

### 1. Dane osobowe:

Imię i nazwisko: Tymoteusz Żera

ORCID: 0000-0003-3535-715X

e-mail: [tzera@wum.edu.pl](mailto:tzera@wum.edu.pl)

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

- 2010 stopień doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem), I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tytuł: „Udział TNF- $\alpha$  w ośrodkowej regulacji układu krążenia w warunkach kontrolnych i w pozawałowej niewydolności serca”

Promotor: Prof. dr hab. Ewa Szczepańska-Sadowska

Recenzenci: Prof. dr hab. Włodzimierz Maśliński  
Prof. dr hab. Grzegorz Opolski

- 2009 specjalista chorób wewnętrznych
- 2002 dyplom lekarza, II Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny)

### 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych / artystycznych.

- od 2011 adiunkt, Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM
- 2002 – 2011 asystent, Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM
- 2004 – 2009 II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie
- 2002 – 2003 Szpital Śródmiejski, Warszawa

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 sztuk i (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

**Rola cytokin i neurohormonów w regulacji układu krążenia i odruchów sercowo-naczyniowych.**

b) publikacje:

**Cykl pięciu publikacji:**

1. Żera T (autor korespondencyjny), Nowiński A, Segiet A, Smykiewicz P. **Microglia and brain angiotensin type 1 receptors are involved in desensitising baroreflex by intracerebroventricular hypertonic saline in male Sprague-Dawley rats.** *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2019; 217:49-57. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.002.

**IF: 2,605      Punkty MNiSW: 15**

2. Segiet A, Smykiewicz P, Kwiatkowski P, Żera T (autor korespondencyjny). **Tumour necrosis factor and interleukin 10 in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive and normotensive rats.** *Cytokine* 2019; 113:185-194. doi: 10.1016/j.cyto.2018.07.003.

**IF: 3,514      Punkty MNiSW: 25**

3. Żera T (autor korespondencyjny), Nowiński A, Kwiatkowski P. **Centrally administered TNF increases arterial blood pressure independently of nitric oxide synthase.** *Neuropeptides* 2016; 58:67-72. doi: 10.1016/j.npep.2016.05.002.

**IF: 2,486      Punkty MNiSW: 20**

4. Żera T (autor korespondencyjny), Przybylski J, Grygorowicz T, Kasarełło K, Podobińska M, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jędrzejewska A. **Vasopressin V1a receptors are present in the carotid body and contribute to the control of breathing in male Sprague-Dawley rats.** *Peptides* 2018; 102:68-74. doi: 10.1016/j.peptides.2018.03.004.

**IF: 2,851      Punkty MNiSW: 25**

5. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Żera T (autor korespondencyjny). **Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system.** *Mechanisms of Ageing and Development* 2018; 175:35-45. doi: 10.1016/j.mad.2018.07.006.

**IF: 3,748      Punkty MNiSW: 30**

**Łączny IF: 15,204      Punkty MNiSW: 115**

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

### **Wstęp:**

Regulacja układu krążenia i ciśnienia tętniczego są kluczowymi mechanizmami homeostazy umożliwiającymi dostosowywanie przepływu krwi do stanu czynnościowego poszczególnych narządów i całego organizmu, a tym samym utrzymanie stabilnego środowiska wewnętrznego. Mechanizmy regulujące czynność układu krążenia mają charakter krótkoterminowy, zależny głównie od mechanizmów nerwowych i odruchów sercowo-naczyniowych oraz charakter długoterminowy, zależny przede wszystkim od układów neurohormonalnych, w tym układu renina-angiotensyna-aldosteron i aktywności układu wazopresynergicznego. Coraz większa liczba badań wskazuje również na udział odruchów sercowo-naczyniowych w długoterminowej regulacji układu krążenia. Do najważniejszych odruchów sercowo-naczyniowych zaliczają się odruch z baroreceptorów tętnicznych oraz odruch z chemoreceptorów obwodowych. Wiadomo, że zmniejszenie czułości odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz zwiększenie czułości i spoczynkowej aktywności odruchu z chemoreceptorów obwodowych przyczyniają się do nadmiernej aktywności współczulnej. Zmiany te biorą istotny udział w patomechanizmach prowadzących do rozwoju lub nasilenia nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Regulacyjna rola odruchów sercowo-naczyniowych zależy przede wszystkim od aktywności i mózgowych obszarów krążeniowych. Do obszarów tych zaliczają się: jądro pasma samotnego (NTS) w części grzbietowej rdzenia przedłużonego, przez które dociera do OUN impulsacja z receptorów w obrębie zatok szyjnych i kłębków szyjnych; dogłowy brzuszny obszar rdzenia przedłużonego (RVLM), który stanowi główne skupisko współczulnych neuronów przedmotorycznych; oraz jądro przykomorowe (PVN) podwzgórza, które bierze udział w koordynowaniu aktywności autonomicznej. Struktury te tworzą też sieć połączeń z obszarami pozbawionymi bariery krew-mózg, takimi jak pole najdalsze (AP), narząd podsklepieniowy (SFO), czy narząd naczyniowy blaszki krańcowej (OVLT). Obszary te zawierają liczne receptory i umożliwiają detekcję substancji znajdujących się w krążeniu i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Czynność obszarów krążeniowych mózgowia podlega regulacji przez szereg neurotransmiterów, w szczególności przez neuropeptydy: wazopresynę działającą przez receptor V1a oraz angiotensyny działające przez receptor typu 1 (AT1). Badania ostatnich lat wskazują, że zwiększone stężenia we krwi cytokin prozapalnych będące jednym z objawów przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącego chorobom sercowo-naczyniowym oraz miejscowe wydzielanie cytokin w ośrodkowym układzie nerwowym mogą wpływać na mechanizmy nerwowej regulacji układu krążenia.

Obserwacje kliniczne u pacjentów z chorobami zapalnymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba Leśniowskiego-Crohna, wskazują na związek pomiędzy podwyższonym stężeniem TNF a zaburzonym odruchem z baroreceptorów tętnicznych. Badania doświadczalne wskazują, że domózgowe podanie cytokin prozapalnych, szczególnie

czynnika martwicy nowotworów (TNF), do obszarów krążeniowych mózgowia ma działanie presyjne i zwiększające aktywność współczulną. Cytokiny prozapalne zwiększają również aktywność neuronów wazopresynergicznych w PVN prowadząc do zwiększonego uwalniania wazopresyny. Neurohormon ten jest jednym z kluczowych neurohormonów biorących udział w ośrodkowej regulacji układu krążenia. Wiadomo, że poprzez swoje mózgowo receptory V1a wazopresyna uwrażliwia odruch z baroreceptorów tętniczych, pobudza układ współczulny oraz reguluje czynność oddechową. Obok bodźców osmotycznych i hemodynamicznych, wazopresyna wydzielana jest także pod wpływem hipoksji. Jednocześnie hipoksja jest podstawowym bodźcem działającym na kłębki szyjne, poprzez które wywołuje odruch z chemoreceptorów obwodowych, którego składowa krążeniowa związana jest z pobudzeniem współczulnym, a oddechowa ze zwiększeniem wentylacji płuc.

Moje zainteresowania naukowe związane są, w głównej części, z badaniem regulacji układu krążenia w modelach doświadczalnych w warunkach fizjologicznych oraz w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca. Prowadzone przeze mnie badania dotyczące odruchów sercowo-naczyniowych i ośrodkowej regulacji układu krążenia wywodzą się z głównych nurtów pracy doświadczalnej prowadzonej w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz wcześniej w Zakładzie Fizjologii Człowieka Akademii Medycznej w Warszawie.

W cyklu publikacji, stanowiących przedmiot osiągnięcia naukowego, przedstawiłem wyniki moich badań dotyczących roli cytokin i neurohormonów w regulacji układu krążenia i odruchów sercowo-naczyniowych w modelach doświadczalnych w warunkach fizjologicznych oraz w nadciśnieniu tętniczym. W pracach tych wykazałem między innymi, że zmniejszenie czułości odruchu z baroreceptorów tętniczych może być wynikiem:

- pobudzenia ośrodkowego receptora AT1 dla angiotensyny
- aktywacji mikrogleju
- ośrodkowego działania TNF
- zmianami ekspresji TNF, interleukiny 10 i ich receptorów w pniu mózgu.

Z kolei zwiększona odpowiedź z chemoreceptorów obwodowych i ich pobudzenie może być wynikiem:

- zmian w ekspresji TNF, interleukiny 10 i ich receptorów w pniu mózgu
- bezpośredniego działania wazopresyny na kłębki szyjne.

Wyniki te pozwalają na pełniejsze wyjaśnienie procesów związanych z patofizjologią regulacji układu krążenia i odruchów sercowo-naczyniowych.

*W większości doświadczeń przedstawionych w cyklu publikacji (publikacje nr 1, 2, 3, 5) uczestniczyli pod moją bezpośrednią opieką studenci medycyny w ramach ich działalności w Studenckim Kole Naukowym przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej. Zostali również współautorami prac (AN, AS, PS, PK, MK). Część z nich kontynuuje swoje zainteresowania badawcze i aktualnie pracuje w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.*

## Główne założenia i wyniki zawarte w cyklu publikacji:

**1. Żera T (autor korespondencyjny), Nowiński A, Segiet A, Smykiewicz P. Microglia and brain angiotensin type 1 receptors are involved in desensitising baroreflex by intracerebroventricular hypertonic saline in male Sprague-Dawley rats. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2019; 217:49-57. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.002.**

Jednym z postulowanych mechanizmów wpływu diety wysokosodowej na rozwój nadciśnienia tętniczego jest okresowe lub stałe zwiększenie stężenia jonów sodowych w płynie mózgowo-rdzeniowym prowadzące do zaburzeń ośrodkowej regulacji autonomicznego układu nerwowego, które skutkują zwiększeniem aktywności współczulnej. Wykazano też, że środowisko hipertoniczne i dieta wysokosodowa aktywują mikroglej i układ renina-angiotensyna w ośrodkowym układzie nerwowym.

Celem pracy było zbadanie, czy podwyższone stężenie jonów sodowych wybiórczo w płynie mózgowo-rdzeniowym wpływa na regulację odruchu z baroreceptorów tętniczych i napięcia współczulnego do układu sercowo-naczyniowego poprzez mechanizmy zależne od aktywacji mikrogleju i/lub receptorów typu 1 dla angiotensyny (AT1) u czuwających szczurów normotensyjnych Sprague-Dawley. Odruch z baroreceptorów tętniczych oceniany był metodą farmakologiczną (dożylne podanie fenylefryny w celu wywołania wzrostu ciśnienia tętniczego oraz nitroprusydku sodu w celu obniżenia ciśnienia tętniczego; zmiany parametrów hemodynamicznych – ciśnienie tętnicze i częstość serca – analizowane były metodami regresji parametrycznej) oraz przy użyciu metody sekwencyjnej (ocena jednokierunkowych zmian ciśnienia tętniczego i częstości serca w zapisie spoczynkowym parametrów hemodynamicznych). Ocena napięcia współczulnego do układu naczyniowego badana była poprzez farmakologiczne zablokowanie zwojów współczulnych (heksametonium) oraz przy użyciu analizy Fourierskiej i rozkładu widma częstotliwości ciśnienia skurczowego. W pracy wykazaliśmy, że przewlekła infuzja hipertonicznego roztworu chlorku sodu do układu komorowego mózgu prowadzi do osłabienia odruchu z baroreceptorów tętniczych bez istotnego wpływu na napięcie współczulne do układu naczyniowego. Natomiast farmakologiczne hamowanie aktywności mikrogleju przy użyciu minocykliny lub blokowanie mózgowych receptorów AT1 przy użyciu losartanu zapobiegało obserwowanemu osłabieniu odruchu z baroreceptorów w opisanych warunkach doświadczalnych. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że osłabienie odruchu z baroreceptorów tętniczych przez zwiększone stężenie jonów sodowych w płynie mózgowo-rdzeniowym jest zależne od aktywacji mikrogleju oraz mózgowych receptorów AT1. Wyniki przedstawione w tej publikacji rzucają nowe światło na rolę mechanizmów odruchowych w regulacji ciśnienia tętniczego u osób przyjmujących dietę bogatosodową.

2. Segiet A, Smykiewicz P, Kwiatkowski P, Żera T (autor korespondencyjny). **Tumour necrosis factor and interleukin 10 in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive and normotensive rats.** *Cytokine* 2019; 113:185-194. doi: 10.1016/j.cyto.2018.07.003.

Jednym z podstawowych modeli nadciśnienia pierwotnego są szczury SHR z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym. Zwierzęta te mają szereg cech zbieżnych z zaburzeniami obserwowanymi u pacjentów z nadciśnieniem opornym, u których utrzymują się nieprawidłowo wysokie wartości ciśnienia tętniczego pomimo intensywnej farmakoterapii trzema lub więcej grupami leków. Jednym z istotnych zaburzeń są zmiany w odruchowej i ośrodkowej regulacji układu krążenia objawiające się nadmierną toniczną aktywnością odruchu z chemoreceptorów obwodowych oraz osłabieniem odruchu z baroreceptorów tętniczych. Postuluje się istotny udział cytokin prozapalnych w rozwoju tych zaburzeń.

Celem pracy było zbadanie, czy u szczurów SHR wysokie wartości ciśnienia tętniczego oraz zmiany czynności odruchów sercowo-naczyniowych związane są ze zmianami ekspresji jednej z kluczowych cytokin prozapalnych – czynnika martwicy nowotworu (TNF) oraz jego receptora typu 1 (TNFR1), przez który wywołuje on swoje działanie zapalne. Ponadto zbadano ekspresję jednej z kluczowych cytokin przeciwzapalnych, interleukiny 10 (IL-10) oraz jej receptora (IL-10R) w obrębie części grzbietowej rdzenia przedłużonego – zawierającej jądro pasma samotnego (NTS) oraz części brzusznej – zawierającej dogłowy brzusno-boczny obszar (RVLM) rdzenia przedłużonego oraz w podwzgórzu, zawierającym jądro przykomorowe (PVN). Obszary NTS, RVLM i PVN są kluczowymi obszarami ośrodkowego układu nerwowego regulującymi odruchy sercowo-naczyniowe i warunkującymi aktywność współczulną do układu sercowo-naczyniowego. W pracy tej potwierdziliśmy, że u szczurów SHR w stosunku do kontrolnych szczurów normotensyjnych Wistar-Kyoto (WKY) obok wysokiego ciśnienia tętniczego występuje również zwiększona czułość odruchu z chemoreceptorów obwodowych oraz zahamowanie odruchu z baroreceptorów tętniczych. Nie stwierdziliśmy istotnych różnic pomiędzy szczurami hipertensyjnymi SHR a szczurami normotensyjnymi WKY w osoczowych stężeniach noradrenaliny, angiotensyny II oraz kopeptyny – markera wydzielania wazopresyny. Jednocześnie wykazaliśmy, że szczury hipertensyjne SHR mają zwiększoną ekspresję TNF, jego receptora TNFR1 oraz IL-10 w obrębie brzusznej i grzbietowej części rdzenia przedłużonego oraz zmniejszoną ekspresję IL-10R w części grzbietowej rdzenia przedłużonego. Jednocześnie stężenia cytokin były istotnie wyższe w ośrodkowym układzie nerwowym niż w osoczu, co wskazuje na ich miejscowe wytwarzanie w mózgowiu. Przy użyciu barwień immunologicznych i mikroskopii konfokalnej wykazaliśmy, że zarówno u szczurów SHR jak i szczurów kontrolnych WKY - receptory TNFR1 i IL-10R znajdują się zarówno na komórkach mikrogleju, jak i neuronach i astrocytach. Ponadto wykazaliśmy, że szczury hipertensyjne SHR odpowiadają większym wzrostem ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na podanie TNF do układu komorowego mózgu oraz silniejszym obniżeniem ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na domózgowe podanie IL-10 w porównaniu do szczurów normotensyjnych. Wyniki te wskazują, że obserwowana u szczurów

hipertensyjnych SHR zwiększona ekspresja cytokin oraz zmiany w ekspresji ich receptorów w pniu mózgu mają znaczenie czynnościowe i mogą przyczyniać się do zmian w regulacji odruchów sercowo-naczyniowych i do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

**3. Żera T (autor korespondencyjny), Nowiński A, Kwiatkowski P. Centrally administered TNF increases arterial blood pressure independently of nitric oxide synthase. Neuropeptides 2016; 58:67-72. doi: 10.1016/j.npep.2016.05.002.**

Wyniki moich wcześniejszych prac oraz doniesienia z innych ośrodków wskazują, że cytokiny prozapalne, w tym TNF, w ośrodkowym układzie nerwowym w modelach doświadczalnych nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca związane są ze zwiększeniem aktywności współczulnej, wzrostem ciśnienia tętniczego oraz modulacją aktywności szeregu neuropeptydów i układów neurotransmisyjnych, w tym tlenku azotu (NO). Wiadomo, że TNF może zwiększać aktywność syntazy NO. Stwierdzono m.in. że TNF indukuje syntazę NO w podwzgórze.

W pracy oceniliśmy u czuwających normotensyjnych szczurów Sprague-Dawley wpływ domózgowo podanego TNF na parametry hemodynamiczne i czułość odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz zbadaliśmy udział syntazy tlenku azotu w obserwowanej odpowiedzi. Wykazaliśmy, że godzinna infuzja TNF do układu komorowego mózgu ma działanie presyjne i prowadzi do osłabienia czułości odruchu z baroreceptorów tętnicznych ocenionego metodą sekwencyjną. Zarówno podanie nieselektywnego inhibitora syntazy tlenku azotu, L-NAME, jak i selektywnego inhibitora neuronalnej syntazy tlenku azotu, 7-nitroindazolu sodowego, nie wpływało istotnie na działanie presyjne TNF, natomiast zapobiegało zmniejszeniu czułości odruchu z baroreceptorów tętnicznych. Wyniki te wskazują, że ośrodkowo działający TNF wywiera swoje efekty krążeniowe poprzez różne neurotransmitery/szlaki neuronalne. Ośrodkowo działający TNF wykazuje efekt presyjny, który jest niezależny od aktywności syntazy NO, natomiast jego działanie hamujące odruch z baroreceptorów zależy od pobudzenia neuronalnej syntazy NO. Wyniki te wskazują, że TNF bierze udział w ośrodkowej regulacji układu krążenia działając poprzez zróżnicowane mechanizmy.

**4. Żera T (autor korespondencyjny), Przybylski J, Grygorowicz T, Kasarełło K, Podobińska M, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jędrzejewska A. Vasopressin V1a receptors are present in the carotid body and contribute to the control of breathing in male Sprague-Dawley rats. Peptides 2018; 102:68-74. doi: 10.1016/j.peptides.2018.03.004.**

Wazopresyna oprócz swojego działania antydiuretycznego jest jednym z kluczowych neurohormonów biorących udział w regulacji układu krążenia i odpowiedzi na bodźce stresowe. Wiadomo, że ma ona działanie uwrażliwiające odruch z baroreceptorów

tętnicznych. Działając na swoje receptory w OUN, wazopresyna aktywuje układ współczulny oraz może wpływać na regulację czynności oddechowej. Działania pozanerkowe wazopresyny związane są przede wszystkim z pobudzeniem receptora V1a. Kłębki szyjne są głównym narządem biorącym udział w regulacji homeostazy organizmu związanej z utrzymywaniem stałego składu gazów oddechowych i kwasowości krwi tętniczej. Ich pobudzenie wywołuje odruch, którego składowa krążeniowa związana jest z pobudzeniem współczulnym, a oddechowa ze zwiększeniem wentylacji płuc.

W pracy potwierdziliśmy wcześniejsze doniesienia, że wazopresyna podana dożylnie ma działanie presyjne i hamuje czynność oddechową. Ponadto wykazaliśmy że zmiany te zależą od pobudzenia receptora V1a, gdyż po jego farmakologicznym zablokowaniu nie obserwowaliśmy zmian parametrów hemodynamicznych i oddechowych. W odróżnieniu od działania ogólnoustrojowego, wazopresyna podana miejscowo do kłębków szyjnych nie miała istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze, natomiast zwiększała wentylację płuc. Efekt ten również był zależny od receptora V1a, gdyż po jego farmakologicznym zablokowaniu wazopresyna podana dokłębkowo nie wywoływała istotnych zmian w parametrach oddechowych i krążeniowych. Ponadto, wykazaliśmy przy użyciu barwień immunofluorescencyjnych i mikroskopii konfokalnej obecność receptora V1a w komórkach chemoreceptorowych typu 1 kłębków szyjnych. Obserwacje te wskazują, że efekt presyjny ogólnoustrojowo działającej wazopresyny nie jest związany z pobudzeniem kłębków szyjnych. Natomiast wazopresyna działająca miejscowo na kłębek szyjny selektywnie pobudza odpowiedź oddechową. W świetle tym intrygującym wydaje się pytanie o istotę pobudzającego i hamującego wpływu wazopresyny na wentylację w zależności od miejsca podania.

Publikacja powstała w ramach współpracy pomiędzy Katedrą i Zakładem Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM (prof. dr hab. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska), a Zakładem Biofizyki i Fizjologii Człowieka WUM (prof. dr hab. Jacek Przybylski) i Katedrą i Zakładem Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM (prof. dr hab. Dagmara Mirowska-Guzel).

**5. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Żera T (autor korespondencyjny). Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. Mechanisms of Ageing and Development 2018; 175:35-45. doi: 10.1016/j.mad.2018.07.006.**

Podwyższone stężenie cytokin prozapalnych jest jednym z objawów przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącemu patologicznym zmianom w układzie krążenia oraz występującym w procesie starzenia się organizmu. W pracy poglądowej przedstawiliśmy argumentację za związkiem przyczynowo-skutkowym pomiędzy wzrostem stężenia cytokin prozapalnych w przebiegu starzenia się a wykładniczo rosnącą chorobowością z przyczyn sercowo-naczyniowych. W oparciu o badania doświadczalne i kliniczne w pracy tej

przedstawiliśmy hipotezę, że zwiększone stężenie cytokin prozapalnych obserwowane wraz ze starzeniem się jest nie tylko markerem przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącemu starzeniu się, ale również mechanizmem prowadzącym do uszkodzenia układu krążenia i zwiększonej chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych narastających wraz z wiekiem. W szczególności wydaje się być istotny udział cytokin prozapalnych w rozwoju zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej, zmian właściwości elektrycznych mięśnia sercowego, jego przebudowy i zaburzeń czynności hemodynamicznej, przebudowie naczyń i rozwojowi miażdżycy oraz upośledzeniu czynności nerek. Praca ta wnosi nowe spojrzenie na patomechanizmy towarzyszące procesowi starzenia się i rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych, szczególnie na udział cytokin prozapalnych w zmianach aktywności autonomicznego układu nerwowego i przebudowie układu krążenia.

#### **Podsumowanie:**

Do najważniejszych wyników mojej pracy, które wnoszą znaczący wkład w rozumienie mechanizmów biorących udział w regulacji układu krążenia, zaliczam:

- Wykazanie, że zmniejszenie czułości odruchu z baroreceptorów tętnicznych pod wpływem zwiększonego stężenia jonów sodowych w płynie mózgowo-rdzeniowym zależy od aktywacji mikrogleju i receptora AT1 dla angiotensyny (publikacja numer 1).
- Wykazanie, że wysokiemu ciśnieniu tętniczemu, zmniejszeniu czułości odruchu z baroreceptorów i zwiększonej czułości odruchu z chemoreceptorów obwodowych w warunkach nadciśnienia tętniczego u szczurów SHR towarzyszy zwiększona ekspresja TNF, IL-10, receptora TNFR1 dla TNF oraz zmniejszona ekspresja receptora IL-10R dla IL-10 w rdzeniu przedłużonym (publikacja numer 2).
- Stwierdzenie metodą immunofluorescencji obecności receptorów TNFR1 i IL-10R na neuronach, mikrogleju i astrocytach w obrębie rdzenia przedłużonego (publikacja numer 2).
- Wykazanie, że odpowiedź presyjna na domózgowo podany TNF oraz odpowiedź hipotensyjna na domózgowo podaną IL-10 są nasilone w warunkach nadciśnienia pierwotnego w modelu szczura SHR, co wskazuje na czynnościową rolę obserwowanych zmian ekspresji cytokin pro- i przeciwzapalnych i ich receptorów w patogenezie nadciśnienia tętniczego (publikacja numer 2).
- Wykazanie, że domózgowo podany TNF ma działanie presyjne, które jest niezależne od aktywności syntazy tlenu azotu (publikacja numer 3).
- Stwierdzenie, że domózgowo podany TNF zmniejsza czułość odruchu z baroreceptorów w mechanizmie zależnym od aktywności neuronalnej syntazy tlenu azotu (publikacja numer 3).

- Stwierdzenie metodą immunofluorescencji ekspresji receptora V1a w komórkach chemoreceptorowych typu 1 w kłębkach szyjnych (publikacja numer 4).
- Wykazanie, że pobudzenie receptora V1a w kłębkach szyjnych zwiększa wentylację płuc, natomiast nie ma działania presyjnego (publikacja numer 4).
- Przedstawienie analizy pokazującej, że zwiększone stężenie cytokin prozapalnych jest nie tylko markerem przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącemu starzeniu się, ale również mechanizmem przyczyniającym się do uszkodzenia układu krążenia i zwiększonej chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych wraz z wiekiem, m.in. poprzez rozwój zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej (publikacja numer 5).

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

Moja praca naukowa związana jest w głównej części z badaniem regulacji układu krążenia w modelach doświadczalnych w warunkach fizjologicznych oraz w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca. W szczególności dotyczy ona wpływu ośrodkowo działających cytokin prozapalnych, angiotensyny II i wazopresyny na regulację ciśnienia tętniczego. Prowadzone przeze mnie doświadczenia oraz współpraca z badaczami z Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej oraz innych jednostek zaowocowały 12 pracami oryginalnymi w czasopismach z listy JCR, które nie są ujęte w cyklu publikacji. W 4 z tych prac jestem pierwszym i/lub korespondencyjnym autorem. Dodatkowo zaangażowanie w działalność badawczą podczas specjalizacji z chorób wewnętrznych w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie zaowocowało współautorstwem dwóch prac klinicznych i jednego opisu przypadku. Prace te są tematycznie związane z chorobą wieńcową oraz niewydolnością serca. Jestem też autorem sześciu prac poglądowych, w tym czterech w czasopismach z listy JCR, dotyczących regulacji układu krążenia oraz patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych.

Poniżej omówione zostały kluczowe wyniki moich osiągnięć naukowych, które zostały opublikowane, a nie stanowią podstawowego cyklu publikacji.

### 5.1 Prace oryginalne nie będące przedmiotem osiągnięcia naukowego:

- **TNF i angiotensyna II w ośrodkowej regulacji układu krążenia w pozawałowej niewydolności serca:**

W ramach tematu pracy doktorskiej badałem rolę TNF i interakcji tej cytokiny z angiotensyną II oraz jej receptorem typu 1 (AT1) w ośrodkowej regulacji ciśnienia tętniczego w pozawałowej niewydolności serca w modelu szczurzym. W badaniach tych wykazałem, że TNF uwrażliwia ośrodkowe presyjne działanie angiotensyny II (Żera *et al.* 2008), a przewlekłe

blokowanie TNF w ośrodkowym układzie nerwowym przy użyciu domózgowej infuzji etanerceptu zmniejsza aktywację receptorów AT1 (Żera *et al.* 2015). Doświadczenia te zostały opisane w dwóch artykułach.

Żera T (autor korespondencyjny), Ufnal M, Szczepańska-Sadowska E. **TNF-alpha and angiotensin type 1 receptors interact in the brain control of blood pressure in heart failure.** Cytokine 2015; 71(2):272-7.

IF: 2,940 Punkty MNiSW: 25

Żera T (autor korespondencyjny), Ufnal M, Szczepańska-Sadowska E. **Central TNF-alpha elevates blood pressure and sensitizes to central pressor action of angiotensin II in the infarcted rats.** J Physiol Pharmacol. 2008; 59 Suppl 8:117-21.

IF: 2,631 (praca w recenzowanym suplemencie)

- **Interakcje interleukiny-1 beta z angiotensyną II i receptorem AT1 w ośrodkowej regulacji ciśnienia tętniczego:**

Zarówno układ renina-angiotensyna jak i cytokiny prozapalne odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. W poniższych pracach wykazaliśmy, że istnieje interakcja pomiędzy interleukiną-1 beta a angiotensyną II i jej receptorem AT1 w mózgowiu w ich działaniu presyjnym. Interleukina-1 beta uwrażliwia odpowiedź presyjną na domózgowo podaną angiotensynę II (Ufnal *et al.* 2006). Jednocześnie zablokowanie mózgowych receptorów AT1 dla angiotensyny II ogranicza odpowiedź presyjną wywoływaną przez interleukinę-1 beta podaną do układu komorowego mózgu (Ufnal *et al.* 2005). Wyniki te wskazują na istnienie sprzężenia zwrotnego dodatniego pomiędzy cytokinami prozapalnymi a układem renina-angiotensyna w ośrodkowej regulacji układu krążenia.

Ufnal M, Dudek M, Żera T, Szczepańska-Sadowska E. **Centrally administered interleukin-1 beta sensitizes to the central pressor action of angiotensin II.** Brain Res 2006; 1100(1):64-72.

IF: 2,341 Punkty MNiSW: 20

Ufnal M, Żera T, Szczepańska-Sadowska E. **Blockade of angiotensin II AT1 receptors inhibits pressor action of centrally administered interleukin-1beta in Sprague Dawley rats.** Neuropeptides 2005; 39(6):581-5.

IF: 2,155 Punkty MNiSW: 20

- **Obrazowanie peptydów w przysadce mózgowej techniką MALDI-MSI:**

Praca powstała w ramach współpracy pomiędzy Katedrą i Zakładem Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej (prof. dr hab. Ewa Szczepańska-Sadowska) a Pracownią Peptydów Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (prof. dr hab. Aleksandra Misicka). Przedmiotem pracy było wykorzystanie techniki MALDI-MSI do obrazowania neuropeptydów w płatach przysadki mózgowej szczura. W celu uzyskiwania czystych skrawków z całego narządu do dalszej analizy bez artefaktów wprowadzanych przez medium mocujące typu OCT, została opracowana i zwalidowana nowa technika mocowania małych narządów w kriostacie przy zastosowaniu żółtka jaja. W pracy wykazaliśmy obecność szeregu peptydów i ich potranslacyjnych modyfikacji w przysadce mózgowej.

Sosnowski P, Żera T, Wileńska B, Szczepańska-Sadowska E, Misicka A. **Imaging and identification of endogenous peptides from rat pituitary embedded in egg yolk.** *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2015; 29(4): 327-35.

IF: 2,226 Punkty MNiSW: 25

- **Statyny i angiotensyna II w regulacji układu krążenia:**

Statyny wywierają szereg działań pozalipidowych, które mogą przyczyniać się do ich korzystnego potencjału terapeutycznego. Przeprowadzone prace doświadczalne wskazują na istotny udział statyn w ograniczaniu działania pro-hipertensyjnego angiotensyny II, zarówno poprzez nerwowe mechanizmy ośrodkowe (Ufnal *et al.* 2010; Drapała *et al.* 2014), jak również mechanizmy obwodowe i bezpośrednie działanie na poziomie naczyniowym (Drapała *et al.* 2014). M.in. w oparciu o powyższe wyniki obroniona została praca doktorska dr Adriana Drapały, w której pełniłem rolę promotora pomocniczego.

Drapała A, Aleksandrowicz M, Żera T, Sikora M, Skrzypecki J, Koźniewska E, Ufnal M. **The effect of simvastatin and pravastatin on arterial blood pressure, baroreflex, vasoconstrictor and hypertensive effects of angiotensin II in Sprague-Dawley rats.** *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(12):863-71.

IF: 2,606 Punkty MNiSW: 25

Ufnal M, Sikora M, Żera T, Szczepańska-Sadowska E. **Simvastatin reduces pressor response to centrally administered angiotensin II.** *Am J Hypertens.* 2010; 23(9):956-9.

IF: 3,129 Punkty MNiSW: 27

- **Rola wazopresyny w ośrodkowej regulacji układu krążenia:**

Wazopresyna odgrywa istotną rolę w regulacji układu krążenia, również poprzez mechanizmy ośrodkowe. Potwierdziliśmy, że działanie presyjne wazopresyny po podaniu domózgowym zależy od receptora V1a oraz wykazaliśmy, że działanie to ulega wzmocnieniu

u szczurów normotensyjnych na diecie wysokosodowej (Żera & Ufnal, 2005). Wykazaliśmy również, że ośrodkowe działanie wazopresyny ogranicza hipotonię pokrwotoczną, co potwierdza kluczową rolę tego neurohormonu w utrzymywaniu homeostazy organizmu (Ufnal & Żera, 2002).

**Żera T** (autor korespondencyjny), Ufnal M. **Enhanced pressor response to centrally administered vasopressin in WKY rats on high sodium diet.** Acta Neurobiol Exp (Wars). 2005; 65(2):145-50.

IF: 1,209 Punkty MNiSW: 10

Ufnal M, **Żera T** (autor korespondencyjny). **Centrally applied vasopressin prevents posthemorrhagic hypotension in WKY rats.** Acta Neurobiol Exp (Wars) 2002; 62:51.

IF: 0,910 Punkty MNiSW: 8

- **Regulacja ciśnienia tętniczego - inne:**

Obserwowane jest częstsze współwystępowanie jaskry i nadciśnienia tętniczego, co sugeruje wspólne patomechanizmy związane z rozwojem tych chorób. W pracy wykazaliśmy, że kwas masłowy należący do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) obniża zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ciśnienie tętnicze u szczurów normotensyjnych, natomiast działania te są istotnie zmniejszone u szczurów z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki te potwierdzają hipotezę o wspólnych patomechanizmach jaskry i nadciśnienia tętniczego.

Skrzypecki J, **Żera T**, Ufnal M. **Butyrate, a Gut Bacterial Metabolite, Lowers Intraocular Pressure in Normotensive But Not in Hypertensive Rats.** J Glaucoma. 2018;27(9):823-827.

IF (2017): 1,742 Punkty MNiSW: 30

Apelina i jej receptor APJ w ośrodkowym układzie nerwowym są nowym obiecującym układem peptydowym związanym z regulacją układu krążenia. W pracy wykazaliśmy m.in., że domózgowe podanie apeliny u szczurów ma działanie presyjne, które ulega zmniejszeniu pod wpływem diety bogatotłuszczowej i zniesieniu u zwierząt z pozawałową niewydolnością serca. Jednocześnie u szczurów z pozawałową niewydolnością serca występowała zwiększona ekspresja apeliny i jej receptora w mózgowiu.

Czarczasta K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Szczepańska-Sadowska E, Fus L, Puchalska L, Gondek A, Dobruch J, Gomółka R, Wrzesień R, **Żera T**, Górnicka B, Kuch M. **The role of apelin in central cardiovascular regulation in rats with post-infarct heart failure maintained on a normal fat or high fat diet.** Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016; 43(10):983-94.

IF: 2,010 Punkty MNiSW: 20

Zwiększona podaż sodu w diecie może prowadzić do zwiększenia objętości płynu zewnątrzkomórkowego i związana jest z występowaniem nadciśnienia tętniczego. Jednocześnie wiele wzorców żywieniowych wytwarza się we wczesnych etapach życia. W pracy wykazaliśmy, że wprowadzenie diety wysokosodowej we wczesnym okresie rozwoju (4 tydzień życia) przez okres 8 tygodni nie wpływa na preferowanie pokarmów słonych i ilość przyjmowanego sodu z pokarmem, jak również nie prowadzi do zwiększenia objętości krwi i ciśnienia tętniczego u szczurów normotensyjnych. Wyniki te przemawiają za ścisłą regulacją objętości krwi i ciśnienia tętniczego w warunkach zwiększonej podaży sodu u osobników z prawidłową czynnością układu krążenia.

Ufnal M, Drapała A, Sikora M, Żera T. **Early high-sodium solid diet does not affect sodium intake, sodium preference, blood volume and blood pressure in adult Wistar- Kyoto rats.** *Brit J Nutr.* 2011; 106(2): 292-296.

IF: 3,013      Punkty MNiSW: 35

- **Prace kliniczne:**

Publikacje powstały w związku z moją pracą w II Klinice Choroby Wieńcowej (kierownik: prof. dr hab. Hanna Szwed) i są tematycznie związane z chorobą wieńcową oraz niewydolnością serca.

Praca przedstawia opis pacjenta z pozawałową niewydolnością serca i wpływ treningu fizycznego na stan kliniczny i jakość życia. W dyskusji szeroko omówione zostały mechanizmy adaptacji układu krążenia do wysiłku fizycznego i korzystnego wpływu aktywności fizycznej w warunkach skurczowej niewydolności serca.

Smolis-Bąk E, Rymuza H, Żera T, Kraska A, Dąbrowski R. **Clinical improvement after physical training in patient with severe postinfarction heart failure, who underwent prosthetic heart valve implantation and numerous coronary interventional procedures.** *Kardiologia Pol.* 2012; 70(5):495-8.

IF: 0,536      Punkty MNiSW: 15

Praca przedstawia retrospektywną ocenę występowania miejscowych powikłań naczyniowych związanych z przezskórnymi interwencjami wieńcowymi u ponad 10 000 pacjentów leczonych w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie. Stwierdzono w niej zwiększoną częstość powikłań wraz ze wzrostem temperatury w okresie letnim, natomiast nie wykazano wpływu intensywności leczenia przeciwplatekowego. W dyskusji wyników przedstawiono potencjalne mechanizmy fizjologiczne i patofizjologiczne związane z termoregulacją, napięciem współczulnym i reaktywnością naczyniową mogące tłumaczyć obserwowaną zależność.

Dąbrowski R, Sosnowski C, Kowalik I, Kraska A, Smolis-Bak E, Żera T, Borowiec-Kocańda A, Woźniak J, Szwed H. **High monthly temperature as a possible risk factor of local vascular bleeding complications during percutaneous coronary interventions evaluated by ultrasonography - retrospective analysis.** *Kardiologia Polska*. 2009; 67(7):753-9.

IF: 0,568 Punkty MNiSW: 13

Praca przedstawia wyniki prospektywnej oceny związku pomiędzy długością czasu od początku bólu dławicowego do dotarcia do szpitala i przezskórnej interwencji wieńcowej a ilością etapów w drodze pacjenta do ośrodka z całodobową pracownią hemodynamiki (bezpośrednio, liczba szpitali pośredniczących) oraz zwiększoną wczesną śmiertelnością u kolejnych 350 pacjentów z zawałem serca leczonych w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie.

Ostrzycki A, Sosnowski C, Borowiec-Kocańda A, Żera T, Pieńkowska K, Drop-Dzwonkowska D, Chwyczko T, Kowalik I, Szwed H. **Pre-hospital delay of treatment in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: experience of cardiac centre located in the vicinity of the centre of Warsaw.** *Kardiologia Polska*. 2008; 66(6):609-14.

Punkty MNiSW: 13

- **Prace poglądowe w czasopismach z listy JCR:**

W oparciu o wyniki doświadczalne i kwerendę publikacji naukowych w pracy przedstawiona została hipoteza badawcza, która proponuje zróżnicowanie czynnościowe odruchu z chemoreceptorów obwodowych. Zgodnie z hipotezą w kłębkach szyjnych można wyróżnić grupy komórek chemoreceptorowych o zróżnicowanej wrażliwości i odpowiedzi na bodźce związane z aktywacją odruchu z chemoreceptorów obwodowych. Zróżnicowane strukturalnie i czynnościowo, na poziomie neurotransmiterów, receptorów i synaps, grupy komórek chemoreceptorowych tworzą oddzielne połączenia z odrębnymi czynnościowo obszarami pnia mózgu. Taka organizacja aferentnej części łuku odruchowego umożliwiłaby zróżnicowane i odrębne odpowiedzi wywołane z kłębków szyjnych. Hipoteza ta znajduje swoje potwierdzenie w zróżnicowanych odpowiedziach układu współczulnego, krążenia i oddechowego zależnych od aktywacji różnych przekaźników i receptorów w kłębkach szyjnych, a także tłumaczy wybiórczo spotęgowane odpowiedzi krążeniowe lub oddechowe występujące u pacjentów z chorobami układu krążenia lub układu oddechowego.

Żera T, Moraes DJA, da Silva MP, Fisher JP, Paton JFR. **The logic of carotid body connectivity to the brain.** *Physiology* (2019 – praca przyjęta do druku, nie ujęta w analizie bibliometrycznej).

IF: 5,947 Punkty MNiSW: 45

Praca poglądowa przedstawia patofizjologiczne mechanizmy zależne od aldosteronu, receptorów mineralokortykoidowych oraz ich interakcji z angiotensyną II i jej receptorami, które prowadzą do zaburzeń nerwowej regulacji układu krążenia oraz przebudowy układu sercowo-naczyniowego. W pracy przedstawiono też nowe kierunki farmakoterapii celowanej na ograniczenie niekorzystnego wpływu aldosteronu na układ krążenia w chorobach sercowo-naczyniowych.

Sztechman D, Czarzasta K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Szczepańska-Sadowska E, Żera T (autor korespondencyjny). **Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries.** J Physiol Pharmacol. 2018; 69(6):829-845.

IF: 2,478 Punkty MNiSW: 25

Obszerna praca poglądowa o charakterze „state-of-the-art”, która przedstawia aspekty biochemiczne, biologiczne, fizjologiczne i kliniczne wazopresyny, jej receptorów oraz agonistów i antagonistów receptorów dla wazopresyny oraz kopeptyny – markera wydzielania wazopresyny.

Szczepańska-Sadowska E, Żera T, Sosnowski P, Cudnoch-Jędrzejewska A, Puszko A, Misicka A. **Vasopressin and Related Peptides; Potential Value in Diagnosis, Prognosis and Treatment of Clinical Disorders.** Curr Drug Metab. 2017;18(4):306-345.

IF: 2,655 Punkty MNiSW: 30

Praca przedstawia udział gazotransmiterów – tlenku azotu, tlenku węgla i siarkowodoru – w regulacji układu krążenia, patomechanizmach chorób sercowo-naczyniowych oraz ich potencjale farmakoterapeutycznym.

Ufnal M, Żera T. **The role of nitric oxide, hydrogen sulfide and carbon monoxide in the regulation of the circulatory system and their pharmacotherapeutic potential.** Kardiol Pol. 2010; 68, supl.V; 436-40.

IF: 0,523 (praca w recenzowanym suplemencie)

W pracy przedstawiona została koncepcja wskazująca, że choroby sercowo-naczyniowe i metaboliczne mają szereg wspólnych mechanizmów związanych z układami neurotransmisyjnymi mózgu i ośrodkową regulacją układu krążenia, metabolizmu i odpowiedzi zapalnej.

Szczepańska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, Ufnal M, Żera T. **Brain and cardiovascular diseases: Common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases.** J Physiol Pharmacol. 2010; 61(5):509-521.

IF: 2,130 Punkty MNiSW: 20

- **Prace poglądowe w czasopismach z listy B MNiSW:**

Praca przedstawia wyniki badań klinicznych dotyczących stymulacji nerwu błędnego w niewydolności serca oraz w oparciu o wyniki prac doświadczalnych dyskutuje potencjalne mechanizmy działania i efekty fizjologiczne związane z tą metodą leczenia.

**Żera T. Stymulacja nerwu błędnego w niewydolności serca – dlaczego nektar jest gorzki? (Vagal nerve stimulation in heart failure – why the nectar is bitter?).** WDR 2015; 35(2): 36-39.

Punkty MNiSW: 4

Praca omawia badania kliniczne przedstawione podczas Heart Failure Congress 2011 organizowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC).

**Żera T. A short review of clinical trials presented at Heart Failure Congress 2011, Gothenburg 2011.** Pol J Cardiol. 2011; 13(3): 186-189.

Punkty MNiSW: 5

## **5.2 Doniesienia konferencyjne:**

Wyniki swoich badań przedstawiałem w postaci 14 doniesień na konferencjach międzynarodowych i krajowych (m.in. Experimental Biology 2010, Heart Failure 2011, Physiology 2012, IUPS 2013, Physiology 2015, Physiology 2016, FEPS 2017). Byłem również współautorem 18 doniesień prezentowanych na konferencjach międzynarodowych i krajowych, w tym jako opiekun i współautor 9 prac prezentowanych przez studentów medycyny działających w Studenckim Kole Naukowym przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM (m.in. konferencje Physiology 2015, Physiology 2016, FEPS 2017).

## **5.3 Zaproszone wykłady, referaty i warsztaty szkoleniowe:**

Żera T. Vasopressin, carotid bodies and ventilation. Referat wygłoszony podczas seminarium grupy the Cardio-Vascular Autonomic Research Cluster at the Department of Physiology, Auckland, 27.07.2018.

Żera T, Smykiewicz P, Segiet A. Cytokiny w nerwowej regulacji układu sercowo-naczyniowego. XX Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej, Warszawa 25-26.05.2018.

Żera T. Model doświadczalny nadciśnienia tętniczego. XIX Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej, Warszawa 02.06.2017.

Żera T. Nauki podstawowe w arytmologii. XXVI Konferencji Sekcji Rytmu Serca PTK – POLSTIM 2015, Gdańsk 28-30.05.2015.

Żera T. Hipotermia z punktu widzenia fizjologa. XXI Konferencja Szkoleniowa i XVII Konferencja Wspólna Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK oraz ISHNE, Zakopane 4-7.03.2015.

Żera T. Rola układu autonomicznego w NZS - spojrzenie fizjologa. XXI Konferencja Szkoleniowa i XVII Konferencja Wspólna Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK oraz ISHNE, Zakopane 4-7.03.2015.

Żera T. Rola układu autonomicznego w NZS - spojrzenie fizjologa. Akademia Elektroterapii, konferencja szkoleniowa Nagły Zgon Sercowy, Ciechocinek 11-12.12.2014.

Żera T. Świetlana przyszłość elektrofizjologii- optogenetyka. Akademia Elektroterapii, konferencja szkoleniowa Nagły Zgon Sercowy, Ciechocinek 11-12.12.2014.

#### **5.4 Udział w komitetach organizacyjnych konferencji:**

2016 – XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Rynia, 13–15 października 2016 roku, członek komitetu organizacyjnego.

#### **5.5 Granty:**

2011-2012 grant młodego badacza nr 1MA/PM13/11, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Tytuł projektu: "Rola hipernatremii i cytokin prozapalnych w ośrodkowej regulacji układu krążenia".

2011 - Stypendium Konferencyjne, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej

2008-2009 - grant promotorski KBN nr N N401 008535 (kierownik projektu - prof. dr hab. Ewa Szczepańska-Sadowska). Tytuł projektu: "Udział TNF- alfa w ośrodkowej regulacji układu krążenia w warunkach kontrolnych i w pozawałowej niewydolności serca".

#### **5.6 Współpraca naukowa:**

2016- obecnie - Prof. dr hab. Jacek Przybylski, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka WUM – rola kłębków szyjnych i odruchu z chemoreceptorów obwodowych w regulacji układu krążenia i układu oddechowego.

2016- obecnie - Prof. dr hab. Anna Ratajska, Katedra i Zakład Patomorfologii WUM – projekt LYMIT-DIS - Targeted LYmphatic and MIcrovessel Treatments in metabolic-DISEase HfpEF (projekt finansowany w ramach programu „EU Framework Programme for Research and Innovation ‘Horizon 2020’, Grant agreement number ANR-16-ECVD-0004”) - udział w części dotyczącej oceny parametrów hemodynamicznych i zaburzeń glikemii u myszy db/db.

2014-2017 - Prof. dr hab. Aleksandra Misicka, Pracownia Peptydów, Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski – obrazowanie neuropeptydów przy zastosowaniu techniki spektrometrycznej MALDI-MSI (udział w opracowaniu techniki pobierania materiału do analizy spektrometrycznej).

### **5.7 Staże zagraniczne:**

2018 – wizyta studyjna, Translational Cardio-Respiratory Research Laboratory (prof. Julian FR Paton), Department of Physiology, University of Auckland, Nowa Zelandia (6 tygodni)

2000 – Vall d’Hebron Hospital, Barcelona, Hiszpania (1 miesiąc)

1999 – University Aintree Hospital, Liverpool, Wielka Brytania (1 miesiąc)

### **5.8 Recenzje artykułów dla czasopism naukowych:**

Przygotowałem 38 recenzji przedpublikacyjnych dla czasopism z listy JCR z wskaźnikiem Impact Factor (IF) (identyfikator w bazie Publons – 1276747):

- Cytokine (IF 3,514) – 17 recenzji (2014-2018)
- Physiological Measurement (IF 2,006) – 7 recenzji (2013-2017)
- Kardiologia Polska (IF 1,213) – 5 recenzji (2014-2017)
- Cellular Physiology and Biochemistry (IF 5,500) – 2 recenzje (2018-2019)
- Peptides (IF 2,851) – 2 recenzje (2018-2019)
- Journal of International Medical Research (IF 1,023 ) – 3 recenzje (2018-2019)
- Current Proteomics (IF 0,606) – 1 recenzja (2016)
- Physiology International (IF 0,522) – 1 recenzja (2016)

## **6. Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

### **6.1 Zajęcia dydaktyczne:**

Od początku pracy w Warszawski Uniwersytecie Medycznym w ramach etatu naukowo-dydaktycznego (obecnie badawczo-dydaktycznego) prowadziłem wykłady, seminaria, ćwiczenia i zajęcia fakultatywne z fizjologii i patofizjologii człowieka dla studentów kierunku lekarskiego I Wydziału Lekarskiego i II Wydziału Lekarskiego, lekarsko-dentystycznego,

farmaceutycznego, elektroradiologii, audiofonologii, oraz anglojęzyczne zajęcia dla kursu medycznego 6-letniego English Division i kursu 4-letniego English Division II Wydziału Lekarskiego.

### **6.2 Opieka naukowa nad członkami Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej:**

W ramach pracy naukowej ze studentami byłem opiekunem naukowym 10 mini-grantów studenckich oraz opiekunem ponad 20 doniesień konferencyjnych prezentowanych przez studentów z SKN przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej podczas konferencji studenckich, w tym doniesień, które otrzymały wyróżnienia i nagrody. Studenci, z którymi współpracowałem, zostali również współautorami publikacji naukowych i doniesień na konferencjach międzynarodowych (m.in. Physiology 2015, Physiology 2016, FEPS 2017).

Recenzowałem streszczenia prac zgłoszonych do sesji „Basic and preclinical” organizowanej w ramach studenckiej konferencji Warsaw International Medical Congress organizowanej przez Studenckie Towarzystwo Naukowe przy WUM:

9th WIMC (2013), 11th WIMC (2015).

### **6.3 Opieka nad pracami licencjackimi i doktorskimi:**

Byłem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim:

- 2014 – 2017 – dr n.med Adrian Drapała, doktorat pt. „Wpływ interakcji pomiędzy statynami a angiotensyną II na regulację ciśnienia tętniczego”, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Byłem promotorem dwóch prac licencjackich na kierunku elektroradiologia, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny:

- 2017 – Ewa Świerżyńska, licencjat pt. „Przeżyciowe metody obrazowania molekularnego blaszki miażdżycowej w badaniach przedklinicznych”.
- 2014 – Robert Oliszewski, licencjat pt. „Nowoczesne metody obrazowania molekularnego w badaniach podstawowych na przykładzie tomografii fluorescencyjnej”.

### **6.4 Recenzje prac licencjackich:**

Recenzowałem łącznie 5 prac licencjackich studentów kierunku elektroradiologia oraz kierunku dietetyka.

## 6.5 Rozdziały w monografiach naukowych i podręcznikach:

Do działalności dydaktycznej i upowszechniającej naukę zalicza się też 14 rozdziałów w monografiach i podręcznikach dla lekarzy, w tym 9 jako pierwszy autor oraz współautorstwo kursu internetowego w ramach platformy e-learningowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Tematyka rozdziałów związana jest z zagadnieniami dotyczącymi podstaw fizjologicznych i patofizjologicznych regulacji układu krążenia, czynności nerek, działania substancji naczynioaktywnych oraz adaptacji do wysiłku fizycznego:

Szczepańska-Sadowska Ewa, Żera Tymoteusz: Nadciśnienie tętnicze: patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. Wydanie pierwsze. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2018. ISBN 978-83-7430-565-5. **Rola nerek, apetytu sodowego i pragnienia w rozwoju nadciśnienia tętniczego**, str. 97 – 102.

Żera Tymoteusz: Nadciśnienie tętnicze: patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. Wydanie pierwsze. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2018. ISBN 978-83-7430-565-5. **Związki regulujące przepływ krwi miejscowo**, str. 46 – 49.

Żera Tymoteusz., Kasarełło Kaja: Nadciśnienie tętnicze: patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. Wydanie pierwsze. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2018. ISBN 978-83-7430-565-5. **Związki oksydoredukcyjne w patogenezie nadciśnienia tętniczego**, str. 44 – 46.

Żera Tymoteusz, Wojno Olena, Cudnoch-Jędrzejewska Agnieszka: Hipertensjologia: podręcznik Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. T. 1. Wydanie pierwsze. Gdańsk: ViaMedica, 2016. ISBN 978-83-6547-676-0. **Patofizjologia nadciśnienia tętniczego. Czynniki humoralne i endokrynne**, str. 28 – 31.

Śmietanowski Maciej, Żera Tymoteusz, Cudnoch-Jędrzejewska Agnieszka: Kardiologia sportowa w praktyce klinicznej. Wydanie pierwsze. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2016. ISBN 978-83-200-5064-6. **Fizjologia wysiłku fizycznego**, str. 3 – 10.

Szczepańska-Sadowska Ewa, Żera Tymoteusz: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Wydanie drugie. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2015. ISBN 978-83-7430-468-9. **Rola nerek, apetytu sodowego i pragnienia w rozwoju nadciśnienia tętniczego**, str. 108 – 113.

Żera Tymoteusz, Kasarełło Kaja: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Wydanie drugie. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2015. ISBN 978-83-7430-468-9. **Związki oksydoredukcyjne w patogenezie nadciśnienia tętniczego**, str. 62 – 63.

Żera Tymoteusz: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Wydanie drugie. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2015. ISBN 978-83-7430-468-9. **Związki regulujące przepływ krwi miejscowo**, str. 63 – 66.

Żera Tymoteusz: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Wydanie pierwsze. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2011. ISBN 978-83-7430-303-3. **Adrenomedulina**, str. 65-66.

Żera Tymoteusz: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Wydanie pierwsze. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2011. ISBN 978-83-7430-303-3. **Związki oksydoredukcyjne w patogenezie nadciśnienia tętniczego**, str. 88-89.

Żera Tymoteusz, Szczepańska-Sadowska Ewa: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Wydanie pierwsze. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2011. ISBN 978-83-7430-303-3. **Rola nerek w rozwoju nadciśnienia tętniczego**, str. 129-133.

Ufnal Marcin, Żera Tymoteusz: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Wydanie pierwsze. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2011. ISBN 978-83-7430-303-3. **Cytokiny w regulacji ciśnienia tętniczego**, str. 138-141.

Ufnal Marcin, Żera Tymoteusz, Szczepańska-Sadowska Ewa: Układ nerwowy a choroby układu sercowo-naczyniowego. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2009. ISBN 978-83-7430-190-9. **Cytokiny w zaburzeniach ośrodkowej regulacji układu krążenia**, str. 249-270.

Żera Tymoteusz, Ufnal Marcin: Nadciśnienie tętnicze. Wydanie trzecie. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2007. ISBN 978-83-7430-131-2. **Czynnik ouabainopodobny**, str. 259-262.

2014 - współautorstwo wykładu „**Patofizjologia migotania przedsionków**” w ramach platformy e-learningowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

2007 – 2012 w ramach działalności upowszechniającej naukę prowadziłem szereg wykładów dla słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku w Warszawie.

## **7. Działalność organizacyjna:**

2016 – obecnie – przedstawiciel nauczycieli akademickich w Senacie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

2014 – 2018 – koordynacja i opieka nad kursem fizjologii z patofizjologią dla studentów medycyny w ramach studiów 4-letnich English Division, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

2012 – 2014 – udział w komisjach przetargowych przy zakupach aparatury w ramach projektu CePT (Projekt Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii realizowany w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka lata 2007 – 2013, Priorytet 2 Infrastruktura strefy B+R, Działanie 2.2 Wsparcie tworzenia wspólnej infrastruktury badawczej jednostek naukowych).

2004 – 2005 – członek Komisji Rekrutacyjnej, WUM.

## 8. Nagrody:

26.10.2015 – Nagroda Indywidualna Dydaktyczna III Stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

19.09.2011 – Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia za cykl 9 publikacji dotyczących badań nad rolą angiotensyny II, wazopresyny, oksytocyny i cytokin prozapalnych w zaburzeniach ośrodkowej regulacji układu krążenia w pozawałowej niewydolności serca i w stresie.

28.07.2008 – Zespołowa Nagroda Naukowa Pierwszego Stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za cykl prac pt. "Badania nad rolą neuropeptydów w neurogennej regulacji układu krążenia".

## 9. Członkostwo w towarzystwach naukowych:

2011 – obecnie – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

2011 – obecnie – European Society of Cardiology

## 10. Analiza bibliometryczna:

Liczba cytowań z bazy Web of Science z dn. 29.03.2019, (bez autocytowań) = 173.

Indeks Hirscha z bazy Web of Science z dn. 29.03.2019 = 7.

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNISW	IF	MNISW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	10,312	111	25,993	245
Opisy przypadków	.	.	0,536	15
Prace poglądowe	2,130	20	8,881	94
<b>RAZEM</b>	<b>12,442</b>	<b>131</b>	<b>35,410</b>	<b>354</b>

Łącznie:

IF = 47,852

MNISW = 485

Informacje dodatkowe				
	IF	MNISW	IF	MNISW
Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism	3,154		.	
Listy do redakcji czasopism	.		.	
Publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych	.		.	
<b>RAZEM</b>	<b>3,154</b>		<b>.</b>	

04.04.2019 T. Grotas 23