



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Dr hab. Katarzyna Młyniec, Prof. UJ

Katedra Farmakobiologii
Wydział Farmaceutyczny UJ CM
ul Medyczna 9, 30-688 Kraków
email: katarzyna.mlyniec@uj.edu.pl
tel. 12 6205468

Kraków, 15.12.2021 r.

Ocena

**całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
wraz z osiągnięciem naukowym w postaci monograficznego cyklu publikacji,
zatytułowanego „Badanie wpływu wybranych substancji pochodzenia
naturalnego na zachowanie oraz neuroprzeżywalność w ośrodkowym
układzie nerwowym zdrowych szczurów”**

**dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej z Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej
i Klinicznej Centrum Badań Przedklinicznych CePT Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Pani dr n. med. Justyna Pyrzanowska ukończyła studia na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie w roku 1993. Następnie uzyskała tytuł lekarza specjalisty w zakresie medycyny rodzinnej. Stopień doktora nauk medycznych został nadany Habilitantce uchwałą Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2010 roku, na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej o tytule „Wpływ standaryzowanego wyciągu ostryżu długiego (*Curcuma longa*) na procesy uczenia się i konsolidacji pamięci u starszych szczurów” (Promotor: dr hab. n. med. Ewa Widy-Tyszkiewicz).

Doktor Pyrzanowska pracuje w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; od 2005 do 2011 roku jako asystent, zaś od 2011 roku do chwili obecnej zatrudniona jest na etacie adiunkta. W latach 2003-2008 pracowała jako asystent w Katedrze Fizjologii i Medycyny sportowej Akademii Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Badanie wpływu wybranych substancji pochodzenia naturalnego na zachowanie oraz neuroprzeżywalność w ośrodkowym układzie nerwowym”, stanowiącego podstawę ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego

Na osiągnięcie naukowe dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej, składa się monograficzny cykl sześciu prac oryginalnych, opublikowanych w latach 2012-2021. Jedna z prac została opublikowana w czasopiśmie o IF = 3,690; trzy prace w czasopismach o IF > 2,0 ; jedna o IF = 1,965 oraz jedna bez IF. Sumaryczny Impact Factor przedstawionych publikacji wynosi 13,1, co odpowiada 300 punktom MEiN zgodnie z rokiem opublikowania oraz 435 punktem po zastosowaniu przelicznika rekomendowanego przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych dla dorobku przed wprowadzeniem obecnej punktacji. We wszystkich przedstawionych sześciu pracach dr Pyrzanowska jest pierwszym autorem, a swój wkład w ich realizację ocenia jako wiodący, co zostało potwierdzone w stosownych oświadczeniach współautorów publikacji. Jej udział w pracach stanowiących podstawę habilitacji polegał na współpracy w sformułowaniu koncepcji badania oraz planowaniu doświadczenia, analizie piśmiennictwa, prowadzeniu eksperymentu, podawaniu preparatu zwierzętom doświadczalnym, przygotowaniu materiału biologicznego do badań biochemicznych, pomocy w analizie biochemicznej materiału biologicznego, analizie statystycznej uzyskanych wyników, syntezie danych eksperymentalnych, przygotowaniu manuskryptu oraz korespondencji z redakcją i recenzentami.

Prace przedstawione przez dr n. med. Justynę Pyrzanowską, stanowiące podstawę do nadania stopnia doktora habilitowanego otrzymały pozytywne recenzje, w rezultacie czego zostały one opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Głównym celem badań Habilitantki było poznanie długotrwałego stosowania wybranych substancji aktywnych farmakologicznie pochodzenia naturalnego na zachowanie się oraz neuroprzeżywalność w wybranych strukturach mózgu zdrowych zwierząt, zarówno w wieku dorosłym jak i starszym. W badaniach podawano przewlekle rutynę, mleczko pszczele (royal jelly), a także czerwoną herbatę rooibos (napar z aspalatu prostego). Habilitantka przedstawiła rezultaty swoich prac w 3 głównych podrozdziałach autoreferatu, dokonując podziału prac w zależności od badanej substancji aktywnej pochodzenia naturalnego.

W pierwszej z przedstawionych publikacji (Pharmacological Reports, 2012) Habilitantka zbadała wpływ długotrwałego podawania rutyny na pamięć przestrzenną oraz stężenie

neuroprzekaźników w mózgu u 18. miesięcznych szczurów. Zwierzęta otrzymywały rutynę *p.o.*, w dawkach 100, a także 200 mg/kg przez 2 miesiące. Następnie Habilitantka dokonała oceny zdolności uczenia się oraz wpływu na pamięć przestrzenną w labiryncie wodnym Morris'a (Morris Water Maze, MWM). Zwierzęta, które otrzymywały rutynę w dawce 100 mg/kg wykazywały lepszą pamięć przestrzenną względem kontroli, mierzoną zwiększoną liczbą przeplynień nad uprzednią pozycją podwodnej platformy w kwadrancie SE. Niższe dawki rutyny tj. 100 mg/kg wpłynęły na wzrost stężenia noradrenaliny w hipokampie oraz wzrost stężenia noradrenaliny, dopaminy i jej metabolitu DOPAC w podwzgórzu, co sugeruje wpływ rutyny na procesy kognitywne oraz szlaki neurohormonalne. Nie wykazano natomiast wpływu rutyny na stężenie monoamin w prążkowie czy wpływu na transmisję serotonergiczną w wybranych strukturach. Nie zaobserwowano także zmian, zarówno behawioralnych jak i neurochemicznych po zastosowaniu wyższej dawki rutyny tj. 200 mg/kg.

W kolejnych pracach opublikowanych w *Ethnopharmacology* (2014), *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* (2015) oraz *Neuroscience Letters* (2018) Habilitantka koncentrowała się na zbadaniu wpływu przewlekłego podawania mleczka pszczelego (royal jelly) na zachowanie zwierząt oraz stężenie neuroprzekaźników, aminokwasów, a także parametrów czynności wątroby i nerek. Szczury otrzymujące 50 mg/kg mleczka pszczelego wykazywały lepszą pamięć przestrzenną względem kontroli. W korze przedczołowej mleczko pszczele w obu dawkach, zarówno 50 mg/kg, jak i 100 mg/kg powodowało zmniejszenie stężenia serotoniny oraz wzrost stężenia metabolitu DOPAC i obrotów dopaminy. Zmniejszenie stężenia dopaminy zaobserwowano w grupie zwierząt otrzymujących dawkę wyższą. W striatum Habilitantka zaobserwowała zwiększenie poziomu metabolitu DOPAC po zastosowaniu dawki 100 mg/kg, wzrost obrotu dopaminy dla obu dawek oraz spadek poziomu serotoniny i jej metabolitu (5-HIAA) przy dawce 50 mg/kg. W kolejnej strukturze tj. w podwzgórzu, mleczko pszczele w obu dawkach powodowało zmniejszenie stężenia metabolitu serotoniny (5-HIAA), z kolei zmniejszenie obrotów serotoniny miało miejsce w przypadku dawki 50 mg/kg. Nie zaobserwowano natomiast zmian w hipokampie po podaniu royal jelly. Habilitantka zaobserwowała także zredukowane stężenie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) zarówno w prążkowie, jak i w podwzgórzu, sugerując wpływ mleczka pszczelego na lokomocję, emocję oraz funkcje kognitywne, a także wpływ na regulację neurohormonalną. W podwzgórzu zaobserwowano także zmniejszenie stężenia metabolitu oraz obrotów

serotoniny. Wykluczono zaburzenia czynności wątroby i nerek po podaniach mleczka pszczelego, co sugeruje jego bezpieczne długotrwałe stosowanie.

Ostatnie dwie prace opublikowane w *Journal of Ethnopharmacology* (2019) oraz *Neuroscience Letters* (2021) przedstawiają wyniki badań nad wpływem długotrwałego podawania naparu z aspalatu prostego na zachowanie zwierząt i stężenie neuroprzekaźników w mózgu. Habilitantka wykazała, że czerwona herbata wpłynęła na pamięć przestrzenną oraz aktywność lokomotoryczną szczurów niezależnie od podanej dawki. Zaobserwowała także zmniejszenie lęku po najwyższych stężeniach herbaty. W prążkowi napar aspalatu wpłynął na zwiększenie stężenia dopaminy i jej metabolitu 3-MT, zwiększenie stężenia tauryny oraz zmniejszenie stężenia glutaminianu i asparaginianu.

Okolo 72% Polaków deklaruje przyjmowanie suplementów diety. Dostępne bez recepty preparaty są wszechobecne, a liczne reklamy zachęcają do ich coraz częstszego przyjmowania. Jak podkreśla Habilitantka substancje czynne obecne w produktach pochodzenia naturalnego, mogą wpływać na neurotransmisję. Ma to niezwykle istotne znaczenie mając na uwadze możliwe interakcje z lekami, innymi suplementami czy pożywieniem, a także leczenie chorób neurologicznych i psychicznych. Badania dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej potwierdzają istotny wpływ wybranych substancji aktywnych farmakologicznie pochodzenia naturalnego na zachowanie się zwierząt, neuroprzekaźnictwo oraz potencjalny wpływ na wydzielanie hormonów, co stanowi nowatorski element pracy. Wiedza na temat oddziaływania poszczególnych substancji obecnych w produktach pochodzenia naturalnego przyczyni się bez wątpienia do bardziej świadomego stosowania suplementów, szczególnie w połączeniu z farmakoterapią.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Dorobek naukowy dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej, wyłączając osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę habilitacji, obejmuje łącznie 40 artykułów, z czego 24 z nich zostało opublikowanych w czasopismach posiadających IF (2 przed uzyskaniem stopnia doktora, 22 po uzyskaniu stopnia doktora), a 16 w czasopismach bez IF (9 przed uzyskaniem stopnia doktora, 7 po uzyskaniu stopnia doktora). W 11 z nich Habilitantka jest pierwszym autorem.

Sumaryczny Impact Factor dorobku naukowego, potwierdzony przez Bibliotekę Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wynosi 62,039, co odpowiada 1068 punktom

MEiN (dawniej MNiSW). Łączny IF przed doktoratem był równy 3,961 (85 pkt MEiN), natomiast po doktoracie 58,087 (983 pkt MEiN), co wskazuje na istotny rozwój naukowy Habilitantki. Liczba cytowań publikacji dr Pyrzanowskiej, według bazy Web of Science Core Collection, wynosi 274, bez autocytowań 239 (stan na dzień 17.05.2021 r.). Indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi 11.

Zainteresowania naukowe dr Pyrzanowskiej, które nie zostały włączone do osiągnięcia będącego podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego obejmują:

- I. Analizę potencjalnego działania neuroprotektoryjnego wyciągów miłorzębu japońskiego, ostryżu długiego oraz męczennicy cielistej;
- II. Analizę potencjalnego działania neuroprotektoryjnego substancji aktywnych tj. kwas protokatechowy, dihydroergotamina lub białka serwatki;
- III. Wpływ wybranych pierwiastków tj. cynk, mangan na neuroprzekazywanie w ośrodkowym układzie nerwowym;
- IV. Wpływ paracetamolu na zachowanie się zwierząt oraz neuroprzekazywanie w ośrodkowym układzie nerwowym;
- V. Ocenę eksperymentalnego modelu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia.
- VI. Badanie właściwości mechanicznych ścian naczyń.

Otrzymane przez Habilitantkę i wsp. wyniki wskazują na istotny wpływ preparatów naturalnych tj. wyciągu z miłorzębu japońskiego, ostryżu długiego i męczennicy cielistej na zachowanie się zwierząt (wpływ na procesy uczenia się i pamięć przestrzenną, mierzone testem MWM czy wpływ na aktywność motoryczną i eksploracyjną, mierzoną testem hole-board). Co więcej, wyciągi roślinne powodowały także zmiany w obrębie neuroprzekazywania w strukturach mózgu, związanych z procesami uczenia się i zapamiętywania.

W innych badaniach, w których brała udział Habilitantka, wykazano wpływ kwasu protokatecholowego na usprawnienie pamięci przestrzennej oraz normalizację poziomów neuroprzekazników w zwierzęcym modelu zaburzeń pamięci zależnych od galaktozy. Nie wykazano istotności długotrwałego podania dihydroergotaminy (pochodnej alkaloidów sporyszu) na pamięć przestrzenną, jednak udowodniono jej wpływ na aktywność motoryczną oraz zmiany w poziomach neuroprzekazników. Wielokrotne podania koncentratu białek serwatki poprawiły pamięć przestrzenną u szczurów, a także zwiększyły stężenia noradrenaliny i dopaminy w korze przedczołowej.

Dalsze badania, w które była zaangażowana Habilitanta dotyczyły wpływu cynku oraz manganu na zachowanie się zwierząt oraz neuroprzeżytnictwo. Suplementacja cynkiem w okresie pre- i wczesnopostnatalnym u młodych szczurów, jak również w okresie postnatalnym u szczurów dorosłych, spowodowała poprawę parametrów uczenia się oraz pamięci przestrzennej w teście MWM. Donosowe podania manganu powodowały zaburzenia pamięci przestrzennej oraz zmiany w poziomach noradrenaliny, dopaminy, serotoniny, a także ich metabolitów w korze przedczołowej, hipokampie i prążkowiu.

Habilitantka brała także udział w badaniach nad wpływem paracetamolu na behawior zwierząt oraz neurotransmisję. Paracetamol podawany podskórnie w sposób przewlekły nie miał wpływu na procesy pamięciowe, jednak powodował zmiany w poziomach serotoniny oraz GABA w korze prefrontalnej, a także zmiany w poziomach glutaminianu, asparaginianu oraz tauryny w prążkowiu. Poziom neuroprzeżytników uległ zmianie także po podaniu paracetamolu p.o., w tym w regionach mózgu związanych z funkcjami kognitywnymi i lokomocją.

Badania, w których uczestniczyła Habilitantka dotyczą nie tylko wpływu substancji pochodzenia naturalnego na procesy uczenia się oraz neuroprzeżytnictwo. Wśród pozostałych prac można wyróżnić badanie związku reakcji autoimmunologicznych na funkcje kognitywne oraz neurodegenerację w obrębie hipokampa, jak również badanie właściwości mechanicznych ścian dużych naczyń krwionośnych.

Na chwilę obecną Habilitantka realizuje dalsze projekty, które wpisują się w Jej dotychczasową tematykę badawczą. Realizowane prace obejmują wpływ długotrwałego podawania wybranych substancji na procesy uczenia się i konsolidacji pamięci, zmiany w poziomach neuroprzeżytników oraz wpływ na budowę i właściwości naczyń tętniczych.

Granty naukowe

Dr n. med. Justyna Pyrzanowska była wykonawcą w jednym grantie badawczym finansowanym z Narodowego Centrum Nauki oraz jednym grantem badawczym z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Konferencje i wystąpienia ustne

Habilitantka brała aktywny udział w licznych konferencjach, zarówno krajowych, jak i zagranicznych. Rezultaty swoich prac prezentowała w postaci 10 wystąpień ustnych. Jest autorką 30 doniesień zjazdowych, wygłosiła 9 referatów na konferencjach krajowych oraz 1 na konferencji w Nowym Jorku.

Współpraca naukowa

Dr Pyrzanowska nawiązała współpracę naukowo-badawczą z Uniwersytetem w Atenach, w wyniku której powstały 3 prace oryginalne, dotyczące wpływu mleczka pszczelego na zachowanie się zwierząt oraz neuroprzeżywalność. Prace dotyczące wpływu rutyny oraz białka serwatki na behavior i stężenie monoamin w mózgu to efekt współpracy z Uniwersytetem Trent.

Habilitantka współpracuje także z wieloma ośrodkami w Polsce, wśród których można wyróżnić Politechnikę Warszawską, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu oraz wybrane jednostki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Recenzje

Habilitantka recenzowała publikacje w 3 czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Nagrody i wyróżnienia

Dr n. med. Justyna Pyrzanowska otrzymała 4 nagrody JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w tym nagrodę pierwszego stopnia za cykl publikacji dotyczący usprawniania i zaburzenia procesów kognitywnych (2013) oraz nagrodę drugiego stopnia za cykl publikacji dotyczących neurodegeneracji (2010).

Dwie nagrody trzeciego stopnia Habilitantka otrzymała za badania nad mechanizmami neurodegeneracji i neuroprotekcją w modelach chorób neurodegeneracyjnych (2014) oraz współautorstwo pracy „Long term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences in the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats” (2015).

Dr Pyrzanowska została także wyróżniona przez radę Naukową Instytutu Psychiatrii i Neurologii w dziedzinie badań podstawowych im. Profesora Ignacego Walda za pracę, w której jest współautorem, opublikowaną w czasopiśmie Neuroscience w 2013 roku.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę

Dr n. med. Justyna Pyrzanowska realizuje zajęcia w ramach działalności dydaktycznej Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM. Habilitantka prowadzi przedmioty zarówno w języku polskim, tj. Farmakologia i Toksykologia, Farmakologia Kliniczna, jak

i angielskim, tj. Pharmacology and Toxicology, Pharmacology, Cilinical Pharmacology. Była promotorem pomocniczym w zakończonym przewodzie doktorskim na Wydziale Mechanicznym Energetyki i Lotnictwa Politechniki Warszawskiej.

Od 2008 roku Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, Europejskiego Związku Towarzystw Farmakologicznych EPHAR, a także Międzynarodowej Unii Farmakologii Podstawowej i Klinicznej IUPHAR.

W latach 2016-2020 dr Pyrzanowska była członkiem Rady I Wydziału Lekarskiego WUM jako przedstawiciel nauczycieli akademickich.

Z obowiązku recenzenta jestem zmuszona zwrócić uwagę na dość istotny fakt braku roli Habilitantki jako kierownika grantu badawczego w projektach finansowanych ze źródeł zewnętrznych jak np. NCN czy NCBiR. Pani Doktor nie odbyła również wyjazdów zagranicznych w postaci staży czy stypendiów.

Podsumowując osiągnięcia naukowe dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej stwierdzam, że badania przez nią prowadzone mają charakter nowatorski. Poznanie wpływu wybranych substancji pochodzenia naturalnego na zachowanie oraz neuroprzeżywalność w ośrodkowym układzie nerwowym pozwoli na bardziej świadome stosowanie poszczególnych suplementów zawierających określone produkty pochodzenia naturalnego.

Pomimo wspomnianych ograniczeń uważam, że dorobek naukowy, jak również zdobyte doświadczenie w pracy dydaktycznej, a w szczególności „osiągnięcie naukowe”, na które składa się monograficzny cykl sześciu prac oryginalnych, o łącznym IF=13,1, spełnia kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) i stanowi podstawę do nadania dr n. med. Justynie Pyrzanowskiej stopnia doktora habilitowanego.

Dr hab. Katarzyna Młyniec, Prof. UJ