

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko

Krzysztof Krzemiński

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

1978 – dyplom lekarza medycyny (Akademia Medyczna w Białymstoku, Wydział Lekarski).

1982 – dyplom specjalisty I stopnia w zakresie chorób wewnętrznych.

1986 – dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy pt. „Dynamika zmian czynności układu krążenia i wskaźników zdolności wysiłkowej w czasie treningu aerobowego u ludzi” (Instytut-Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie; promotorem pracy doktorskiej była prof. dr hab. med. Krystyna Nazar)

1988 – dyplom specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych (Państwowy Szpital Kliniczny im. W. Orłowskiego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie).

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

1978-1982 – asystent w Oddziale Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Radomiu.

1982-1986 – studia doktoranckie w Zakładzie Fizjologii Stosowanej Instytutu – Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie.

1984-1988 – asystent wolontariusz w Klinice Chorób Wewnętrznych Państwowego Szpitala Klinicznego im. Witolda Orłowskiego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

1986 – do chwili obecnej – starszy asystent, adiunkt, specjalista w Zakładzie Fizjologii Stosowanej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Warszawie.

2008 – do chwili obecnej – specjalizacja w dziedzinie kardiologii w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Kierownik Kliniki - prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski).

4. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Cykl prac monotematycznych pt.: „Ocena reakcji hormonalnych, ze szczególnym uwzględnieniem adrenomeduliny, oraz odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na wysiłki fizyczne o różnej charakterystyce u ludzi zdrowych i chorych z niewydolnością serca”.

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

Na cykl ten składa się siedem wymienionych niżej w kolejności chronologicznej oryginalnych publikacji naukowych:

1. Krzemiński K, Kruk B, Wójcik-Ziółkowska E, Kozera J, Cybulski G, Nazar K. Effect of static handgrip on plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure and healthy subjects. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 199-210 (*impact factor - 1,406, punktacja KBN/MNSW – 9*).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu hipotezy badawczej, zebraniu danych klinicznych, zaplanowaniu i wykonaniu badań wysiłkowych (pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości skurczów i objętości wyrzutowej serca), wykonaniu obliczeń i analizy statystycznej wyników, napisaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 79%.

2. Krzemiński K, Mikulski T, Kruk B, Nazar K. Plasma adrenomedullin response to maximal exercise in healthy subjects. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 225- 232 (*impact factor - 1,674, punktacja KBN/MNSW – 10*).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu badań wysiłkowych (pomiar maksymalnego pobierania tlenu przez organizm, częstości skurczów serca i ciśnienia tętniczego krwi), wykonaniu obliczeń i analizy statystycznej wyników, napisaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 85 %.

3. Krzemiński K, Mikulski T, Nazar K. Effect of prolonged dynamic exercise on plasma adrenomedullin concentration in healthy young men. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57(4): 571- 581 (*impact factor - 2,974, punktacja KBN/MNSW – 20*).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu badań wysiłkowych (pomiar maksymalnego pobierania tlenu przez organizm, częstości

skurczów serca i ciśnienia tętniczego krwi), wykonaniu obliczeń i analizy statystycznej wyników, napisaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 85 %.

4. Krzemiński K, Nazar K, Cybulski G, Mikulski T. Effect of adrenergic blockade on plasma adrenomedullin concentration during static handgrip in patients with heart failure. Clin Physiol Funct Imaging, 2006; 26: 328-334 (*impact factor* - 2,974, *punktacja KBN/MNSW* - 20).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu hipotezy badawczej, zebraniu danych klinicznych, zaplanowaniu i wykonaniu badań wysiłkowych (pomiar ciśnienia tętniczego krwi i częstości skurczów serca), wykonaniu obliczeń, analizy statystycznej wyników i rycin, napisaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

5. Krzemiński K, Cybulski G, Nazar K. Relationships between plasma adrenomedullin concentration and systolic time intervals during static handgrip in patients with heart failure. Clin Physiol Funct Imaging, 2009; 29: 114-122 (*impact factor* - 1,333, *punktacja KBN/MNSW* - 13).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu oraz wykonaniu badań spoczynkowych i wysiłkowych (badania polikardiograficzne, pomiar ciśnienia tętniczego krwi), wykonaniu obliczeń i analizy statystycznej wyników, napisaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

6. Krzemiński K, Cybulski G, Ziemba A, Nazar K. Cardiovascular and hormonal responses to static-handgrip in young and older healthy men. Eur J Appl Physiol, 2012;.112: 1315-1325 (*impact factor* - 2,147, *punktacja KBN/MNSW* - 32).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu oraz wykonaniu badań spoczynkowych i wysiłkowych (badania polikardiograficzne, pomiar ciśnienia tętniczego krwi), wykonaniu obliczeń, analizy statystycznej wyników i rycin, napisaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

7. Krzemiński K, Pawłowska-Jenerowicz W. The relationships between plasma adrenomedullin and endothelin-1 concentrations and Doppler echocardiographic indices of left ventricular function during static exercise in healthy men. J Hum Kinet, 2012; 33: 81-89 (*impact factor* - 0,329, *punktacja KBN/MNSW* - 13).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu badań, wykonaniu badań spoczynkowych i wysiłkowych (badania echokardiograficzne), wykonaniu obliczeń, analizy statystycznej wyników i rycin, napisaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

Sumaryczny impact factor wyżej wymienionych publikacji wynosi **10,801** (**107** punktów KBN/MNiSW).

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

Wprowadzenie

W zależności od rodzaju skurczów mięśni szkieletowych wyróżnia się wysiłki dynamiczne i statyczne. Zarówno wysiłek dynamiczny jak i statyczny powodują wzrost częstości skurczów i objętości minutowej (Q) serca. Podczas **wysiłku dynamicznego**, charakteryzującego się naprzemiennymi skurczami i rozkurczami izotonicznymi mięśni, wzrost objętości minutowej jest spowodowany w znacznym stopniu wzrostem częstości skurczów serca. Zwiększa się też objętość wyrzutowa, dzięki zwiększeniu dopływu krwi do serca i kurczliwości mięśnia sercowego. Całkowity opór obwodowy zmniejsza się na skutek działania czynników naczyniorozszerzających uwalnianych w obszarze pracujących mięśni. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wzrasta liniowo ze wzrostem obciążenia, natomiast ciśnienie rozkurczowe zwykle obniża się. Cechą charakterystyczną **wysiłków statycznych**, podczas których rośnie napięcie mięśni, jest znaczny wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Wzrost objętości minutowej serca następuje przede wszystkim w wyniku zwiększenia częstości skurczów serca i jest nieproporcjonalnie duży w stosunku do zapotrzebowania na tlen pracujących mięśni. Objętość wyrzutowa serca przy obciążeniach większych niż 20% maksymalnej siły skurczu dowolnego zaangażowanej grupy mięśni (*maximal voluntary contraction, MVC*) może ulec znacznemu zmniejszeniu. Przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego krwi u ludzi zdrowych jest przede wszystkim zwiększenie objętości minutowej serca, przy braku istotnych zmian całkowitego obwodowego oporu naczyniowego. U ludzi z dysfunkcją lewej komory serca przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w czasie wysiłków statycznych może być wzrost obwodowego oporu naczyniowego, przy braku zmian objętości minutowej serca.

Alam i Smirk (1937) udowodnili, że w kształtowaniu reakcji ciśnieniowej na wysiłek statyczny dużą rolę odgrywa aktywacja współczulnego układu nerwowego zapoczątkowana pobudzeniem zakończeń wolnoprzewodzących włókien nerwowych typu III i IV (receptorów metabolicznych) w pracujących mięśniach przez produkty beztlenowej przemiany materii [1]. Działanie miejscowych czynników naczyniorozszerzających jest hamowane przez naczyniozężające nerwy współczulne. Odpowiedź układu współczulnego na pobudzenia dośrodkowe z pracujących mięśni może być modulowana przez odruchy z baroreceptorów szyjnych. Różnice w odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek dynamiczny i statyczny zależą w dużym stopniu od masy pracujących mięśni [2, 3].

Jeden z obszarów moich zainteresowań dotyczy udziału hormonów, szczególnie adrenomeduliny (ADM), w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego podczas wysiłków fizycznych.

Badania eksperymentalne i kliniczne ostatnich lat wykazały, że ADM bierze udział w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych zachodzących w organizmie człowieka.

ADM jest peptydem zbudowanym z 52 aminokwasów, wyodrębnionym z tkanki guza chromochłonnego nadnerczy 19 lat temu. Peptyd ten powstaje z preproadrenomeduliny wytwarzanej głównie w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych w odpowiedzi na działanie sił ścinających przepływu krwi, niedokrwienia, hipoksji, kwasicy metabolicznej oraz pod wpływem katecholamin, angiotensyny II, wazopresyny i cytokin prozapalnych. Gen kodujący preproadrenomedulinę znajduje się na chromosomie 11.

Obecność ADM wykazano nie tylko w śródbłonku naczyniowym, ale także w wielu innych narządach, m.in. w korze i rdzeniu nadnerczy, sercu, płucach, nerkach i ośrodkowym układzie nerwowym [4]. W działaniu ADM pośredniczą receptory o budowie podobnej do receptorów dla kalcytoniny (calcitonin receptor like receptor, CRLR) oraz białka modyfikujące aktywność tych receptorów określane jako RAMP 2 i RAMP 3 (receptor activity modifying protein) [5].

W 1995 roku sklonowano gen kodujący błonowy receptor ADM (ADM-R) [6]. Receptor ten jest członkiem rodziny receptorów błonowych związanych z białkiem G.

Działanie ADM polega głównie na rozszerzaniu naczyń krwionośnych oraz zwiększaniu wydalania sodu i wody przez zwiększenie filtracji kłębuszkowej i hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu. Wielu autorów wykazało powiązanie ADM z układem renina-angiotensyna-aldosteron [7]. Stwierdzono, że ADM hamuje angiotensynę II i wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Dodanie angiotensyny II do kardiomiocytów *in vitro* powodowało wzrost ekspresji ADM-mRNA i nasilenie uwalniania ADM przez kardiomiocyty przy ich rozciąganiu [8].

Istnieją kontrowersje co do wpływu ADM na kurczliwość mięśnia sercowego. Jedni autorzy uważają, że ADM ma działanie inotropowe dodatnie, inni zaś są zdania, że ma działanie inotropowe ujemne lub nie ma wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego [9, 10, 11].

Badania na zwierzętach wykazały, że ADM zwiększa pojemność minutową serca nie tylko poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego ale również poprzez dodatnie działanie inotropowe na serce [12, 13]. Wykazano również, że w działaniu inotropowym ADM

pośredniczą receptory CRLR. Pobudzenie tych receptorów powoduje, przez stymulację cykazy adenylowej, wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP), co prowadzi do aktywacji swoistych kinaz białkowych oraz fosforylacji białek komórkowych w sarkolemmie, siateczce sarkoplazmatycznej i kurczliwych miofilamentach [14, 15]. W doświadczeniach na szczurach wykazano, że ADM może zwiększać kurczliwość mięśnia sercowego poprzez bezpośredni (niezależny od cAMP) wpływ na kanały wapniowe siateczki sarkoplazmatycznej i na kanały wapniowe typu L [16]. Efektem tego działania jest przyspieszone uwalnianie jonów wapnia z siateczki i zwiększony ich napływ przez kanały typu L do komórki w czasie potencjału czynnościowego. Niektórzy autorzy uważają, że w działaniu inotropowym ADM pośredniczą specyficzne błonowe receptory AM-R kardiomiocytów [6].

Klon cDNA AM-R zlokalizowano m.in. w mięśniu sercowym, płucach i nadnerczach szczura. Przypuszcza się również, że ADM może zwiększać kurczliwość mięśnia sercowego w sposób pośredni poprzez pobudzenie układu współczulnego na poziomie ośrodkowego układu nerwowego [17].

W działaniu naczyniorozszerzającym ADM może pośredniczyć tlenek azotu (NO). ADM pobudza syntezę NO oraz zmniejsza wydzielanie endoteliny-1 i katecholamin. Końcowym efektem tego działania jest zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego

Właściwości hipotensyjne, inotropowe i diuretyczne ADM oraz jej interakcje z substancjami wazoaktywnymi wskazują na potencjalny udział tego peptydu w regulacji ciśnienia tętniczego krwi i kurczliwości mięśnia sercowego oraz w utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej podczas wysiłków fizycznych.

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele danych dotyczących wpływu bodźców fizjologicznych na wydzielanie ADM. Niewiele jest również danych dotyczących wpływu wysiłku fizycznego na wydzielanie ADM. Nie jest też znany udział ADM w mechanizmach adaptacyjnych układu krążenia, m.in. nie wiadomo czy ADM wywiera wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego podczas wysiłku fizycznego. Większość dotychczasowych badań wykonywana była w spoczynku, a wyniki nielicznych badań z wykorzystaniem wysiłków dynamicznych u ludzi zdrowych i chorych na choroby układu krążenia nie są zgodne [18, 19, 20]. Rozbieżności w wynikach badań dotyczących wpływu wysiłku fizycznego na stężenie ADM we krwi przypuszczalnie związane są z niewielką liczbą ludzi, u których wykonano te

badania, ich różnym wiekiem i stanem zdrowia, nieokreślonym stopniem wytrenowania oraz stosowaniem wysiłków o niskiej intensywności i krótkim czasie trwania.

Celem niżej omówionych prac było poznanie obrazu zmian stężenia we krwi wybranych hormonów, szczególnie ADM, wraz z towarzyszącymi im zmianami czynności układu sercowo-naczyniowego podczas wysiłków o różnej charakterystyce oraz zbadanie współzależności między tymi zmianami u ludzi zdrowych i pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Ponadto starano się uzyskać nowe informacje na temat mechanizmów stymulowanego wysiłkiem fizycznym wydzielania ADM. Jest to zagadnienie nowe, ważne zarówno dla wyjaśnienia fizjologicznych mechanizmów kontroli czynności układu krążenia, jak i szeregu praktycznych zagadnień rehabilitacji kardiologicznej.

W dalszej perspektywie wyniki niniejszych badań mogą mieć znaczenie praktyczne w medycynie klinicznej poprzez opracowanie nowych terapii dla pacjentów z chorobami układu krążenia oraz użycie ADM jako biomarkera niewydolności serca.

Badaniami objęto ludzi zdrowych, młodych i w podeszłym wieku, oraz pacjentów z pozawałową niewydolnością serca w klasie II/III według New York Heart Association (NYHA).

Omówienie prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego

W pierwszej serii badań analizowano zmiany stężenia we krwi ADM, katecholamin, hormonu wzrostu, kortyzolu, przedsionkowego peptydu natriuretycznego i interleukiny-6 oraz wskaźników czynności układu sercowo-naczyniowego podczas wysiłku o wzrastającej intensywności wykonywanego do granic tolerancji oraz podczas długotrwałego wysiłku dynamicznego u młodych zdrowych mężczyzn.

Wysiłki maksymalne o stopniowo wzrastającej intensywności aż do odmowy są wykorzystywane do bezpośredniego pomiaru maksymalnego pobierania tlenu przez organizm (pułapu tlenowego, VO_2 max) w ocenie ogólnej wydolności fizycznej i tolerancji wysiłku. Pomiar VO_2 max wykorzystywane są także w ocenie efektywności treningu sportowego i postępów rehabilitacji kardiologicznej.

Długotrwałe wysiłki dynamiczne stosowane są zazwyczaj przez sportowców w treningu wyczynowym, natomiast w życiu codziennym często wykonują je ludzie z upośledzoną funkcją układu krążenia.

Wyniki badań (*poz. 2 spisu publikacji*) przeprowadzonych w czasie **wysiłku o stopniowo wzrastającej intensywności aż do odmowy** na cykloergometrze rowerowym u młodych zdrowych mężczyzn ($24,2 \pm 1,0$ lata) wykazały niewielkie obniżenie stężenia ADM we krwi przy końcu wysiłku, któremu towarzyszył istotny wzrost stężenia noradrenaliny, adrenaliny, hormonu wzrostu i mleczanu we krwi oraz obniżenie ciśnienia rozkurczowego krwi. Stężenie ADM we krwi było skorelowane ujemnie ze skurczowym i średnim ciśnieniem tętniczym krwi oraz ze stężeniem mleczanu we krwi. Wysiłkowe zmiany stężenia ADM we krwi korelowały dodatnio ze zmianami ciśnienia rozkurczowego krwi.

Jest wysoce prawdopodobne, że niewielkie obniżenie stężenia ADM we krwi obwodowej w czasie wysiłku maksymalnego może być wynikiem zwiększonego jej wiązania się z receptorami komórek śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych lub innych tkanek. Dodatnia korelacja między wysiłkowymi zmianami stężenia ADM we krwi i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wydaje się potwierdzać tę hipotezę.

Ujemna korelacja między stężeniem ADM we krwi a skurczowym i średnim ciśnieniem tętniczym krwi przy końcu wysiłku może być podstawą do przypuszczenia, że ADM zapobiega nadmiernemu wzrostowi ciśnienia tętniczego krwi podczas wysiłku maksymalnego u ludzi zdrowych.

Wyniki badań (*poz. 3 spisu publikacji*) przeprowadzonych w czasie **90-minutowego wysiłku z obciążeniem odpowiadającym 70% maksymalnej częstości skurczów serca** (HR max) u młodych zdrowych mężczyzn ($25,1 \pm 1,0$ lat) wykazały wzrost stężenia ADM i interleukiny-6 we krwi w 90-minucie wysiłku, podczas gdy wzrost stężenia noradrenaliny, adrenaliny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego we krwi oraz aktywności reninowej osocza był istotny już w 30-minucie wysiłku.

Stężenie we krwi ADM przy końcu wysiłku było skorelowane dodatnio ze stężeniem noradrenaliny, przedsionkowego peptydu natriuretycznego i interleukiny-6.

Wysiłkowy przyrost stężenia ADM był skorelowany dodatnio z przyrostem stężenia noradrenaliny oraz ujemnie ze zmianami rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Ponadto wykazano dodatnią korelację między aktywnością reninową osocza a stężeniem noradrenaliny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego we krwi. Stwierdzono także dodatnią korelację między wysiłkowymi przyrostami stężenia adrenaliny i interleukiny-6 we krwi.

Dodatnia korelacja między wysiłkowymi przyrostami stężenia we krwi ADM i noradrenaliny oraz między stężeniem ADM i interleukiny-6 we krwi w czasie długotrwałego wysiłku dynamicznego może wskazywać na związek wydzielania ADM ze wzrostem aktywności układu współczulnego i udziałem cytokin w stymulacji produkcji i/lub uwalniania ADM.

Istnieje piśmiennictwo wskazujące na występowanie dodatniej zależności między wzrostem ekspresji mRNA-ADM a aktywnością kinazy białkowej A i kinazy białkowej C w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych i nadnerczy [21, 22, 23].

Jest bardzo prawdopodobne, że noradrenalina, działając za pośrednictwem receptorów adrenergicznych typu α (aktywacja kinazy białkowej C zależnej od diacyloglicerolu) oraz typu β (aktywacja kinazy białkowej A zależnej od cAMP), stymuluje ekspresję mRNA-ADM w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych i komórkach mięśnia sercowego [24].

W badaniach na izolowanych kardiomiocytach wykazano, że cytokiny mogą stymulować produkcję i uwalnianie ADM przez komórki mięśnia sercowego [25]. Wśród czynników stymulujących ekspresję genu interleukiny-6 w komórkach mięśni szkieletowych podczas długotrwałego wysiłku fizycznego najczęściej wymienia się zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} i zawartości glikogenu mięśniowego [26, 27].

Dodatnia korelacja między stężeniem we krwi ADM i przedsionkowego peptydu natriuretycznego może sugerować uwalnianie ADM przez kardiomiocyty w odpowiedzi na „zmęczenie serca” (EICF- exercise-induced cardiac fatigue) podczas długotrwałego wysiłku dynamicznego. Zjawisko to polega na przejściowym pogorszeniu funkcji skurczowej i rozkurczowej serca z towarzyszącym wzrostem stężenia we krwi markerów niewydolności serca (predsionkowego peptydu natriuretycznego, peptydu natriuretycznego typu B, NT-proBNP) i/lub markerów martwicy mięśnia sercowego (troponin, mioglobiny) u ludzi zdrowych [28]. Dotychczas nie poznano mechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie EICF ani nie wykryto zależności między pojawieniem się EICF a czasem trwania i intensywnością wysiłku fizycznego. Wśród możliwych przyczyn zmęczenia serca wymienia się niedokrwienie i/lub uszkodzenie mięśnia sercowego, zmniejszenie wrażliwości receptorów β_1 na katecholaminy, zmiany w metabolizmie komórkowym związane ze wzrostem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, zmiany wrażliwości miofilamentów na jony wapnia oraz zmniejszenie szybkości

usuwania jonów Ca^{2+} z sarkoplazmy na skutek zmniejszenia aktywności ATP-azy wapniowej w błonie siateczki sarkoplazmatycznej [29].

Stwierdzona w niniejszej pracy dodatnia korelacja między stężeniem noradrenaliny we krwi a aktywnością reninową osocza wskazuje na istnienie związku między zwiększoną aktywnością współczulną i pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron podczas długotrwałego wysiłku fizycznego u zdrowych ludzi.

Z piśmiennictwa wynika, że ADM i przedsionkowy peptyd natriuretyczny antagonizują naczyniozężające działanie angiotensyny II i endoteliny-1 oraz hamują sekrecję aldosteronu, reniny i wazopresyny. Peptydy te posiadają zdolność aktywacji cyklazy adenylowej i cyklazy guanylowej oraz dodatkowo stymulują szlak tlenek azotu-cykliczny guanylomono fosforan (NO-cGMP) w cytoplazmie komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [30, 31, 32].

Ujemna korelacja między zmianami stężenia ADM we krwi i ciśnienia rozkurczowego krwi wskazuje na udział ADM w regulacji ciśnienia tętniczego krwi podczas długotrwałego wysiłku fizycznego.

W drugiej serii badań analizowano zmiany stężenia we krwi ADM, noradrenaliny, adrenaliny, endoteliny-1 i aktywności reninowej osocza oraz wskaźników czynności układu sercowo-naczyniowego podczas wysiłku statycznego typu handgrip (zaciśnięcie dłoni na dynamometrze - 30% MVC) u ludzi zdrowych, młodych i w podeszłym wieku, oraz u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Starano się uzyskać nowe informacje na temat zależności między zmianami wskaźników funkcji skurczowej lewej komory serca i stężenia we krwi wybranych hormonów, szczególnie ADM.

W badaniach tych dokonano pomiaru objętości wyrzutowej serca (SV), czasu trwania okresu przedwyrzutowego (PEP) i okresu wyrzucania lewej komory serca (LVET) (metodą reografii impedancyjnej) oraz prędkości przepływu krwi (PV) w aorcie wstępującej (metodą Dopplera fali ciągłej w projekcji nadmostkowej). Ponadto obliczano wskaźnik kurczliwości mięśnia sercowego PEP/LVET, frakcję wyrzutową lewej komory serca (EF), przyspieszenie przepływu krwi w aorcie wstępującej (MA) oraz całkowity obwodowy opór naczyniowy (TPR).

Z piśmiennictwa wynika, że PEP koreluje ujemnie z maksymalną szybkością skracania się włókien okrężnych mięśnia sercowego, maksymalną szybkością narastania ciśnienia w lewej komorze serca i SV oraz dodatnio z ciśnieniem późnorozkurczowym w lewej komorze serca (LVEDP). Wskaźnik PEP/LVET koreluje ujemnie z EF i SV. Uważa się, że PEP/LVET jest

dobrym wskaźnikiem kurczliwości mięśnia sercowego. Wskaźnik ten jest pośrednio wyrazem szybkości przyrostu ciśnienia w lewej komorze serca (dp/dt), a więc szybkości z jaką mięsień sercowy wytwarza takie ciśnienie, aby masa krwi w początkowym okresie wyrzucania osiągnęła odpowiednie przyspieszenie [33, 34, 35]. Istnieje także piśmiennictwo wskazujące na występowanie silnej korelacji między wskaźnikami funkcji skurczowej lewej komory serca uzyskanymi przy użyciu metod inwazyjnych ($peak\ dp/dt$, Q_{max} , dQ_{max}/dt) a szczytową prędkością i przyspieszeniem przepływu krwi w aorcie wstępującej. Wskaźniki te są wrażliwe na zmiany kurczliwości mięśnia sercowego, niewrażliwe na zmiany obciążenia następczego i tylko w niewielkim stopniu wrażliwe na zmiany obciążenia wstępnego [36, 37].

Związane z wiekiem fizjologiczne zmiany w czynności rozkurczowej lewej komory predysponują do rozwoju rozkurczowej niewydolności serca. Zwiększona prędkość fali tętna i dłuższy czas wyrzucania lewej komory serca przyczyniają się do wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego krwi i ciśnienia tętna. W konsekwencji prowadzi to do nadmiernego obciążenia serca, wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i przerostu mięśnia lewej komory serca. Serce staje się hiporeaktywne na stymulację współczulną, co w efekcie prowadzi do mniejszego wzrostu częstości skurczów serca i kurczliwości mięśnia sercowego podczas wysiłków fizycznych u ludzi w podeszłym wieku. W procesie starzenia się organizmu dochodzi także do dysfunkcji śródbłonka naczyniowego oraz upośledzenia kontroli baroreceptorów tętnicznych [38, 39].

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że mechanizmy reakcji układu krążenia na wysiłek statyczny u ludzi zdrowych i chorych z niewydolnością serca są odmienne. W aktywacji układu współczulno-nadnerczowego podczas wysiłku statycznego u chorych z niewydolnością serca dużą rolę odgrywa mechanizm odruchowy zapoczątkowany pobudzeniem mechanoreceptorów w mięśniach pracujących. Dysfunkcji lewej komory serca towarzyszy nadmierna i przewlekła aktywacja układu współczulnego, która objawia się wzrostem stężenia katecholamin we krwi. Przewlekła hipoksja tkanek oraz nadmierna aktywacja układów neurohormonalnych w niewydolności serca powodują między innymi wzrost produkcji i uwalniania endoteliny-1 przez komórki śródbłonka naczyniowego. Peptyd ten zwiększa aktywność układu współczulnego, nasila naczynioskurczowe działanie noradrenaliny oraz stymuluje układ renina-angiotensyna-aldosteron [40].

Wyniki badań (*poz. 6 i 7 spisu publikacji*) przeprowadzonych w czasie **wysiłku statycznego typu handgrip u zdrowych mężczyzn**, młodych (18-22 lata) i w podeszłym wieku (60-70 lat) wykazały istotny wzrost stężenia ADM i endoteliny-1 we krwi oraz aktywności reninowej osocza tylko u osób w podeszłym wieku. Wzrost stężenia noradrenaliny i adrenaliny we krwi podczas wysiłku był istotnie większy u osób w podeszłym wieku niż u ludzi młodych.

Częstość skurczów i objętość minutowa serca podczas wysiłku były istotnie mniejsze u osób w podeszłym wieku niż u ludzi młodych, natomiast przebieg zmian ciśnienia tętniczego krwi był podobny w obu grupach badanych. Wysiłek statyczny powodował wydłużenie okresu przedwyrzutowego, skrócenie okresu wyrzucania lewej komory serca, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca i podwyższenie obwodowego oporu naczyniowego u osób w podeszłym wieku, natomiast nie miał istotnego wpływu na czas trwania podokresów skurczu lewej komory serca, objętość wyrzutową serca i obwodowy opór naczyniowy u ludzi młodych.

Wysiłkowe przyrosty stężenia we krwi ADM u ludzi w podeszłym wieku były skorelowane dodatnio z przyrostami stężenia noradrenaliny i endoteliny-1 oraz ze zmianami aktywności reninowej osocza, natomiast wysiłkowe przyrosty stężenia we krwi endoteliny-1 były skorelowane dodatnio ze zmianami stężenia noradrenaliny, aktywności reninowej osocza, obwodowego oporu naczyniowego oraz skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi.

Dodatnie korelacje między wysiłkowymi przyrostami stężenia we krwi ADM i endoteliny-1 oraz katecholamin mogą wskazywać na współdziałanie tych hormonów w kształtowaniu reakcji układu sercowo-naczyniowego na wysiłek statyczny u ludzi zdrowych w podeszłym wieku.

W procesie starzenia się organizmu dochodzi do zaburzenia dynamicznej równowagi pomiędzy wytwarzaniem substancji naczyniorozszerzających i naczyniozwężających na korzyść substancji naczyniozwężających, co w efekcie prowadzi do wzrostu obwodowego oporu naczyniowego i upośledzenia obwodowego przepływu krwi [41].

Ujemna korelacja między wysiłkowymi zmianami objętości wyrzutowej serca i całkowitego obwodowego oporu naczyniowego przemawia za udziałem obwodowego oporu naczyniowego w kształtowaniu reakcji hemodynamicznej na wysiłek statyczny u ludzi w podeszłym wieku.

Dodatnia korelacja między stężeniem noradrenaliny we krwi a aktywnością reninową osocza potwierdza istniejącą i wykazaną w innych badaniach zależność między aktywnością współczulną a pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Wyniki badań niniejszej pracy wykazały istotne wydłużenie czasu trwania okresu przedwyrzutowego, zwiększenie PEP/LVET oraz zmniejszenie prędkości i przyspieszenia przepływu krwi w aorcie wstępującej podczas wysiłku statycznego u ludzi w podeszłym wieku. Zmiany te są wyrazem osłabienia sprawności dynamicznej lewej komory serca.

Ujemna korelacja między wzrostem stężenia ADM we krwi i wymienionymi wyżej niekorzystnymi zmianami czynności serca podczas wysiłku statycznego u ludzi w podeszłym wieku przemawia za udziałem ADM w ograniczaniu skutków obciążeń statycznych.

Wyniki badań (*poz. 1 spisu publikacji*) przeprowadzonych w czasie **wysiłku statycznego typu handgrip (30% MVC) u mężczyzn** (67 ±3,5 lat; EF 51%) **z przewlekłą niewydolnością serca** w klasie II/III wg NYHA i u zdrowych mężczyzn w podobnym wieku (grupa kontrolna) wykazały istotny wzrost stężenia ADM i katecholamin we krwi w obu grupach badanych. Stężenie ADM i noradrenaliny we krwi zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku było istotnie wyższe u chorych z niewydolnością serca niż u ludzi zdrowych.

Częstość skurczów serca i ciśnienie tętnicze krwi w czasie wysiłku były podobne w obu grupach badanych, natomiast objętość wyrzutowa serca była istotnie mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca niż u ludzi zdrowych. Całkowity obwodowy opór naczyniowy wykazywał silną tendencję wzrostową u pacjentów z niewydolnością serca.

Stężenie we krwi ADM korelowało dodatnio ze stężeniem noradrenaliny oraz ujemnie z objętością wyrzutową serca w obu grupach badanych. Stwierdzono także ujemną korelację między objętością wyrzutową serca i całkowitym naczyniowym oporem obwodowym w obu grupach badanych.

Uzyskane wyniki wskazują na związek wydzielania ADM ze wzrostem aktywności układu współczulnego i obciążenia następczego lewej komory serca podczas wysiłku statycznego.

Celem kolejnych badań (*poz. 5 spisu publikacji*) była analiza zależności między czasem trwania podokresów skurczu lewej komory serca a stężeniem we krwi ADM i katecholamin podczas wysiłku statycznego typu handgrip u mężczyzn (62,5 ±1,7 lata; EF: 39%) z przewlekłą niewydolnością serca w klasie II/III wg NYHA.

Wysiłek powodował istotny wzrost stężenia ADM i katecholamin we krwi oraz zwiększenie częstości skurczów serca, ciśnienia tętniczego krwi, obwodowego oporu naczyniowego i zmniejszenie objętości wyrzutowej serca. Zmianom tym towarzyszyło wydłużenie okresu

przedwyrzutowego, skrócenie okresu wyrzucania lewej komory serca i zwiększenie wartości wskaźnika kurczliwości mięśnia sercowego PEP/LVET.

Wysiłkowe zmiany stężenia ADM we krwi były skorelowane ujemnie ze zmianami okresu przedwyrzutowego i PEP/LVET oraz dodatkowo ze zmianami okresu wyrzucania lewej komory, objętości wyrzutowej serca, ciśnienia rozkurczowego krwi, obwodowego oporu naczyniowego i stężenia noradrenaliny we krwi. Wysiłkowe zmiany stężenia noradrenaliny i adrenaliny były skorelowane ujemnie ze zmianami okresu przedwyrzutowego i PEP/LVET.

Uzyskane wyniki wskazują na osłabienie sprawności dynamicznej lewej komory serca w czasie wysiłku statycznego u pacjentów z niewydolnością serca.

Z piśmiennictwa wiadomo, że na czas trwania okresu przedwyrzutowego i okresu wyrzucania lewej komory w zaburzeniach kurczliwości lewej komory serca wywierają wpływ dwa przeciwstawne mechanizmy: zmniejszona maksymalna szybkość skracania się włókien mięśniowych i niepełne ich skracanie się podczas skurczu. Pierwszy mechanizm powoduje wydłużenie okresu wyrzucania lewej komory serca, okresu przedwyrzutowego i podokresu skurczu izowolumetrycznego, a drugi jako czynnik dominujący decyduje o wypadkowym skróceniu okresu wyrzucania lewej komory serca. Zjawisko to przyczynia się do obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca, czego wyrazem jest zwiększona wartość wskaźnika kurczliwości PEP/LVET.

Ujemna korelacja między wysiłkowym przyrostem stężenia ADM we krwi i zmianami wymienionych wyżej wskaźników funkcji skurczowej lewej komory serca podczas wysiłku statycznego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca przemawia za udziałem ADM w ograniczaniu skutków obciążeń statycznych.

Należy jednak pamiętać, że w kształtowaniu reakcji układu krążenia na wysiłki statyczne istotny udział mają mechanizmy odruchowe i układ współczulny. Mediatory tego układu, działając poprzez błonowe receptory beta-adrenergiczne zlokalizowane na kardiomiocytach, powodują przyspieszenie czynności serca i wzrost kurczliwości mięśnia sercowego.

W niniejszych badaniach zmiany stężenia we krwi noradrenaliny były skorelowane ujemnie ze zmianami okresu przedwyrzutowego i PEP/LVET oraz dodatkowo ze zmianami stężenia ADM. Dodatnia korelacja między wysiłkowymi przyrostami stężenia ADM i noradrenaliny we krwi może wskazywać na współdziałanie tych hormonów w kształtowaniu reakcji układu sercowo-naczyniowego na wysiłek statyczny.

W celu oceny zależności między aktywnością układu współczulnego i wydzielaniem ADM (*poz. 4 spisu publikacji*) analizowano zmiany stężenia we krwi ADM, noradrenaliny i adrenaliny podczas wysiłku statycznego u mężczyzn ($65 \pm 3,1$ lat; EF: 42%) z przewlekłą niewydolnością serca w klasie II/III wg NYHA leczonych Carvedilolem, nieselektywnym beta-adrenolitykiem, przez okres co najmniej 2-3 miesięcy. Grupę kontrolną stanowili mężczyźni z przewlekłą niewydolnością serca, których nie leczono beta-adrenolitykami. Chorzy w obu grupach nie różnili się w sposób istotny statystycznie pod względem wieku, obecności czynników ryzyka choroby wieńcowej i klasy wydolności wg NYHA.

Wiadomo, że Carvedilol poprzez blokowanie receptorów β_1 i β_2 -adrenergicznych zmniejsza wpływ układu współczulnego na serce, a poprzez blokowanie receptorów α_1 -adrenergicznych powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych i zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Ponadto zmniejsza wydzielanie reniny i hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron [42].

Przedwysiłkowe wartości ciśnienia tętniczego krwi i objętości minutowej serca oraz stężenie we krwi ADM, noradrenaliny i adrenaliny były podobne w obu grupach badanych, natomiast częstość skurczów serca była istotnie mniejsza, a objętość wyrzutowa większa u pacjentów leczonych Carvedilolem niż w kontrolnej grupie chorych. Całkowity obwodowy opór naczyniowy wykazywał silną tendencję do wartości mniejszych u pacjentów leczonych Carvedilolem.

Wzrost częstości skurczów serca i ciśnienia skurczowego krwi oraz zmniejszenie objętości wyrzutowej serca podczas wysiłku statycznego były istotnie mniejsze u pacjentów leczonych Carvedilolem niż w kontrolnej grupie chorych. Zmiany stężenia we krwi noradrenaliny i adrenaliny podczas wysiłku były podobne w obu grupach badanych, natomiast stężenie ADM było istotnie mniejsze u pacjentów leczonych Carvedilolem niż w kontrolnej grupie chorych. Wysiłkowe zmiany stężenia we krwi ADM były skorelowane dodatnio ze zmianami stężenia noradrenaliny oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach badanych.

Wyniki tych badań potwierdzają związek między aktywnością współczulnego układu nerwowego i wydzielaniem ADM podczas wysiłku statycznego.

Wnioski

1. U ludzi zdrowych długotrwały wysiłek dynamiczny i wysiłki statyczne powodują wzrost stężenia adrenomeduliny we krwi.
2. Dodatnia korelacja między wysiłkowymi przyrostami stężenia we krwi adrenomeduliny i noradrenaliny oraz interleukiny-6 w czasie długotrwałego wysiłku dynamicznego może wskazywać na związek wydzielania adrenomeduliny ze wzrostem aktywności układu współczulnego i udziałem cytokin w stymulacji produkcji i/lub uwalniania adrenomeduliny.
3. Dodatnia korelacja między stężeniem we krwi adrenomeduliny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) w czasie długotrwałego wysiłku dynamicznego może sugerować uwalnianie adrenomeduliny przez kardiomiocyty w odpowiedzi na przeciążenie serca podczas długotrwałego wysiłku dynamicznego.
4. Reakcja hemodynamiczna i neurohormonalna na wysiłek statyczny u ludzi zdrowych zależy od wieku: u ludzi w podeszłym wieku (60-70 lat) w przeciwieństwie do ludzi młodych (18-22 lata), zwiększa się istotnie całkowity opór obwodowy, natomiast wzrost częstości skurczów serca i zwiększenie pojemności minutowej serca są mniejsze niż u ludzi młodych. Towarzyszy temu istotne podwyższenie stężenia adrenomeduliny, endoteliny-1 i aktywności reninowej osocza oraz większy niż u ludzi młodych wzrost stężenia amin katecholowych we krwi.
5. Dodatnie korelacje między wysiłkowymi zmianami stężenia we krwi adrenomeduliny i endoteliny-1 oraz katecholamin mogą wskazywać na współdziałanie tych hormonów w kształtowaniu reakcji układu sercowo-naczyniowego na wysiłek statyczny u ludzi zdrowych w podeszłym wieku.
6. U ludzi w podeszłym wieku wysiłek statyczny powoduje osłabienie sprawności dynamicznej lewej komory serca, czego wyrazem jest wydłużenie okresu przedwyrzutowego i skrócenie okresu wyrzucania lewej komory, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca oraz zmniejszenie prędkości przepływu krwi w aorcie wstępującej.
7. Wzrost stężenia we krwi adrenomeduliny i katecholamin oraz wydłużenie okresu przedwyrzutowego, skrócenie okresu wyrzucania lewej komory i zmniejszenie objętości wyrzutowej serca w odpowiedzi na wysiłek statyczny są większe u chorych z niewydolnością serca niż u ludzi zdrowych w podobnym wieku.

8. Ujemna korelacja między wzrostem poziomu adrenomeduliny w osoczu i wymienionymi wyżej niekorzystnymi zmianami czynności serca podczas wysiłku statycznego u ludzi w podeszłym wieku i u chorych z niewydolnością serca przemawia za udziałem adrenomeduliny w ograniczaniu skutków obciążeń statycznych.
9. Mniejszy wzrost stężenia adrenomeduliny we krwi podczas wysiłku statycznego u pacjentów leczonych nieselektywnym beta-adrenolitykiem niż w kontrolnej grupie chorych potwierdza związek między aktywnością układu współczulnego i wydzielaniem adrenomeduliny.

Piśmiennictwo

1. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol*, 1937; 89: 372-383
2. Blomqvist CG. Exercise physiology: clinical aspects. *Cardiovasc Clin*, 1978; 9: 1-12
3. Lewis SF, Snell PG, Taylor WF, Hamra M, Graham RM, Pettinger WA, Blomqvist CG. Role of muscle mass and mode of contraction in circulatory responses to exercise. *Cardiovasc Clin*, 1985; 15: 175-183
4. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*, 2000; 21:138-67
5. Entzeroth M, Doods HN, Wieland HA, Wiene W. Adrenomedullin mediates vasodilation via CGRP1 receptors *Life Sci*, 1995; 56: 19-25
6. Kapas S, Catt KJ, Clark AJ. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem*, 1995; 270: 25344-25347
7. Takahashi K, Hirose T, Mori N, Morimoto R, Kohzaki M, Imai Y, Totsune K. The renin-angiotensin system, adrenomedullins and urotensin II in the kidney: possible renoprotection via the kidney peptide systems. *Peptides*, 2009; 30: 1575-1585
8. Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Imamura T, Koiwaya Y, Kangawa K, Komuro I, et al. Enhanced adrenomedullin production by stretching in cultured rat cardiomyocytes. *Hypertension*, 2000; 35: 1210-1214
9. Szokodi I, Kinnunen P, Ruskoaho H. Inotropic effect of adrenomedullin in the isolated perfused rat heart. *Acta Physiol Scand*, 1996; 156: 151-152
10. Mukherjee R, Multani MM, Sample JA, Dowdy KB, Zellner JL, Hoover DB, Spinale FG. Effects of adrenomedullin on human myocyte contractile function and beta-adrenergic response. *Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2002; 7: 235-240
11. Stangl V, Dschietzig T, Bramlage P, Boyé P, Kinkel HT, Staudt A, Baumann G, et al. Adrenomedullin and myocardial contractility in the rat. *Eur J Pharmacol* 2000; 408: 83-89
12. Parkes DG. Cardiovascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *Am J Physiol*, 1995; 268: H2574-H5278
13. Parkes DG, May CN. Direct cardiac and vascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *Br J Pharmacol*, 1997; 120: 1179-1185
14. Ihara T, Ikeda U, Tate Y, Ishibashi S, Shimada K. Positive inotropic effects of adrenomedullin on rat papillary muscle. *Eur J Pharmacol*, 2000; 390: 167-172
15. Evans DB. Modulation of cAMP: mechanism for positive inotropic action. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1986; 8: 822-829
16. Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, Weckstöm M, Toth M, Ruskoaho H. Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circ*, 1998; 97: 1062-1070
17. Saita M, Shimokawa A, Kunitake T, Kato K, Hanamori T, Kitamura K, Eto T, et al. Central actions of adrenomedullin on cardiovascular parameters and sympathetic outflow in conscious rats. *Am J Physiol*, 1998; 274: R979-984

18. Tanaka M, Kitamura K, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kangawa K, Eto T. Plasma adrenomedullin in various diseases and exercise-induced change in adrenomedullin in healthy subjects. *Internal Med*, 1995; 34: 728-733
19. Morimoto A, Nishikimi T, Takaki H, Okano Y, Matsuoka H, Takishita S, Kitamura K, et al. Effect of exercise on plasma adrenomedullin and natriuretic peptide levels in myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 315-320
20. Poveda JJ, Berrazueta JR, Ochoteco A, Montalban C, Garcia-Unzueta MT, Fernandez C, Peña N, et al. Age-related responses of vasoactive factors during acute exercise. *Horm Metab Res*, 1998; 30: 668-672
21. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, Eto T, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994; 203: 631-639
22. Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 258: 453-456
23. Liu J, Kahri AI, Heikkila P, Voutilainen R. Adrenomedullin gene expression and its different regulation in human adrenocortical and medullary tumors. *J Endocrinol*, 1997; 155: 483-490
24. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a new identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest*, 1994; 94: 2158-2161
25. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Nagaya N, Matsuo H, Takishita S, Kangawa K. Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: stimulation by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*, 1998; 139: 4576-4580
26. Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2003; 546: 299-305
27. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schierling P, van Hall G, Saltin B, Pedersen BK. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol*, 2001; 537: 633-639
28. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*, 2006; 114: 2325-2333
29. Scott JM, Esch BT, Haykowsky MJ, Paterson I, Warburton DE, Chow K, Cheng-Baron J, et al. Effects of high intensity exercise on biventricular function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in endurance trained and normally active individuals. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 278-283
30. Kato J, Kitamura K, Uemura T, Kuwasako K, Kita T, Kangawa K, Eto T. Plasma levels of adrenomedullin and atrial and brain natriuretic peptides in the general population: their relations to age and pulse pressure. *Hypertens Res*, 2002; 25: 887-892
31. Hayakawa H, Hirata Y, Kakoki M, Suzuki Y, Nishimatsu H, Nagata D, Suzuki E, et al. Role of nitric oxide-cGMP pathway in adrenomedullin-induced vasodilation in the rat. *Hypertension*, 1999; 33: 689-693
32. Samson WK. Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis. *Annu Rev Physiol*, 1999; 61: 363-390
33. Martin CE, Shaver JA, Thompson ME, Reddy PS, Leonard JJ. Direct correlation of external systolic time intervals with internal indices of left ventricular function in man. *Circulation*, 1971; 44: 419-431
34. Mc Conahay DR, Martin CM, Cheitlin MD. Resting and exercise systolic time intervals. Correlations with ventricular performance in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1972; 45: 592-601
35. Weissler AM. Resting and exercise systolic time intervals. *Circulation*, 1972; 46: 633-634
36. Wallmeyer K, Wann LS, Sagar KB, Kalbfleisch J, Klopfenstein HS. The influence of preload and heart rate on Doppler echocardiographic indexes of left ventricular performance: comparison with invasive indexes in an experimental preparation. *Circulation*, 1986; 74: 181-186
37. Wallmeyer K, Wann LS, Sagar KB, Czakanski P, Kalbfleisch J, Klopfenstein HS. The effect of changes in afterload on Doppler echocardiographic indexes of left ventricular performance. *J Am Soc Echocardiogr*, 1988; 1: 135-140
38. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci Lond*, 2011; 120: 357-375
39. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol*, 1998; 84: 576-583

40. Masaki T. The discovery, the present state, and the future prospects of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989; 13 Suppl 5: S1-84
41. Donato AJ, Gano LB, Eskurza I, Silver AE, Gatek PE, Jablonski K, Seals DR. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009; 297: H425-H432
42. Palazzuoli A, Calabria P, Verzuri MS, Auteri A. Carvedilol: something else than a simple beta blocker? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2002; 6: 115-126

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Analiza bibliometryczna (załącznik 6)

Jestem autorem lub współautorem 30 prac oryginalnych, w tym 23 prac opublikowanych w pełnym brzmieniu w czasopismach o zasięgu międzynarodowym znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (z listy filadelfijskiej), 4 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach krajowych, 1 rozdziału w podręczniku międzynarodowym, 2 rozdziałów w podręczniku krajowym oraz 20 doniesień zjazdowych prezentowanych na krajowych (17) i międzynarodowych (3) zjazdach i sympozjach naukowych.

Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania: **33,960**, a punktacja KBN/MNiSW: **344** (w tym *impact factor 2,974 i 20 punktów za pełnotekstową, recenzowaną publikację w suppl. J Physiol Pharmacol*), IC: **109.19**. Liczba cytowań moich publikacji wg bazy Web of Science: **188**, a bez autocytowań **172**. Mój indeks Hirscha według bazy Web of Science: **8**.

b) Ważniejsze kierunki moich badań naukowych:

1. Mechanizmy adaptacji organizmu do wysiłków fizycznych.
2. Wpływ aktywności ruchowej i czynników środowiskowych na neurohormonalne, metaboliczne i krążeniowe reakcje na wybrane bodźce fizjologiczne u ludzi zdrowych.
3. Rola mechanizmów odruchowych w kształtowaniu reakcji układu krążenia na wysiłki fizyczne.

ad. 1. Mechanizmy adaptacji organizmu do wysiłków fizycznych

Zmiany w układzie krążenia zachodzące pod wpływem treningu wytrzymałościowego odgrywają ważną rolę w zwiększaniu wydolności fizycznej - prowadzą one do zwiększenia sprawności hemodynamicznej serca, dzięki czemu zwiększa się zdolność pobierania tlenu przez

organizm w warunkach obciążenia wysiłkiem maksymalnym, a wysiłki submaksymalne mogą być wykonywane przy mniejszym niż przed treningiem obciążeniu układu krążenia. Ten ostatni efekt treningu wykorzystywany jest w rehabilitacji ludzi z chorobami układu krążenia i przemiany materii.

Mechanizmy treningowych zmian w układzie krążenia nie są w pełni poznane, w szczególności nieznane są relacje między zmianami charakterystyki pracy serca jako pompy i kurczliwości mięśnia sercowego. W celu wyjaśnienia tych zagadnień zbadano dynamikę rozwoju zmian treningowych w układzie krążenia i wzajemne relacje tych zmian na podstawie powtarzanych w czasie treningu badań reakcji układu krążenia na obciążenia wysiłkowe o różnej charakterystyce u młodych, zdrowych mężczyzn (wiek 20-23 lata). Badano reakcję na dozowane wysiłki dynamiczne z udziałem mięśni trenowanych (maksymalny i submaksymalne: 50W, 100W i 150W na cykloergometrze rowerowym) i na wysiłek statyczny wykonywany z udziałem mięśni nietrenowanych (handgrip, 30% MVC).

Wyniki badań wykazały, że u młodych ludzi prowadzących mało aktywny ruchowo tryb życia, umiarkowany trening wytrzymałościowy powoduje już w 3-4 tygodniu zwiększenie VO_2 max i obciążenia odpowiadającego progowi anaerobowemu, zmniejszenie częstości skurczów serca i całkowitego naczyniowego oporu obwodowego w czasie wysiłków submaksymalnych oraz zwiększenie objętości wyrzutowej serca, które jest skorelowane ze wzrostem VO_2 max. Procentowy wzrost VO_2 max był większy od procentowego wzrostu objętości wyrzutowej serca. Zwiększeniu objętości wyrzutowej serca w tym okresie treningu towarzyszyło wydłużenie czasu całkowitego sprzężenia elektromechanicznego bez istotnych zmian kurczliwości mięśnia sercowego. W późniejszym okresie treningu (od 8 tygodnia), przy dalszym wzroście objętości wyrzutowej serca, czas całkowitego sprzężenia elektromechanicznego i podokresu skurczu izowolumetrycznego skracał się ze zmniejszeniem się stosunku okresu przedwyrzutowego do okresu wyrzucania lewej komory serca, świadczącym o zwiększaniu się kurczliwości mięśnia sercowego.

Analiza danych polikardiograficznych uzyskanych podczas wysiłków submaksymalnych wykazała zwiększanie się pod wpływem treningu „rezerwy kurczliwości” mięśnia sercowego, czyli zdolności zwiększania kurczliwości mięśnia sercowego w warunkach narastającego obciążenia wysiłkowego.

W badaniu echokardiograficznym serca w czasie wysiłku statycznego, podobnie jak w spoczynku zaznaczyła się tendencja do zmniejszania się objętości końcowo-skurczowej lewej komory serca oraz zwiększania się wymiaru końcowo-rozkurczowego, objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory i objętości wyrzutowej serca.

Ogólna analiza wyników wskazuje więc, że wzrost VO_2 max pod wpływem treningu jest częściowo (nie tylko) wynikiem zwiększenia objętości wyrzutowej serca. Drugim czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost VO_2 max musi być więc zmiana dystrybucji krwi w organizmie podczas wysiłku lub/i zwiększenie zdolności mięśni szkieletowych do ekstrakcji tlenu z przepływającej przez nie krwi. Wyniki te wskazują ponadto, że zmiany czynności hemodynamicznej serca rozwijają się w toku treningu wcześniej niż zmiany kurczliwości mięśnia sercowego. Wykazano też, że zmiany treningowe w reakcji układu krążenia na wysiłki występują nie tylko podczas wysiłków wykonywanych przy udziale grup mięśni trenowanych, ale również zaznaczają się podczas wysiłków o odmiennej charakterystyce niż obciążenia treningowe, wykonywanych z udziałem mięśni nietrenowanych (*Eur J Appl Physiol*, 1989; 59: 377-384; *Int J Sports Med*, 1989; vol.10 (5): 363-367).

W innej pracy wykazano, że już po czterech 45-minutowych sesjach treningowych o stosunkowo niskiej intensywności (trening wytrzymałościowy - 50-75% VO_2 max) u młodych, zdrowych mężczyzn prowadzących siedzący tryb życia istotnie obniża się częstość skurczów serca przy obciążeniach submaksymalnych oraz występuje wyraźna tendencja do zmniejszania się amplitudy EMG mięśnia prostego uda (główny mięsień zaangażowany w wysiłku na cykloergometrze rowerowym) i mięśnia czworobocznego grzbietu.

Stwierdzono też tendencję do podwyższania się progów wzrostu amplitudy EMG w mięśni prostym uda oraz progu mleczanowego. Po dziesięciu sesjach treningowych stwierdzono istotny wzrost maksymalnego obciążenia i maksymalnego pobierania tlenu przez organizm, dalsze obniżanie się częstości skurczów serca i obniżenie się amplitudy EMG mięśnia prostego uda przy obciążeniach submaksymalnych. Próg EMG tego mięśnia oraz próg wzrostu stężenia adrenaliny we krwi ulegały istotnemu podwyższeniu. Pogłębiła się także tendencja w kierunku podwyższenia progu mleczanowego i progu noradrenaliny. W toku treningu wystąpiła wyraźna tendencja do osiągnięcia coraz wyższych stężeń amoniaku we krwi po zakończeniu wysiłku testowego. Zaobserwowano, że u ludzi prowadzących siedzący tryb życia i po raz pierwszy poddawanych testom wysiłkowym w warunkach laboratoryjnych efekty przyzwyczajania się do

procedury badawczej nakładają się na specyficzne zmiany adaptacyjne. Powtórzenie takiego samego testu w odstępie jednego tygodnia przed rozpoczęciem treningu powodowało obniżenie się szeregu wskaźników fizjologicznych mierzonych w czasie wysiłku oraz przedwysiłkowego stężenia hormonu wzrostu i kortyzolu we krwi. Spoczynkowe stężenie tych hormonów osiągało coraz niższe wartości w kolejnych testach wysiłkowych. Przymuszczalnie nie był to specyficzny wpływ zwiększenia aktywności ruchowej na ich sekrecję, lecz efekt zmniejszania się stresu związanego z badaniami. Zarówno rozluźnienie mięśni, przejawiające się obniżeniem amplitudy EMG, jak i zmiany hormonalne mogły wywierać wpływ na inne reakcje fizjologiczne podczas testów wysiłkowych (*J Sports Med Phys Fitness*, 2003; 43: 57-63; *J Physiol Pharmacol*, 2005; 56 (1): 225-232; *J Physiol Pharmacol*, 1998; 49: 433-441).

W celu wyjaśnienia fizjologicznych efektów treningu siłowego zbadano zmiany stężenia amin katecholowych we krwi oraz porównano reakcję układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip (30% MVC przez 3 minuty) i na stopniowany wysiłek dynamiczny (50W, 100W i 150W) u młodych, zdrowych mężczyzn (wiek 23-27 lat) przed i po 5-tygodniowym treningu siłowym. Trening powodował istotny wzrost masy i siły mięśni szkieletowych oraz obniżenie spoczynkowego ciśnienia tętniczego krwi. Stwierdzono istotnie niższe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi podczas wysiłku z obciążeniem 100W oraz niższe stężenie adrenaliny we krwi podczas wysiłku submaksymalnego z obciążeniem 100W i 150W, natomiast w odpowiedzi na wysiłki statyczne obserwowano zmniejszenie wzrostu częstości skurczów serca podczas wysiłku. Wykazano ponadto tendencję do osiągnięcia niższych stężeń amin katecholowych we krwi po zakończeniu testów wysiłkowych. Badania te nie wykazały natomiast istotnego wpływu treningu siłowego na przebieg zmian objętości wyrzutowej i czasu wyrzucania lewej komory serca podczas wysiłków fizycznych o różnej charakterystyce (*Biol Sport*, 1992; 9, (2): 45-54).

W kolejnych badaniach oceniano wpływ 10-tygodniowego treningu wytrzymałościowego (3 razy w tygodniu 30-minutowe wysiłki na cykloergometrze rowerowym z obciążeniem 50-75% VO_2 max) na przebieg fazy przejściowej odpowiedzi układu krążenia na wysiłek submaksymalny (z obciążenia 100W do 150W) i na próbę ortostatyczną w zakresie zmian długości interwałów R-R u zdrowych młodych mężczyzn (wiek $22,3 \pm 1,2$ lata).

Trening powodował wzrost VO_2 max (o 18%), wydłużenie czasu wyrzucania lewej komory, zwiększenie objętości wyrzutowej serca i tendencję do zwiększania się oddechowej zmienności rytmu serca w spoczynku oraz zwiększenie tempa wzrostu częstości skurczów serca podczas

wysiłku submaksymalnego (już w pierwszych 4 tygodniach). Trening powodował także wydłużenie czasu osiągnięcia stanu steady-state częstości skurczów serca po skokowym zwiększeniu obciążenia wysiłkowego, przypuszczalnie na skutek hamowania wysiłkowej aktywacji współczulnego układu nerwowego.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w przebiegach zmian objętości wyrzutowej i minutowej serca, czasu wyrzucania lewej komory i okresu przedwyrzutowego w odpowiedzi na próbę ortostatyczną, przed i po treningu. Po treningu stwierdzono natomiast istotne wydłużenie interwałów R-R w fazie przejściowej i stanach ustalonych w stosunku do oryginalnych przedtreningowych, ale żaden ze wskaźników charakteryzujących kształt przebiegu tych zmian (za wyjątkiem wskaźnika względnego przyspieszenia częstości skurczów serca) nie zmienił się istotnie. Trening powodował zwiększenie amplitudy wzrostu ciśnienia rozkurczowego krwi przy zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą. Zmiany w reakcji ciśnienia rozkurczowego są szczególnie interesujące wobec braku modyfikacji przebiegu interwałów R-R, objętości wyrzutowej i minutowej serca oraz czasu wyrzucania lewej komory i czasu trwania okresu przedwyrzutowego.

Wyniki tych badań wskazują na rozwój wagotonii spoczynkowej, zmniejszenie reaktywności współczulnego układu nerwowego na bodziec wysiłkowy, przy jednoczesnym wzroście czułości systemu kontrolującego czynność serca w czasie wysiłku oraz wzmocnienie obwodowych reakcji naczynioskurczowych podczas czynnej pionizacji. Można przypuszczać, że za potreningowe wzmocnienie reakcji obwodowych może być odpowiedzialny mechanizm zmian wrażliwości baroreceptorów aortalnych lub niskociśnieniowych (*Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1991; 62 (4): 297-300; *J Physiol Pharmacol*, 1999; 50 (2): 275-286).

ad. 2. Wpływ aktywności ruchowej i czynników środowiskowych na neurohormonalne, metaboliczne i krążeniowe reakcje na wybrane bodźce fizjologiczne u ludzi zdrowych

W badaniach dotyczących wpływu aktywności ruchowej na reakcje hemodynamiczne i neurohormonalne u ludzi zdrowych starano się wyjaśnić, czy 6-tygodniowy umiarkowany trening wytrzymałościowy poprawia tolerancję LBNP (*lower body negative pressure*) u osób z upośledzoną tolerancją tego bodźca. Test LBNP polega na zastosowaniu podciśnienia wokół dolnej połowy ciała i stosowany jest w badaniach klinicznych oraz w medycynie lotniczej w celu wykrycia skłonności do hipotonii ortostatycznej oraz oceny tolerancji przyspieszeń +Gz. Zastosowanie podciśnienia na dolną połowę ciała powoduje zmniejszenie objętości krwi

dopływającej do serca podobnie jak podczas próby ortostatycznej. We wstępnych badaniach wyodrębniono grupę młodych zdrowych mężczyzn (20-23 lata), u których podczas LBNP wystąpiły objawy przedomdleniowe. U mężczyzn należących do tej grupy spoczynkowe stężenie ADM we krwi było istotnie wyższe a obwodowy opór naczyniowy mniejszy niż u osób dobrze tolerujących LBNP. U badanych tych, już w pierwszych dobrze tolerowanych stadiach LBNP stwierdzono istotne obniżenie objętości wyrzutowej serca. Niskiej tolerancji LBNP towarzyszył większy wzrost stężenia katecholamin i hormonu adrenokortykotropowego we krwi oraz aktywności reninowej osocza. Wzrost stężenia ADM we krwi podczas testu był podobny w obu grupach badanych.

Trening powodował poprawę tolerancji LBNP tylko u części badanych. Wykazano u nich zmniejszenie przyrostu częstości skurczów serca z jednoczesnym zmniejszeniem tempa obniżania się objętości wyrzutowej serca podczas testu. Nie stwierdzono też istotnego obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Przed treningiem obwodowy opór naczyniowy ulegał obniżeniu w końcowym okresie LBNP, natomiast po treningu stwierdzono jego wzrost. Trening nie powodował istotnych zmian przyrostu stężenia ADM, amin katecholowych, aktywności reninowej osocza i obniżenia stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego we krwi. Przed treningiem, w końcowym okresie testu, stężenie hormonu adrenokortykotropowego wzrastało, natomiast po treningu efekt ten nie wystąpił.

Brak zmian w reakcji współczulnego układu nerwowego i innych badanych hormonów wazoaktywnych przy jednoczesnym wzroście obwodowego oporu naczyniowego sugeruje poprawę wrażliwości naczyń krwionośnych na działanie czynników naczynioskurczowych. Tempo zmniejszania się objętości wyrzutowej serca podczas LBNP może być wskaźnikiem tolerancji ortostatycznej (*J Physiol Pharmacol*, 2005; 56 (2): 179-193; *J Physiol Pharmacol*, 2006; 57 (2): 177-188).

Celem kolejnych badań była ocena wpływu aktywności ruchowej (6-tygodniowy trening wytrzymałościowy) poprzedzającej unieruchomienie w pozycji leżącej z uniesieniem dolnej połowy ciała pod kątem 6 stopni (przez 3 dni) na wywołane przez hipokinezję i hipograwię zmiany w regulacji układu krążenia.

Unieruchomienie powodowało istotne zmniejszenie wydolności aerobowej i proggu anaerobowego. Po unieruchomieniu stwierdzono zwiększenie przyrostu częstości skurczów serca, obwodowego oporu naczyniowego i aktywności reninowej osocza oraz większe niż przed

unieruchomieniem obniżenie objętości wyrzutowej serca i ciśnienia tętniczego krwi w odpowiedzi na LBNP. Zmiany stężenia ADM i przedsionkowego peptydu natriuretycznego we krwi podczas LBNP przed i po unieruchomieniu nie różniły się istotnie.

Trening wytrzymałościowy nie miał istotnego wpływu na indukowane unieruchomieniem zmiany objętości wyrzutowej i minutowej serca oraz całkowitego obwodowego oporu naczyniowego podczas testu LBNP, natomiast powodował zmniejszenie spadku ciśnienia skurczowego krwi oraz redukował wzrost stężenia noradrenaliny we krwi i aktywności reninowej osocza. Zmiany w reakcji ciśnienia skurczowego są szczególnie interesujące wobec braku modyfikacji objętości wyrzutowej i minutowej serca oraz obwodowego oporu naczyniowego.

Można przypuszczać, że potreningowe zmniejszenie spadku ciśnienia skurczowego krwi w odpowiedzi na LBNP jest wynikiem zwiększenia wrażliwości naczyń krwionośnych na działanie substancji naczyniozwiązujących (*J Physiol Pharmacol*, 2006; 57: 85-100).

W badaniach przeprowadzonych pod kierunkiem Pana Profesora Jana Chmury z Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu oceniano wpływ niskiej temperatury otoczenia na przebieg zmian sprawności psychomotorycznej w czasie wysiłku o stopniowo wzrastającej intensywności aż do odmowy u sportowców (piłkarzy). Stwierdzono poprawę sprawności psychomotorycznej w niskiej temperaturze (4°C) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w temperaturze pokojowej (22°C). Przejawiało się to skróceniem czasu reakcji różnicowej przy umiarkowanych obciążeniach i opóźnieniem fazy wydłużania się tego wskaźnika występującej przy wysokiej intensywności wysiłku. Wyniki tych badań sugerują wyższy stopień wzbudzenia ośrodkowego układu nerwowego w obniżonej temperaturze środowiskowej i zwolnienie narastania zmęczenia w tych warunkach (*Thermal Physiology (Eds: B.Nielsen-Johannsen, R.Nielsen), The August Krogh Institute, Copenhagen, 1997, 3-6; Sport Wyczynowy, 1998, 7-8: 55-65*).

W następnym etapie badań u tych samych sportowców oceniano wpływ temperatury otoczenia oraz kofeiny (czynników modyfikujących stan wzbudzenia ośrodkowego układu nerwowego) na przebieg zmian sprawności psychomotorycznej i progu mleczanowego w czasie wysiłku o wzrastającej intensywności aż do odmowy. W tym celu badani wykonywali testy wysiłkowe z oceną czasu reakcji różnicowej w 1 godzinę po spożyciu kawy (5mg/kg) lub placebo (kawa bezkofeinowa) w pokojowej (22°C) i obniżonej (4°C) temperaturze otoczenia.

Stwierdzono, że niska temperatura nie wywiera wpływu na próg akumulacji mleczanu we krwi. Kofeina powoduje przesunięcie progu mleczanowego w kierunku wyższych obciążeń tylko w pokojowej temperaturze otoczenia. Korzystny wpływ kofeiny na sprawność psychomotoryczną wykazano tylko podczas wysiłków submaksymalnych w temperaturze pokojowej. Dane te wskazują, że kofeina nie wykazuje korzystnego wpływu na zdolność do wysiłków wytrzymałościowych w niskiej temperaturze otoczenia. (*Biol Sport, 2001; 18 (1): 33-43; Psychopharmacology, 2001; 157: 197- 201*).

We współpracy z Centralnym Instytutem Ochrony Pracy w Warszawie przeprowadzono badania mierzące do oceny kosztu fizjologicznego pracy w warunkach gorącego mikroklimatu charakteryzującego się wartością wskaźnika obciążenia termicznego (WBGT) powyżej 25°C. W oparciu o badania przeprowadzone u 102 osób w wieku 19-56 lat (BMI 26,6 ±3,8) wykazano że koszt fizjologiczny pracy w gorącym mikroklimacie jest istotnie większy u ludzi w średnim wieku z niską wydolnością fizyczną niż u ludzi młodych z przeciętną wydolnością fizyczną (wzrost temperatury wewnętrznej i częstości skurczów serca). Koszt fizjologiczny pracy u ludzi w średnim wieku z wysoką wydolnością fizyczną nie różni się istotnie od kosztu fizjologicznego pracy u ludzi młodych z przeciętną wydolnością fizyczną. Podjęcie działań indywidualnych polegających na zwiększeniu aktywności ruchowej powodowało poprawę tolerancji wysiłku i zmniejszenie kosztu fizjologicznego pracy w gorącym mikroklimacie. Znaczny wzrost częstości skurczów serca i temperatury wewnętrznej organizmu oraz zmniejszenie intensywności pocenia i podwyższenie progu odczuwania pragnienia podczas pracy w gorącym mikroklimacie może stwarzać problemy zdrowotne u osób w podeszłym wieku i u ludzi z chorobami układu krążenia.

Obecnie prowadzone są badania dotyczące wpływu biegu długodystansowego (półmaraton, maraton, supramaraton) na wybrane wskaźniki echokardiograficzne i biochemiczne układu krążenia (wskaźniki funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca oraz stężenie we krwi ADM, katecholamin, endoteliny-1, BNP, NT-proBNP, troponin i cytokin) u młodych zdrowych mężczyzn.

ad. 3. Rola mechanizmów odruchowych w kształtowaniu reakcji układu krążenia na wysiłki fizyczne

W celu określenia roli odruchu z mechanoreceptorów w kształtowaniu reakcji układu krążenia na wysiłek fizyczny u ludzi zdrowych porównywano zmiany częstości skurczów serca,

objętości wyrzutowej i minutowej serca, ciśnienia tętniczego krwi, całkowitego naczyniowego oporu obwodowego oraz czasu całkowitego sprzężenia elektromechanicznego, okresu przedwyrzutowego i okresu wyrzucania lewej komory serca podczas wysiłku czynnego bez obciążenia i biernego (wykonywanego na specjalnie przystosowanym cykloergometrze). Ponadto oznaczano stężenie noradrenaliny i adrenaliny we krwi. Wykazano szereg różnic w reakcji układu krążenia na wysiłek czynny i bierny: wzrost częstości skurczów serca i zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego stwierdzono tylko podczas wysiłku czynnego, podczas gdy istotne wzrosty objętości wyrzutowej i średniego ciśnienia tętniczego krwi występowały tylko w czasie wysiłku biernego. Wzrost objętości minutowej serca był nieznacznie większy podczas wysiłku czynnego niż podczas wysiłku biernego. Zastosowane wysiłki nie powodowały istotnego wzrostu stężenia katecholamin we krwi. Obydwa rodzaje wysiłków spowodowały istotne skrócenie okresu przedwyrzutowego i zmniejszenie wartości PEP/LVET. Wyniki badań sugerują, że mechanoreceptory mięśniowe nie są zaangażowane w reakcji chronotropowej serca na wysiłek, natomiast odruch z tych receptorów może współuczestniczyć w stymulacji kurczliwości mięśnia sercowego, sprzyjając wzrostowi objętości wyrzutowej serca i zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi (*J Physiol Pharmacol*, 2000; 51: 267-278).

W celu określenia roli odruchu z receptorów metabolicznych w kształtowaniu reakcji układu krążenia na wysiłek statyczny u młodych zdrowych ludzi zastosowano dwa 4-minutowe wysiłki typu handgrip (30% MVC). Po drugim wysiłku utrzymywana była 2-minutowa okluzja ręki pracującej. Wysiłek powodował istotny wzrost częstości skurczów serca i ciśnienia tętniczego krwi oraz skrócenie czasu trwania okresu przedwyrzutowego i podokresu skurczu izowolumetrycznego lewej komory serca. Okluzja powodowała utrzymywanie się podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, natomiast nie miała wpływu na szybkość powrotu częstości skurczów serca i czasu trwania podokresów skurczu lewej komory serca do wartości spoczynkowych. Utrzymujące się w czasie okluzji podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy wiązać z podwyższonym poziomem aktywności współczulnej i obkurczeniem obwodowych naczyń krwionośnych. Badania te potwierdziły wcześniejsze obserwacje wskazujące na duże znaczenie mechanizmów odruchowych, inicjowanych przez zakończenia nerwów czuciowych w mięśniach pracujących, w kształtowaniu aktywności współczulnego układu nerwowego (*Acta Physiol Pol*, 1990; 41: 177-184).

Inna problematyka

W celu ustalenia „fizjologicznie” dopuszczalnych obciążeń wysiłkami fizycznymi ludzi z chorobą wieńcową scharakteryzowano modyfikacje obrazu adaptacji wysiłkowej u ludzi z chorobą wieńcową przez powszechnie stosowane beta-adrenolityki wykazując, że leki te modyfikują obraz reakcji hemodynamicznej i metabolicznej na wysiłki fizyczne u ludzi z chorobą wieńcową. Uzyskane wyniki, poza aspektem poznawczym, mają znaczenie dla ustalenia „fizjologicznie” dopuszczalnych obciążeń wysiłkami fizycznymi ludzi z chorobą wieńcową, przyjmujących wspomniane leki (*Przeł Lek, 1986; 43: 706-711*).

We współpracy z Human Performance Laboratory, Ball State University, Muncie, Indiana, USA zbadano wpływ pory dnia na aktywność układu współczulno-nadnerczowego i ciśnienie tętnicze krwi podczas wysiłku u młodych zdrowych mężczyzn. Badani wykonywali wysiłek dynamiczny na cykloergometrze i wysiłek statyczny obu kończyn dolnych w godzinach porannych (6:00-8:00) i popołudniowych (16:00-18:00). Wyniki badań wykazały, że pora dnia nie ma istotnego wpływu na przebieg zmian częstości skurczów serca w czasie wysiłków. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi podczas wysiłku dynamicznego i statycznego był istotnie wyższy w godzinach popołudniowych niż porannych. Przedwysiłkowe stężenie adrenaliny we krwi było istotnie wyższe w godzinach porannych. Wzrost stężenia we krwi adrenaliny i noradrenaliny w czasie wysiłku statycznego był istotnie wyższy w godzinach popołudniowych niż w godzinach porannych. Wykazano ponadto tendencję do większego wzrostu stężenia adrenaliny i noradrenaliny we krwi podczas wysiłku dynamicznego w godzinach porannych niż popołudniowych.

Wyniki badań wykazały, że wzorzec zmian dobowych reakcji układu współczulno-nadnerczowego i ciśnienia tętniczego krwi na wysiłek zależy od rodzaju wysiłku, nie zależy natomiast od dobowych zmian spoczynkowego stężenia amin katecholowych we krwi (*Eur J Appl Physiol, 1993; 67: 159-163*).

We współpracy z Wright State University, Department of Orthopedics, Dayton, OH, USA zbadano wpływ suplementacji koenzymem Q10 na wydolność aerobową i anaerobową zdrowych mężczyzn w średnim wieku. Koenzym Q10 w dawce 150 mg dziennie lub placebo podawano przez 2 miesiące. Wyniki badań wykazały, że podawanie koenzymu Q10 nie ma istotnego wpływu na zdolność pobierania tlenu i wielkość przepływu krwi w kończynie pracującej ani nie powoduje istotnego podwyższenia progu anaerobowego, natomiast poprawia subiektywne

postrzeganie wigoru. Uzyskane dane sugerują, że koenzym Q10 może wywierać stymulujący wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (*Int J Sports Med, 1995; 16: 421- 427*).

We współpracy z Centre for Rehabilitation, Exercise, and Sports Science, Victoria University of Technology (Australia) przeprowadzono badania, których celem było opracowanie optymalnej metodyki oceny zdolności do wysiłków supramaksymalnych (anaerobowych) na podstawie oznaczania maksymalnego kumulowanego deficytu tlenowego. Wykazano przydatność supramaksymalnego testu o nielimitowanej intensywności wykonywanego do wyczerpania (all-out exercise) (*Med Sci Sports Exerc, 1995; 27: 255-263*).

6. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych

- a) w roku 1986 odbyłem staż naukowo-metodyczny w Centrum Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu w Turku (Finlandia) oraz w Zakładzie Fizjologii Człowieka Uniwersytetu w Tampere (Finlandia).
- b) w latach 1990-1991 odbyłem 9-miesięczny staż podoktorski w Human Performance Laboratory, Ball State University, Muncie, Indiana, USA, pod kierunkiem światowej sławy fizjologa, Profesora Davida L. Costilla (wymiana naukowa z National Academy of Sciences, USA oraz stypendium Polskiej Akademii Nauk).
- c) w latach 1991-1994 odbyłem staż naukowy w Department of Health Sciences Sargent College of Allied Health Professions, Boston, MA, USA, gdzie brałem czynny udział w badaniach prowadzonych przez wybitnego fizjologa, Profesora Stevena F. Lewisa (projekty badawcze finansowane z grantu prof. S. Lewisa).

7. Projekty badawcze:

Projekty statutowe:

- a) zadanie statutowe pt.: „Hemodynamiczne, metaboliczne i neurohormonalne reakcje na bodźce fizjologiczne u ludzi zdrowych w różnym wieku i zróżnicowanym poziomie aktywności ruchowej oraz u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu krążenia i przemiany materii”.
- b) zadanie statutowe pt.: „Czynniki (trening fizyczny, dieta) modyfikujące reakcje hemodynamiczne, neurohormonalne i metaboliczne na bodźce fizjologiczne”.

Granty badawcze:

- a) Grant: N N404 204 739 - projekt badawczy własny - „Wpływ biegu długodystansowego na wybrane wskaźniki echokardiograficzne i biochemiczne układu krążenia u młodych zdrowych mężczyzn” – finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, wykonawca; realizacja 2010-2013.
- b) Grant: IV.B.01 Gr 60/2011/PW-PB G-5002 - „Badanie i ocena wpływu długotrwałego wysiłku i braku snu na wybrane wskaźniki obciążenia układu krążenia, reakcje termoregulacyjne i sprawność psychomotoryczną w aspekcie bezpieczeństwa” – finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, wykonawca; realizacja 2011-2013. Projekt realizowany we współpracy z Centralnym Instytutem Ochrony Pracy – Państwowym Instytutem Badawczym w Warszawie.
- c) Grant: N N404 051337 - „Modyfikacja procesów zmęczenia ośrodkowego podczas wysiłków fizycznych za pomocą suplementów aminokwasowych” – finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, wykonawca; realizacja: 2009-2012.

Uczestnictwo w programach międzynarodowych i krajowych:

- a) Program PHARE 2003 - udoskonalenie systemu funkcjonowania służb orzekających o niepełnosprawności w ramach projektu Phare PL2003/004-379/01.06. Nazwa projektu: „Społeczno-zawodowa aktywizacja osób niepełnosprawnych” – Program Rządowy; wykonawca; realizacja: 2003-2006. Projekt realizowany we współpracy z Centralnym Instytutem Ochrony Pracy – Państwowym Instytutem Badawczym w Warszawie.
- b) Strategiczny Program Rządowy (SPR-1) - „Bezpieczeństwo i Ochrona Zdrowia Człowieka w Środowisku Pracy”. Zadanie badawcze Nr 04.10.6. Nazwa projektu: „Wpływ pracy zawodowej na układ krążenia, wskaźniki przemiany materii i funkcję układu wewnątrzwydzielniczego u ludzi z przewlekłymi chorobami układu krążenia i przemiany materii”, wykonawca; realizacja: 1998-2000. Projekt realizowany we współpracy z Centralnym Instytutem Ochrony Pracy w Warszawie.
- c) Strategiczny Program Rządowy (SPR-1) - „Bezpieczeństwo i Ochrona Zdrowia Człowieka w Środowisku Pracy”. Symbol projektu: 4.3.A. Nazwa projektu: „Opracowanie modelu badań fizjologicznych, psychologicznych i biomechanicznych mających na celu ocenę wydolności, sprawności i możliwości osób niepełnosprawnych do wykonywania pracy zawodowej”, wykonawca; realizacja: 1995-1998. Projekt realizowany we współpracy z Centralnym Instytutem Ochrony Pracy w Warszawie.

