



**UNIwersytet Medyczny w Białymstoku**  
**Wydział Farmaceutyczny**  
**Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**

**Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej**

**15-089 Białystok, ul. Mickiewicza 2A**

Tel. (85) 748-56-99, FAX (85) 748-56-99

[hkozl@amb.edu.pl](mailto:hkozl@amb.edu.pl)

---

**dr hab. n. med. Hanna Kozłowska**

**Białystok, 22.04.2014.**

**OCENA**

**dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i osiągnięcia naukowego p.t. "Znaczenie wybranych neuropeptydów: bombezyny, somatostatyny i neuropeptydu Y w obwodowej regulacji wzorca oddechowego i funkcji sercowo-naczyniowych u uśpionych szczurów"** Pani dr n. med. w zakresie biologii medycznej Katarzyny Kaczyńskiej, adiunkta w Pracowni Odruchów Oddechowych, Zakładu Farmakologii Doświadczalnej, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, wykonana na zlecenie Centralnej Komisji, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

**I. Dane biograficzne**

Dr n. med. w zakresie biologii medycznej Katarzyna Kaczyńska ukończyła studia na kierunku Biologia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego w 1998 roku. W latach 1998-2006 pracowała na stanowisku asystenta w Pracowni Fizjologii Oddychania, Zakładu Neurofizjologii, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej (IMDiK) im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, a od 2006 roku zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Pracowni Odruchów Oddechowych, Zakładu Farmakologii Doświadczalnej IMDiK.

Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała w 2004 roku, nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Rola obwodowych receptorów gabaergicznym i glutaminianergicznym typu NMDA w regulacji oddychania u szczura", wykonanej pod kierunkiem Pani prof. B. Szeredy-Przestaszewskiej.

Dr Kaczyńska w 2004 roku otrzymała nagrodę, stypendium od Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) na roczny pobyt zagraniczny dla młodych naukowców i w ramach tego grantu przebywała w latach 2005-2006 na stażu podoktorskim w Zakładzie Farmakologii i Patofizjologii, Instytutu Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu w Utrechcie w Holandii.

Główny nurt zainteresowań naukowych dr Katarzyny Kaczyńskiej dotyczy badań nad układem oddechowym a szczególnie obwodową regulacją wzorca oddechowego u szczura.

## II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Katarzyny Kaczyńskiej obejmuje 21 publikacji (wszystkie prace z listy filadelfijskiej, w tym 20 prac oryginalnych i 1 praca pogładowa), a także 31 komunikatów konferencyjnych. W większości prac jest pierwszym (18) lub drugim autorem (2). Prace te posiadają łączny IF=44,512 i 409 punktów MNiSW a także liczbę cytowań 54 (bez autocytowań), indeks Hirscha wynosi 5. Z dorobku naukowego wyodrębniono 5 prac o łącznym IF = 12,577 (126 punktów MNiSW), stanowiących osiągnięcie naukowe (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003r., o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Działalność badawcza i zainteresowania Habilitantki skupiają się głównie na regulacji oddychania a szczególnie na badaniu odruchów oddechowych pod wpływem różnych substancji neuroaktywnych u szczura.

W cyklu prac poświęconych wpływowi pobudzenia obwodowych receptorów dla neuroaktywnych substancji takich jak: kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), N-metyl-D-asparaginian (NMDA), klonidyna i kapsaicyna na zmiany wzorca oddechowego, wentylacji i ciśnienia krwi oraz drogi dośrodkowej wywodzącej się z płuc, krtani i chemoreceptorów kłębków szyjnych w wywołanych odruchach oddechowych Habilitantka wykazała, że efekty oddechowe badanych substancji nie są zależne od dróg czuciowych przewodzonych nerwem błędnym z obszaru płuc. Rezultatem tych badań było opisanie po raz pierwszy (1) bezdechu wydechowego u szczura po obwodowym podaniu GABA przy udziale receptorów GABA<sub>A</sub>, (2) obwodowego działania NMDA na hamowanie wzorca oddechowego u szczura uśpionego, (3) chemoodruchu płucnego u szczura po podaniu kapsaicyny. Podanie dożylnie klonidyny powodowało depresję oddechową u szczura uśpionego a obserwowany efekt zachodził za pośrednictwem receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Wyniki tych badań opublikowano w formie 6 artykułów.

Kontynuację tej tematyki badawczej stanowił cykl prac (3 prace) nad neurochemicznymi mechanizmami odruchów oddechowych oraz znaczenie informacji czuciowej z odcinka płucnego nerwów błędnych, pośrednictwa zwoju guzkowego nerwu błędnego oraz chemoreceptorów kłębków szyjnych w regulacji wzorca oddechowego.

Rezultatem tych badań było wykazanie działania dożylnie podanej morfiny na depresję wentylacji poprzez bezpośrednie działanie na ośrodek oddechowy w pniu mózgu przy udziale receptorów opioidowych. Inne obserwowane efekty jak bezdech wydechowy i spadek ciśnienia krwi zachodził za pośrednictwem nerwów błędnych. Habilitantka wykazała także udział serotoninowych receptorów 5HT<sub>1A</sub> w efektach krążeniowo-oddechowych u szczura uśpionego po podaniu do krążenia płucnego ich specyficznego agonisty. Stwierdziła, że za odpowiedzi hiperwentylacyjne i hipotensyjne odpowiadają receptory 5HT<sub>1A</sub> w pniu mózgu a w generacji przyspieszonego oddychania dodatkowo zaangażowane są chemoreceptory kłębków szyjnych. W ostatniej z tego cyklu prac, Habilitantka wykazała działanie adenozyiny na zachowanie się wzorca oddechowego i ciśnienia krwi u szczura uśpionego. Depresja wentylacji oraz spadek ciśnienia krwi w modelu doświadczalnym zachodziły za pośrednictwem zwoju guzkowego.

Podczas pobytu na stypendium zagranicznym Habilitantka realizowała temat badawczy Zakładu Farmakologii i Patofizjologii Uniwersytetu w Utrechcie, czyli badania właściwości immunomodulacyjnych wolnych, lekkich łańcuchów immunoglobulin w mysim modelu alergii kontaktowej i astmy nieatopowej. Wykazała, że lokalne podanie antagonisty wiążącego łańcuchy lekkie redukowało nadwrażliwość kontaktową u myszy. Wyniki pracy opublikowano w czasopiśmie Clin. Exp. Allergy i wnoszą one istotną wartość poznawczą w tematykę astmy.

Habilitantka badała także wpływ intoksykacji ołowiu na ultrastrukturę mięszu płucnego szczura po jego dootrzewnowym podaniu. W tych nowatorskich badaniach, opisano zmiany na poziomie ultrastruktury płuc i destrukcję surfaktantu w zatruciu ołowiem. Zauważono główną kumulację ołowiu w pneumocytach typu II i makrofagach płucnych, co prowadziło jednocześnie do włóknienia i zmian rozedmowych w płucach. Wyniki badań opublikowano w dwóch pracach.

Kolejną tematyką realizowaną przez Habilitantkę były badania nad działaniem związków przeciwbólowych, zsyntetyzowanych w Zakładzie Neuropeptydów rodzimego Instytutu takich jak neurotensyna i jej hybrydy z resztą opioidu na funkcje układu oddechowego i parametry sercowo-naczyniowe. Wyniki badań opublikowano w renomowanym czasopiśmie.

Opisana powyżej działalność naukowa Habilitantki dowodzi bardzo sprecyzowanych celów, które skupiają się wokół układu oddechowego a szczególnie jego regulacji a dobrze opanowany warsztat badawczy przysporzył Jej wartościowego dorobku.

O renomie naukowej Habilitantki świadczy fakt, że jest Ona proszona o recenzjowanie publikacji w czasopismach takich jak *Respiratory and Neurobiology*, *British Journal of Pharmacology*, *Current Medicinal Chemistry* i innych.

Dr Kaczyńska była wielokrotnie uhonorowana nagrodami Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN za artykuły naukowe opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Habilitantka była głównym wykonawcą projektu finansowanego przez ERS oraz kilkakrotnie kierowała projektami własnymi IMDiK PAN.

Habilitantka brała czynny udział w wielu zjazdach i konferencjach naukowych w kraju oraz w kongresach międzynarodowych, prezentując wyniki badań.

Podsumowując działalność naukowo-badawczą Pani dr Kaczyńskiej można stwierdzić, że przez cały okres swojej pracy naukowej wykazywała bardzo dużą aktywność badawczą, rozwiązała wiele problemów naukowych, które mają istotne znaczenie poznawcze. Jej badania cechuje konsekwentne ukierunkowanie i koncentracja głównych zainteresowań wokół układu oddechowego a szczególnie jego regulacji. Na podstawie przedłożonego dorobku naukowego Pani dr Kaczyńskiej stwierdzam, iż jest Ona dojrzałym, dynamicznie rozwijającym się naukowcem, posiadającym bardzo dobre osiągnięcia udokumentowane licznymi, wartościowymi, w niektórych przypadkach nowatorskimi publikacjami. Są one przedstawione w wielu publikacjach ogłoszonych w czasopismach o światowym zasięgu.

**III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003 r., o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003 r., nr 65, poz. 595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).**

Przedmiotem oceny osiągnięcia naukowego jest cykl 5 prac współautorskich, w których Habilitantka opisuje wyniki badań nad udziałem trzech endogennych neuropeptydów: bombezyny, somatostatyny i neuropeptydu Y (NPY) w obwodowej regulacji oddychania i krążenia krwi u uśpionych szczurów. Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitantki jest zatem kontynuacją zainteresowań badania różnych substancji biologicznie czynnych na regulację oddychania i parametry naczyniowo-krążeniowe w modelu doświadczalnym. Ten kierunek badań konsekwentnie realizowany przez wiele lat pozwolił na podsumowanie osiągniętych wyników i przedyskutowanie perspektyw ich praktycznego wykorzystania. Osiągnięcie naukowe pt. "Znaczenie wybranych neuropeptydów: bombezyny, somatostatyny i neuropeptydu Y w obwodowej regulacji wzorca oddechowego i funkcji

sercowo-naczyniowych u uśpionych szczurów” stanowią prace doświadczalne o łącznym współczynniku oddziaływania **IF = 12,577 (126 punktów MNiSW)**. We wszystkich **5** (dwuautorskich) pracach opublikowanych w latach 2009-2011 dominująca rola dr Katarzyny Kaczyńskiej w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń została potwierdzona stosowymi oświadczeniami drugiego współautora. We wszystkich 5 pracach Habilitantka jest pierwszym autorem.

Autorka wykazała wpływ obwodowego podania bombezyny, somatostatyny i neuropeptydu Y, neuropeptydów o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym na funkcję układu oddechowego przy jednoczesnej ocenie funkcji układu krążenia w modelu szczura uśpionego. Dobór peptydów, których wpływ na regulację oddychania badała Habilitantka, uważam za bardzo uzasadniony, gdyż rozważa się stosowanie tych związków w terapii wielu chorób takich jak: stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie mózgu, choroba Parkinsona czy astma.

Do chwili obecnej w literaturze opisywano wpływ badanych związków na regulację rytmu oddechowego po podaniu ośrodkowym, natomiast w niniejszej rozprawie przedstawiono bardzo dokładne opracowanie wpływu trzech neuropeptydów po podaniu obwodowym. Badania Habilitantki stanowią niewątpliwie oryginalny wkład w poznanie ich znaczenia w fizjologii układu oddechowego. Po raz pierwszy wykazano bowiem zaangażowanie nerwów zatokowych w odpowiedź oddechową na dożylne podanie somatostatyny oraz pętli wagalnej w efekty oddechowe pobudzenia receptorów dla bombezyny  $BB_2$  i NPY  $Y_1$  i  $Y_2$ . Habilitantka podkreśla szczególną rolę zwojów guzkowych w modyfikowaniu wzorca oddechowego wywołanego podaniem NPY i NPY 13-36 (odpowiednio agoniści receptorów  $Y_1$  i  $Y_2$ ). Odcięcie drogi odruchowej powyżej zwoju guzkowego eliminowało transdukcję sygnału z wagalnych neuronów czuciowych do jąder pasma samotnego, w różny sposób wpływając na komponenty wzorca oddechowego.

W pracy wykazano, że aktywacja receptorów neuropeptydowych przy użyciu ich ligandów, transmitowana dośrodkowo poprzez nerw błędny i jego zwoje lub/i nerw zatokowy, generowała zarówno depresję oddechową jak i pobudzenie oddychania. Dożylne podanie somatostatyny oraz NPY obniżało wentylację oddechową zarówno objętość jak i częstość oddychania, poprzez odpowiednio: pobudzenie chemoreceptorów kłębków szyjnych oraz aktywację receptorów NPY  $Y_1$  związanych ze zwojem guzkowym. W pracach wykazano także, że bombezyna oraz NPY 13-36 podane systemowo stymulowały oddychanie. Bombezyna zwiększała wentylację pomimo zwolnionego rytmu oddechowego a NPY 13-36 pobudzał oba parametry wzorca oddechowego. W powyższych efektach pośredniczyły

odpowiednio wejścia czuciowe zależne od nerwu błędnego z płuc i nerwy błędne powyżej zwojów guzkowych. Odpowiedź oddechowa wywołana bombezyną zachodziła przy udziale receptorów BB<sub>2</sub> dla bombezyny i receptorów Y<sub>2</sub> dla NPY 13-36. Dodatkowo wykazano, że bombezyna, neuropetyd Y oraz NPY 13-36 powodowały hipertensję, zachodzącą poza pętlę wagalną. Bombezyna inicjowała wzrost ciśnienia tętniczego krwi poprzez pobudzenie receptorów bombezynowych BB<sub>2</sub> oraz  $\alpha$ -adrenergicznych, NPY poprzez receptory NPY Y<sub>1</sub> a NPY 13-36 poprzez receptory NPY Y<sub>2</sub>. Tachykardia indukowana bombezyną zależna była od zachowanych ośrodkowych połączeń zwojów guzkowych i aktywacji receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. W bradykardii wywołanej NPY pośredniczyły receptory NPY<sub>1</sub>. Z efektów sercowo-naczyniowych dożylnie podanej somatostatyny: bradykardia była niezależna od dróg dośrodkowych z nerwów błędnych oraz zatokowych, natomiast przecięcie tych ostatnich zredukowało odpowiedź hipotensyjną.

Odkrycie powyższych zjawisk stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe Habilitantki i dostarcza dowodów o istotnym znaczeniu badanych neuropeptydów w regulacji rytmu oddechowego. Wiedza ta może mieć istotne znaczenie w świetle rozważań zastosowania badanych związków w terapii różnych chorób np. choroba Parkinsona, czy stwardnienie rozsiane. Może być także pomocna w lepszym zrozumieniu patomechanizmu takich stanów jak uszkodzenie płuc wcześniaków z dysplazją oskrzelowo-płucną, kancerogenezy raka płuc, nagłej śmierci łóżeczkowej, czy obturacyjnego bezdechu śródsewnego.

Badania objęte publikacjami stanowiącymi osiągnięcie naukowe przeprowadzono przy użyciu bardzo pracochłonnej i trudnej techniki badawczej na doświadczalnym modelu szczura uśpionego, a Habilitantka wykazała się umiejętnością precyzyjnego wykonywania neurotomii na różnych poziomach unerwienia układu oddechowego.

#### **IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego**

W Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, miejscu pracy Pani dr Katarzyny Kaczyńskiej, nie prowadzi się regularnej działalności dydaktycznej. Mimo to, Habilitantka jest zaangażowana w szkolenie młodej kadry naukowej służąc wiedzą merytoryczną i przeprowadzając szkolenia metodyczne młodszych pracowników naukowych Instytutu, w tym doktorantów. Szczególnie godna podkreślenia jest pomoc w zakresie wykonywania skomplikowanych technik chirurgicznych podczas doświadczeń na zwierzętach.

Ponadto Habilitantka podczas rocznego stażu podoktorskiego na Uniwersytecie w Utrechcie była zaangażowana w nauczanie metodyki badań doświadczalnych, w tym mysiego modelu alergii kontaktowej i astmy nieatopowej, studentów i doktorantów Zakładu Farmakologii i Patofizjologii.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż Habilitantka dba o proces samokształcenia, gdyż w okresie 2010-2013 uczestniczyła w kilkunastu warsztatach, szkoleniach i kursach podnosząc swoje kwalifikacje naukowe.

## **V. Wniosek końcowy**

Po dokładnym zapoznaniu się z całokształtem dorobku naukowego Pani dr Katarzyny Kaczyńskiej i osiągnięciem naukowym przedkładam Wysokiej Radzie Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie wniosku o dopuszczenie dr Katarzyny Kaczyńskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Stwierdzam, że Habilitantka spełnia warunki stanowiące o osiągnięciu naukowym (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003r., o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455). Uzasadnienie tego wniosku stanowi:

1. bogaty, tematycznie jednorodny i wartościowy dorobek naukowy oraz wysoka wartość poznawcza i praktyczna osiągnięcia naukowego,
2. wyniki badań przedstawione w osiągnięciu naukowym stanowią nowe, oryginalne spostrzeżenie na temat regulacji rytmu oddechowego i poszerzają współczesną wiedzę o fizjologii tego układu,
3. aktywne uczestnictwo w krajowych i zagranicznych zjazdach i sympozjach naukowych,
4. udział w pracy dydaktycznej.

Białystok, 22.04.2014