia wrzodu i wzrost śluzówkowego przepływu krwi indukowane podaniem Ang-(1-7), losartanu i lisinoprilu było znamienne hamowane podaniem inhibitora syntazy NO jakim jest L-NAME. Te ostatnie obserwacje są dowodem jednoznacznie wskazującym, iż NO uwalniany w następstwie stymulacji receptora Mas pośredniczy w mediowaniu zwiększenia ukrwienia śluzówki i przyspieszenia gojenia wrzodu. Ponadto obserwowane upośledzenie obu tych efektów indukowanych podaniem losartanu i lisinoprilu sugeruje, że endogenna AngII posiada również zdolność stymulacji generacji NO (być może poprzez stymulację receptorów AT2).

Niniejsze badania dostarczyły również dowodów wskazujących na pośrednictwo endogennych prostaglandyn w mechanizmie krążeniowych przyspieszających leczenie wrzodu efektach Ang-(1-7), losartanu i lisinoprilu bowiem efekty działania tych związków były znamienne osłabiane przez indometacynę. Do bardzo istotnych spostrzeżeń poczynionych w trakcie niniejszych badań należy również wykazanie, iż agoniści receptora

Mas mają zdolność znamiennej osłabiania lokalnej i ogólnej reakcji zapalnej na co wskazuje obniżenie osoczowego poziomu prozapalnych cytokin oraz zmniejszenie generacji tych cytokin w brzegu owrzodzenia. Dowiedziono również, że stymulacja receptora Mas zmniejsza generację RFT i podwyższa ekspresję SOD 2 mRNA w obrzeżu śluzówki gojącego się wrzodu.

Podsumowanie

Protekcja błony śluzowej przełyku i żołądka podobnie jak gojenie uszkodzeń błony śluzowej odgrywa niezwykle istotną rolę w utrzymaniu homeostazy układu pokarmowego. Obserwacje poczynione w niniejszych badaniach znacznie poszerzyły wiedzę o mechanizmach zaburzeń śluzówkowego mikrokrążenia w stresowym uszkodzeniu błony śluzowej żołądka. Ponadto wykazano znaczenie neuropeptydów uwalnianych z zakończeń aferentnych neuronów czuciowych w patogenezie doświadczalnych uszkodzeń błony śluzowej. Dowiedziono udziału NO i prostaglandyn w mechanizmach zaburzeń homeostazy oksydacyjnej w stresowym owrzodzeniu żołądka i w ostrym zapaleniu błony śluzowej przełyku indukowanym refluksem żołądkowym. Do oryginalnych osiągnięć niniejszych badań należy wyjaśnienie roli układu RAS a zwłaszcza Ang-(1-7), w mechanizmach refluksowego uszkodzenia przełyku i leczenia wrzodu żołądka.

Rozważając potencjalne, praktyczne w sensie klinicznym wykorzystanie wyników tych badań można stwierdzić, iż wskazują one kierunki doskonalenia i poszukiwań w zakresie profilaktyki oraz farmakologicznej terapii uszkodzeń błony śluzowej i ich leczenia. Przykładem nowej terapii są próby wdrażania do klinicznej praktyki połączenia NO-aspiryna, która wykazuje mniej skutków ubocznych w przewodzie pokarmowym w stosunku do klasycznej aspiryny. Istotne praktyczne znaczenie mają informacje o roli aferentnych neuronów typu C bowiem trwają badania na sposobami ich regeneracji i przywracania unerwienia sensorycznego przewodu pokarmowego. Niezwykle obiecujące są terapeutyczne perspektywy aplikacji Ang-(1-7) w leczeniu schorzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego wynikające z niniejszych badań. Peptyd ten zwiększa ukrwienie i oksigenację błony śluzowej żołądka i przełyku, działając poprzez uwalnianie NO i prostaglandyn oraz bradykininy. Działa za pośrednictwem receptorów Mas, ale jest również agonistą receptora AT2. Działanie protekcyjne i leczące wrzody błony śluzowej wykazywane przez Ang-(1-7) jest faktem o ogromnym znaczeniu. Ponadto peptyd ten wykazuje działanie przeciwzapalne. Aktualne badania farmakologiczne poszukują różnych metod klinicznej stymulacji receptora Mas w tym również liposomy z opóźniającym uwalnianiem egzogennej Ang-(1-7), stymulację osi ACE2 – Ang-(1-7) prowadzącą do wzrostu generacji endogennej Ang-(1-7) i

poszukiwanie niepeptydowych agonistów receptora Mas o długim okresie działania, takich jak stosowany w niniejszych badaniach związek AVE 0991.

Istotnym z medycznego punktu widzenia jest również wiedza dotycząca stosowania w codziennej praktyce lekarskiej antagonistów receptorów AT1 i inhibitorów ACE, które poza układem krążenia istotnie wpływają również na funkcję przewodu pokarmowego.

W załączeniu : kopie publikacji wskazanych jako osiągnięcie naukowe

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

5.1 Tematyka pozostałych prac naukowych

Od zarania mojej pracy naukowej w Katedrze Fizjologii Collegium Medicum UJ zostałem włączony do zespołu kierowanego przez Prof. Stanisława Konturka a następnie przez Prof. Tomasza Brzozowskiego, co sprawiło, że tematyką moich wieloletnich badań stała się fizjologia i patofizjologia przewodu pokarmowego.

5.1.1 Cykl publikacji dotyczących protekcji błony śluzowej żołądka w ulcerogenezie indukowanej doświadczalnym stresem.

Stres powoduje niedokrwienie i niedotlenienie błony śluzowej oraz jej ostre uszkodzenia co jest efektem upośledzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w błonie śluzowej. W mechanizmie tych zmian biorą udział neurony sensoryczne typu C, których uszkodzenie nasila zmiany natomiast ich stymulacja poprzez uwalniany CGRP przywraca równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną. Neurony sensoryczne aktywowane w stresie osłabiają lokalną ischemię i hipoksję. W stresie następuje też zahamowanie generacji prostaglandyn, które wykazują również działanie antyoksydacyjne, ponadto wykazano, że głównym mechanizmem cytoprotekcji adaptacyjnej jest aktywacja COX-1 i COX-2. W stresie zmniejsza się również generacja NO. W badaniach z tego zakresu wykazano również, iż pentoksyfilina działa protekcyjnie w stresie ponieważ zwiększa ukrwienie śluzówki aktywując syntazę NO i generację NO, który poprzez zmniejszenie generacji wolnych rodników i osłabienie procesu peroksydacji lipidów i wzrost aktywności SOD prowadzi do wzmocnienia antyoksydacyjnych własności komórek. Protekcyjnie w stresie działają również inne egzogenne donory NO. Wyjaśniono również, że przyspieszenie leczenia wrzodów żołądka przez czynnik wzrostu

hepatocytów (HGF) i gastrynę jest mediowane przez prostaglandyny **4.a** (6, 7, 8, 19, 21, 26, 33, 45, 47, 57).

5.1.2 Cykl publikacji dotyczących roli histaminy i N α -metylohistaminy w mechanizmach gastroprotekcji

W kolejnych badaniach wykazano, że histamina oraz metabolit histaminy N α -metylohistamina (N α -MH) podane centralnie hamują wydzielanie kwasu i działają gastroprotekcyjnie. W mechanizmie gastroprotekcyjnego działania histaminy i N α -MH najważniejszą rolę odgrywa wzmożone uwalnianie gastryny i aktywacja receptorów CCKB. W gastroprotekcji obserwowanej po obwodowym podaniu obu tych amin biogennych istotną rolę odgrywa aktywacja nerwów czuciowych i tym samym poprawa mikrokrążenia w śluzówce. Natomiast receptory histaminowe H₂ nie biorą udziału w tej gastroprotekcji **4.a** (9,14, 25).

5.1.3 Cykl prac poświęconych mechanizmom uszkodzeń błony śluzowej żołądka przez niedokrwienie i następową reperfuzję oraz gastroprotekcji indukowanej epizodami niedokrwienia błony śluzowej żołądka i niedokrwieniem serca i wątroby

Badania te wykazały, że krótkotrwałe jednorazowe lub kilkakrotne wywołanie epizodów przejściowej ischemii żołądka (hartowanie przez niedokrwienie, ang. ischemic preconditioning) wykazuje silne działanie protekcyjne. Obserwowane efekty gastroprotekcyjne są mediowane przez aktywację COX-1 i COX-2 i zwiększoną generację prostaglandyn, aktywację syntazy NO i zwiększenie generacji NO. Ponadto w mechanizmie tego protekcyjnego fenomenu udział biorą nerwy czuciowe i neuropeptyd CGRP oraz uwalnianie gastryny oraz adenozyne **4.a** (11, 13, 15, 22). W kolejnych badaniach dowiedziono, że epizody krótkotrwałej ischemii serca i wątroby również działają gastroprotekcyjnie w uszkodzeniu błony śluzowej żołądka przez długotrwałą ischemię z następową reperfuzją. W tym odległym od żołądka mechanizmie gastroprotekcji stymulacja nerwów czuciowych, uwalnianie CGRP i prostaglandyn oraz supresja generacji prozapalnych cytokin odgrywają istotną rolę **4.a** (23, 24).

5.1.4 Cykl prac dotyczący roli melatoniny w gastroprotekcji i protekcji przełyku

Wiele uwagi poświęcono wyjaśnieniu udziału melatoniny w mechanizmach protekcji błony śluzowej żołądka i przełyku. Wyniki wieloletnich badań dowiodły, iż egzogenna melatonina oraz ta generowana z L-tryptofanu działając poprzez interakcję z receptorami MT₂ wykazuje protekcyjne efekty w żołądku, które są mediowane przez aktywację nerwów czuciowych i uwalnianiem CGRP, aktywacją cyklooksygenazy-2 (COX-2) i syntazy tlenku azotu (NOS) z następowym wzrostem generacji PGE₂ i NO i w konsekwencji zwiększenie

ukrwienia śluzówki. Melatonina, hamuje również wydzielanie jonów H^+ w żołądku zwiększając wydzielanie gastryny i cholecystokininy (CCK), które to hormony działają protekcyjnie na śluzówkę. Gastroprotekcyjne działanie melatoniny jest również efektem jej działania antyoksydacyjnego jako zmiatacza wolnych rodników i aktywatora enzymów antyoksydacyjnych. Ponadto melatonina osłabia lokalne i ogólnoustrojowe procesy zapalne poprzez zmniejszanie generacji prozapalnych cytokin. W przeprowadzonych badaniach wykazano również, iż pinealektomia nasila uszkodzające działanie na śluzówkę żołądka różnych czynników agresji i efekt ten jest znoszony przez egzogenną melatoninę podawaną domózgowo lub obwodowo. Melatonina i L-tryptofan wykazują również protekcyjne działanie w doświadczalnym ostrym zapaleniu błony śluzowej przełyku wywołanym refluksem kwaśnego soku żołądkowego. Mechanizm protekcyjnych efektów melatoniny w przełyku jest zgodny z tym odkrytym w żołądku. **4.a** (17, 20, 34,39,40,41, 5,58), **4.a** (1, 4).

5.1.5 Cykl prac dotyczący leczenia doświadczalnych uszkodzeń błony śluzowej

Publikacje te charakteryzują rolę endogennych prostaglandyn, tlenu azotu oraz jego egzogennych donorów, roli gastryny i czynnika wzrostu hepatocytów w leczeniu wrzodów żołądka i mechanizmów gojenia reperfuzyjnych uszkodzeń błony śluzowej. Oceniono efekty i mechanizmy działania takich czynników jak; naskórkowy czynnik wzrostu i poliaminy, leptyna, cholecystokinina, męskie i żeńskie hormony płciowe. Ponadto podano charakterystykę mechanizmów protekcji i leczenia uszkodzeń śluzówki żołądka przez peptydy oreksygeniczne takie jak grelina i oreksyna **4.a** (7,8, 10, 12, 27, 32, 37 43, 44, 48, 49, 55).

5.1.6 Cykl prac dotyczących infekcji *Helicobacter pylori*

Prace prezentują wczesne następstwa infekcji Hp u gerbili, które występują po 4 tygodniach od infekcji bakteryjnej. Dochodzi wówczas do zahamowania wydzielania żołądkowego, upośledzenia wydzielania gastryny i somatostatyny oraz niedokrwienia błony śluzowej żołądka. Ponadto występuje obrzęk śluzówki wraz z limfoidalną zapalną infiltracją śluzówki. Obserwowane czynnościowe i morfologiczne zmiany w błonie śluzowej żołądka ulegają znamiennej osłabieniu po zastosowaniu leczenia eradykacyjnego. Ponadto przedstawiono interakcję pomiędzy infekcją Hp i niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi w warunkach klinicznych i doświadczalnych. Przedstawiono również dowody świadczące o związku infekcji Hp z chorobą wieńcową. **4.a** (18, 35, 36, 38).

5.1.7 Cykl prac dotyczących mechanizmów regulacji krążenia krezkowego jelita cienkiego oraz roli greliny w uszkodzeniu jelita w przebiegu niedokrwienia i reperfuzji jelita

W publikacjach z tego zakresu przedstawiono oryginalne wyniki własnych badań dotyczące adrenergicznej i histaminergicznej kontroli makro- i mikrokrążenia jelitowego oraz tkankowego zużycia tlenu. Ponadto przedstawiono udział greliny podawanej dokomorowo i obwodowo w mechanizmach protekcji jelita cienkiego w przebiegu jego uszkodzenia indukowanego ischemią z następującą reperfuzyją **4.a** (16, 29, 30, 56).

5.2 Mój dorobek naukowy to 62 publikacje naukowe. Sumaryczny **IF : 116,446; MNiSW: 602; Index Copernicus: 527,33, całkowita liczba cytowań wg Scopus: 1067, Indeks Hirscha: 22**. Ponadto dorobek obejmuje 207 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 46 streszczeń ze zjazdów krajowych.

W załączeniu : wykaz opublikowanych i powyżej omówionych prac naukowych (4a).

5.3 Udział w realizacji projektów badawczych

- Projekt Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Grant N402 093 32/3221: „Funkcjonalne znaczenie wzajemnej interakcji aktywności COX-2, EGF i jego receptora w patogenezie przewlekłego zapalenia przełyku w modelu doświadczalnego refluksu dwunastniczo-przełykowego”. Termin realizacji 2007-2009 r.; wykonawca. Projekty statutowe UJ CM
- Grant K/ZDS/000461
- „Interakcja pomiędzy czynnikami troficznymi a wybranymi hormonami płciowymi w procesach gojenia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej i żołądka. Termin realizacji 2004-2006 r.; kierownik tematu.
- Grant K/ZDS/ 000473 „Interakcja Helicobacter pylori i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w mechanizmach gastroprotekcji i w adaptacji błony śluzowej żołądka”. Termin realizacji 2007-2009 r.; wykonawca.
- Grant K/ZDS/ 000468 „Peptydy głodu i sytości w mechanizmach integralności błony śluzowej żołądka”. Termin realizacji 2007-2009 r.; wykonawca.
- Grant K/ZDS/000472 „Potencjał terapeutyczny agonistów receptora PPAR- γ oraz hormonów głodu i sytości w leczeniu owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego”. Termin realizacji 2007-2009 r.; wykonawca.

- Grant K/ZDS/ 000471 „Konsekwencje działania wolnych rodników tlenowych i efektywność mechanizmów antyoksydacyjnych w doświadczalnym modelu uszkodzeń błony śluzowej żołądka”.
- Termin realizacji 2007- 2009 r.; wykonawca.
- Grant K/ZDS/000687 „Neurohormonalne mechanizmy protekcyjne w ostrym doświadczalnym niedokrwieniu żołądka, jelit i trzustki”. Termin realizacji 2008-2010 r. ; wykonawca.
- Grant K/ZDS/000668 „Bakterie probiotyczne w doświadczalnych uszkodzeniach błony śluzowej żołądka i modelach zwierzęcych colitis ulcerosa. Termin realizacji 2008-2010 r.; wykonawca.
- Grant K/ZDS/000689 „Wyjaśnienie mechanizmów uszkodzeń i protekcji ostrego doświadczalnego zapalenia przełyku”. Termin realizacji 2008-2010 r.; kierownik programu.
- Grant K/ZDS/001498 „Asymetryczna dwumetylo L-arginina (ADMA), endogeny inhibitor syntazy tlenku azotu (NO) w mechanizmie utrzymania integralności błony śluzowej żołądka”. Termin realizacji 2010-2012 r.; wykonawca.
- Grant K/ZDS/001523 „Produkty peroksydacji lipidów i aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w zaburzeniach fizjologii bariery śluzówkowej w modelu zwierzęcym”. Termin realizacji 2010-2012 r. ; wykonawca.
- Grant K/ZDS/000474 „Rola L-tryptofanu i melatoniny w niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby”. Termin realizacji 2010-2012 r. ; wykonawca
- Grant K/ZDS/001524 „Znaczenie produktów cyklooksygenazy COX-1 i COX-2 oraz antagonistów receptora
- PPAR- γ w patogenezie doświadczalnego zapalenia przełyku typu Barrett'a”. Termin realizacji 2010-2012 r. ; wykonawca.
- Grant K/ZDS/002412 „Rola układu renina-angiotensyna w mechanizmach ostrego doświadczalnego zapalenia przełyku”. Termin realizacji 2011-2012 r. ; kierownik programu.

5.4 Nagrody za działalność naukową

Stypendium Funduszu Stypendialnego im. Stanisława Estreichera Uniwersytetu Jagiellońskiego „Za wyróżniające wyniki w nauce i postawę godną wychowanka naszej Almae Matris ; 2000 r.

- Nagroda zespołowa Ministra Edukacji Narodowej za współautorstwo cyklu prac dotyczących gastroenterologii ; 2001 rok
- Nagroda zespołowa Ministra Edukacji Narodowej i Sportu „ za współautorstwo cyklu prac pt.: „Mechanizmy zapobiegania i gojenia wrzodów w doświadczalnych modelach uszkodzenia błony śluzowej żołądka ; 2002 r.
- Nagroda zespołowa Ministra Edukacji Narodowej i Sportu „ za współautorstwo cyklu prac pt.: „Mechanizmy obronne błony śluzowej żołądka w doświadczalnych modelach uszkodzeń”; 2003r.
- Nagroda Prezesa Rady Ministrów za rozprawę doktorską ; 2004r.
- Nagroda zespołowa Ministra Edukacji Narodowej i Sportu „ za współautorstwo cyklu prac pt.: „neurohormonalne i molekularne mechanizmy gastroprotekcji oraz gojenia doświadczalnych wrzodów żołądka” ; 2005r.
- Nagroda Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego „ za współautorstwo cyklu prac nt.: „Znaczenie osi mózgowo-trzewnej w mechanizmach integralności błony śluzowej i w procesie gojenia się wrzodów żołądka” : 2006r.
- Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia „ Za cykl 5 publikacji dotyczących roli hormonów melatoniny i greliny w mechanizmach zapobiegania i leczenia wrzodów żołądka” ; 2008r.
- Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia „ Za cykl 5 publikacji pt.: „Peptydy osi mózgowo-trzewnej i lipoksyny w mechanizmach integralności błony śluzowej, gastroprotekcji i w procesie gojenia się wrzodów żołądka” ; 2009r.

5.5 Wyróżnienia uzyskane za prezentacje kongresowe

- Grant naukowy IUPS (International Union of Physiological Sciences) na czynny udział w XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego 2005r za wyróżniony abstract.
- Grand naukowy przyznany przez International Society of Hypertension, The American Society of Hypertension i European Society of Hypertension finansujący

udział w 2nd International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism, Monte – Carlo 2001. Nagroda przyznana za wyróżniony abstrakt.

- Nagroda przyznana za poster przedstawiony na Falk Symposium, Freiburg 2004.
- Nagroda przyznana za poster przedstawiony na Falk Symposium 161, Drezno 2007.
- Pierwsza nagroda za pracę pt.: "Doświadczalny model zapalenia przełyku dla oceny skuteczności leków antysekrecyjnych i inhibitorów prozapalnych cytokin". 16 Naukowo-szkoleniowe Sympozjum Lekarzy Stomatologów- Sesja Młodych Pracowników Nauki, Kraków 2007r.

5.6 Prezentacje ustne i posterowe na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych

- „Involvement of central and peripheral histamine receptors in the control of gastric mucosal microcirculation and integrity”. 2nd Polish conference of young physiologists. Cracow, March 26-27, 2004.
- “ Doświadczalny model zapalenia przełyku dla oceny skuteczności leków antysekrecyjnych i inhibitorów prozapalnych cytokin” 16 Naukowo Szkoleniowe Sympozjum Lekarzy Stomatologów. Kraków 2007.
- “Nitric oxide (NO)- releasing aspirin and native aspirin in gastroprotection against stress-induced ulcerogenesis. Gastroenterology Week Freiburg, Falk Symposium 12.10-17. 10. 2004, Freiburg. Ustna prezentacja wyróżnionego posteru.
- “Beneficial effect of esophagoprotection by proton pump inhibitor (PPI) and tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibition in rat model of acute reflux esophagitis”. Falk Symposium “Future perspectives in gastroenterology” October 11-12,2007, Dresden. Ustna prezentacja wyróżnionego abstraktu.
- Prezentacje posterów na kongresach zagranicznych: United European Gastroenterology Week (UEGW); 13th UEGW Kopenhaga 2005, 14 UEGW Berlin 2006, 16th UEGW Wiedeń 2008. Digestive Disease Week (DDW); DDW Chicago 2005, DDW San Diego 2008. XXXV International Congress of Physiological Sciences San Diego 2005.

5.7 Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

2005 - nadal Polskie Towarzystwo Fizjologiczne
2008 - nadal Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
2013 - nadal Niemieckie Towarzystwo Ginekologiczne

5.8 Działalność organizacyjna

Członek Komitetu Organizacyjnego Międzynarodowego Kongresu Rak Jajnika, Kraków ,
18-21.06.2008.

Przewodniczenie sesji pt. „Protective mechanisms in the gut and in the pancreas” 2nd
Polish Conference of Young Physiologists. Cracow, March 26-27, 2004.

Współprzewodniczenie w sesjach posterowych XXI, XXII i XXIII International
Symposium of the Polish Network of Molecular and Cellular Biology. Kraków rok ;
2012, 2013, 2014.

5.9 Działalność Dydaktyczna

Była zogniskowana głównie na prowadzeniu ćwiczeń, seminariów oraz wybranych
wykładów z zakresu fizjologii człowieka dla studentów Wydziałów Lekarskiego i
Farmacji UJ CM. Ponadto w latach 2012 i 2013 okresowo prowadziłem ćwiczenia
kliniczne z zakresu endokrynologii ginekologicznej ze studentami wydziału
lekarskiego Uniwersytetu w Giessen. Jestem również współautorem rozdziału pt.:”Układ
Naczyniowy”w podręczniku dla studentów i lekarzy pt.: „Anatomia Człowieka z
Elementami Fizjologii” Wyd. UJ. Kraków 2010.

