



UNIwersytet Medyczny w Lublinie
KATEDRA FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

ul. Jaczewskiego 8b (Collegium Pathologicum), 20-090 Lublin

tel.: +48 81448 6450; faks: +48 81448 6451

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kocki

Lublin, dn. 14 grudnia 2021 r.

Zgodnie z decyzją Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, uchwała NR 404/21 z dnia 20.10.2021r. o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, przedkładam swoją opinię na temat osiągnięć naukowych oraz aktywności naukowej i przebiegu pracy zawodowej oraz dydaktycznej i organizacyjnej

dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej.

Swoją opinię opieram na przedłożonych mi dokumentach:

1. Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora;
2. Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w języku polskim;
3. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne;
4. Analiza bibliometryczna dorobku kandydata;
5. Wersje pełnotekstowe prac składających się na osiągnięcie naukowe;
6. Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie w publikacje wykazane jako osiągnięcia naukowe Habilitanta.

Dane biograficzne i działalność zawodowa Habilitanta.

Dr n. med. **Justyna Pyrzanowska** jest absolwentką I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. Tytuł zawodowy lekarza uzyskała w 1993 roku. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskała z wyróżnieniem na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w 2010 roku na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Wpływ standaryzowanego wyciągu ostryżu długiego (*Curcuma longa*) na procesy uczenia się i konsolidacji pamięci u starych szczurów”. Promotorem rozprawy była dr hab. n. med. Ewa Widy-Tyszkiewicz

Dr n. med. **Justyna Pyrzanowska** W 1999 roku uzyskała specjalizację w zakresie medycyny rodzinnej. W latach 2003 – 2008 Habilitantka była zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze Fizjologii i Medycyny Sportowej, Akademii Wychowania Fizycznego im. Józefa Piłsudskiego w Warszawie. Od 2005 roku do chwili obecnej, Kandydatka jest związana zawodowo z Katedrą i Zakładem Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie była zatrudniona jako asystent, a od 2011 roku pracuje na stanowisku adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej składającego się z cyklu prac pod wspólnym tytułem „Badanie wpływu wybranych substancji pochodzenia naturalnego na zachowanie oraz neuroprzeżywalność w ośrodkowym układzie nerwowym zdrowych szczurów”.

Osiągnięcie naukowe pt. „Badanie wpływu wybranych substancji pochodzenia naturalnego na zachowanie oraz neuroprzeżywalność w ośrodkowym układzie nerwowym zdrowych szczurów” zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl sześciu oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (Pharmacological

Reports, Journal of Ethnopharmacology - 2 publikacje, Journal of Pre-Clinical and Clinical Research i Neuroscience Letters - 2 publikacje) w latach 2012–2021.

Sumaryczny Impact Factor cyklu publikacji: 13.1. Łączna wartość bibliometryczna cyklu publikacji według punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zgodnie z rokiem opublikowania - 300 punktów, po zastosowaniu przelicznika rekomendowanego przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych dla dorobku opublikowanego przed wprowadzeniem obecnej punktacji - 435.

Habilitationka we wszystkich pracach składających się na osiągnięcie naukowe jest pierwszym autorem. Oświadczenia zespołu współautorów wskazują, że dr **Justyna Pyrzanowska** pełniła wiodącą rolę w realizacji badań i przygotowaniu publikacji składających się na rozprawę habilitacyjną.

Głównym celem naukowym cyklu prac była ocena wpływu substancji farmakologicznie czynnych na zachowanie zwierząt doświadczalnych oraz neurotransmisję w mózgu.

W przedstawionym do oceny osiągnięciu naukowym Habilitationka podjęła się analizy zmian poznawczo-behawioralnych u dorosłych, starzejących się szczurów oraz oceny stężeń monoamin i aminokwasów endogennych w strukturach mózgu pod wpływem przewlekłego podawania preparatów rutyny, mlecza pszczelego oraz naparu z aspalatu prostego (*Aspalathus linearis* infusum, czerwona herbata rooibos), co stanowi nowatorski aspekt niniejszego osiągnięcia naukowego.

Substancje pochodzenia naturalnego wchodzi w skład licznych produktów leczniczych, np. leków roślinnych, środków spożywczych (przede wszystkim suplementów diety) i kosmetyków. Obecnie dużą popularnością wśród konsumentów cieszą się produkty identyfikowane jako zdrowa żywność. Dane statystyczne dotyczące spożycia suplementów diety wskazują, że są one zażywane przez około 75% dorosłej populacji. Główne powody stosowania suplementów diety to chęć poprawy lub utrzymania dobrego stanu zdrowia oraz uzupełnienia brakujących składników odżywczych.

Naturalne składniki produktów leczniczych to zazwyczaj substancje aktywne chemicznie (np. flawonoidy czy kwasy tłuszczowe), które z łatwością przechodzą przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego i mogą wpływać na

liczne procesy biochemiczne zachodzące w mózgu. Biorąc pod uwagę fakt, że produkty lecznicze przyjmowane są regularnie, codziennie, przez długi okres czasu, można wskazywać, że mogą regulować funkcjonowanie układu nerwowego. Szczególnie nieznane jest oddziaływanie tych substancji na poziomy neuroprzekaźników i tym samym na procesy w których są one zaangażowane np. działania prokognitywne czy przeciwłękowe,

Habilitationka do badań wykorzystwała metody biochemiczne (metodę chromatografii gazowej – GC/FID/GC-MS oraz wysokosprawną chromatografię cieczową – HPLC-ECD/DAD). Ponadto Kandydatka wykorzystwała testy na zwierzętach: test labiryntu wodnego Morrisa i test otwartego pola do oceny działania analizowanych substancji, stosowanych długotrwale, na pamięć przestrzenną, aktywność lokomotoryczną i poznawczą oraz poziom lęku.

W pierwszej publikacji (**Influence of long-term administration of rutin on spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters in aged rats.**)

Habilitationka analizowała wpływ długotrwałego podawania rutyny zdrowym szczurom na stężenia monoamin i ich metabolitów w hipokampie, korze przedczołowej, prążkowie i podwzgórzu oraz testy behawioralne. Uzyskane wyniki wskazują, że rutyna może usprawniać pamięć przestrzenną, do czego może przyczyniać się zwiększenie stężenia noradrenaliny w hipokampie. Ponadto zmiany stężenia neuroprzekaźników w podwzgórzu wskazują na możliwy wpływ rutyny na układ wewnątrzwydzielniczy. Badania zostały opublikowane w *Pharmacological Reports* w 2012 roku (IF1.965, MNiSW 70, liczba cytowań 22).

W drugiej publikacji (**Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats**)

dr Justyna Pyrzanowska zbadała wpływ długotrwałego (dwa miesiące) podawania przez zgłąbник żołądkowy mleczka pszczelego u naturalnie starzejących się, zdrowych szczurów na zmiany stężenia monoamin i ich metabolitów oraz zachowania kognitywne. W badaniach Kandydatka zaobserwowała zmiany w poziomach stężenia monoamin i ich metabolitów w korze przedczołowej i prążkowie oraz w podwzgórzu. Wyniki testów behawioralnych wskazują, że mleczko pszczele nie poprawia procesów uczenia się, ale mniejsze dawki poprawiają pamięć przestrzenną u szczurów. Badania zostały opublikowane w

Journal of Ethnopharmacology w 2014 roku (IF 2.998, MNiSW 100, liczba cytowań 20).

Kolejna z prac (***Administration of Greek Royal Jelly produces fast response in neurotransmission of aged Wistar male rats.***) opublikowana w *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* w 2015 (MNiSW 15) tematycznie łączy się z wynikami zaprezentowanymi w poprzedniej pracy. Kandydatka oceniła wpływ krótkiego, sześciodniowego, podawania przez zgłębnik żołądkowy mlecza pszczelego u naturalnie starzejących się, zdrowych szczurów na stężenia monoamin i ich metabolitów oraz zachowania w testach behawioralnych. Wyniki badań wskazują na brak wpływu krótkotrwałego podawania mlecza pszczelego na procesy uczenia się i pamięć przestrzenną zwierząt doświadczalnych. Jednakże badania biochemiczne wykazały zmniejszenie u szczurów przekątnictwa serotonergicznego i dopaminergicznego w korze przedczołowej oraz w hipokampie pod wpływem krótkiego podawania mlecza pszczelego.

W czwartej publikacji (***Long-term administration of Greek Royal Jelly decreases GABA concentration in the striatum and hypothalamus of naturally aged Wistar male rats.***). Habilitantka oceniła, podobnie jak w poprzedniej pracy naukowej, wpływ długotrwałego podawania przez zgłębnik żołądkowy mlecza pszczelego u naturalnie starzejących się, zdrowych szczurów na stężenia kwasu asparaginowego, glutaminowego, GABA, tauryny, alaniny i histydyny w korze przedczołowej, hipokampie, prążkowie i podwzgórzu oraz poziomy substancji obrazujących czynność wątroby i nerek we krwi obwodowej. Wyniki badań wykazały przesunięcie równowagi w stronę aminokwasów pobudzających w podwzgórzu co może sugerować, że mleczo pszczele może mieć wpływ na regulację neurohormonalną. Stężenia substancji - parametrów pracy wątroby i nerek nie przekraczały wartości referencyjnych, co sugeruje bezpieczeństwo długotrwałego stosowania mlecza pszczelego. Badania zostały opublikowane w *Neuroscience Letters* w 2018 roku (IF 2.173, MNiSW 40).

Publikacja piąta (***Long-term administration of Aspalathus linearis infusion affects spatial memory of adult Sprague-Dawley male rats as well as increases their striatal dopamine content.***) ocenia wpływ długotrwałego podawania naparu z aspalatu prostego (czerwona herbata rooibos) na procesy uczenia u dorosłych szczurów oraz poziomy monoamin w strukturach ich mózgu. Habilitantka w naparze potwierdziła obecność wielu aktywnych naturalnych substancji chemicznych takich

jak aspalatyna, notofagina, flawony oraz flawonole. Pod wpływem zastosowania naparu stwierdziła tendencję do poprawy procesów uczenia się oraz zwiększenie stężenia dopaminy i jej metabolitu 3-MT w prążkowie mózgu szczurów. W niniejszej pracy Habilitantka znakomicie połączyła pionierskie wyniki analiz biochemicznych z testami behawioralnymi i udowodniła, że długotrwałe stosowanie naparu z aspalatu prostego może mieć wpływ na emocje i aktywność motoryczną zwierząt. Praca naukowa została opublikowana w *Journal of Ethnopharmacology* w 2019 roku (IF 3.690, MNiSW 140, liczba cytowań 3).

Publikacja szósta pt ***Aspalathus linearis herbal infusion affects hole-board test behaviour and amino acid concentration in the brain*** jest kontynuacją poprzedniej publikacji naukowej. Habilitantka w niniejszej pracy w celu dokładniejszego wyjaśnienia mechanizmu usprawnienia pamięci po długotrwałym stosowaniu czerwonej herbaty rooibos, zbadała wpływ naparu na poziomy aminokwasów takich jak glutaminian, asparaginian, tauryna, alanina, histydyna, GABA i seryna w strukturach mózgu. Jednocześnie zbadała wpływ naparu z aspalatu prostego na aktywność poznawczą i motoryczną szczurów. Badania doświadczalne wykazały zmniejszenie stężenia aminokwasów pobudzających (kwasu glutaminowego) w prążkowie oraz zwiększenie stężenia tauryny w prążkowie i hipokampie. Ponadto w testach behawioralnych stwierdzono zwiększenie spontanicznej aktywności ruchowej oraz poznawczej u zwierząt doświadczalnych. Praca naukowa została opublikowana w *Neuroscience Letters* w 2021 roku (IF 2.274, MNiSW 70).

Wyniki przedstawione w pracy nr 5 i nr 6 wskazują, że długotrwałe stosowanie naparu z czerwonej herbaty rooibos usprawniają pamięć przestrzenną, aktywność ruchową i poznawczą, co może sugerować ich związek ze wzrostem stężenia dopaminy w prążkowie oraz potencjalne działanie neuroprotekcyjne, głównie poprzez zmniejszenie stężenia kwasu glutaminowego i asparaginowego oraz zwiększenie stężenia tauryny w prążkowie.

Podsumowując, zbiór powyższych prac jest spójnym, pionierskim opracowaniem poszukiwań nowych mechanizmów leżących u podstaw działania różnych, ogólnie dostępnych, naturalnych produktów medycznych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego na funkcje kognitywno-behawioralne zwierząt doświadczalnych.

Stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi oryginalny i nowatorski wkład do współczesnej wiedzy oraz spełnia wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Opinia na temat całokształtu dorobku naukowego habilitanta

Ocena osiągnięć naukowych

Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała 2 prace oryginalne o łącznym współczynniku IF 3,961 oraz 85 punktów MNiSW. Kandydatka jest także współautorem 2 prac oryginalnych i 7 poglądowych nie posiadających współczynnika IF. Ponadto dr Justyna Pyrzanowska prezentowała wyniki swoich badań na 6 konferencjach międzynarodowych i 11 zjazdach krajowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora parametry osiągnięć naukowych zwiększyły się znacząco. Habilitantka w tym okresie była autorem i współautorem 22 pełnotekstowych prac oryginalnych znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* o łącznym współczynniku IF 58,078 oraz 983 punktów MNiSW i MEiN. Ponadto Kandydatka jest także współautorem 6 prac oryginalnych i 1 poglądowej nie posiadających współczynnika IF. Dr Justyna Pyrzanowska w okresie po uzyskaniu stopnia doktora prezentowała swój dorobek naukowy na 9 zjazdach międzynarodowych oraz 4 krajowych.

Łączna punktacja: *Impact Factor*: **62,039**; punkty MNiSW i punkty MEiN: łącznie **1068**.

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science: **274**

Liczba cytowań publikacji bez autocytowań według bazy Web of Science: **239**

Indeks Hirscha z bazy Web of Science z dn. 17.05.2021 = **11**

Indeks Hirscha z bazy Scopus z dn. 17.05.2021 = **11**

Znaczący dorobek naukowy dr Justyny Pyrzanowskiej zarówno przed uzyskaniem stopnia doktora jak i po uzyskaniu stopnia doktora charakteryzuje się spójnością tematyczną dotyczącą wpływu naturalnych substancji aktywnych farmakologicznie na funkcje kognitywne zwierząt doświadczalnych a także na zmiany poziomów różnych neuroprzekaźników w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Zainteresowania naukowe Kandydatki dotyczyły: (1) potencjalnego działania

neuroprotekcynnego wyciągów roślinnych - miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*), ostryż długi (*Curcuma longa*), męczennica cielistą (*Passiflora incarnata*); (2) potencjalnego działania neuroprotekcynnej substancji aktywnych pochodzenia roślinnego (kwas protokatechowy, dihydroergotamina) lub naturalnego (białka serwatkowe); (3) wpływu pierwiastków na neuroprzewodność w ośrodkowym układzie nerwowym (cynk, mangan).

Ponadto dr Justyna Pyrzanowska brała udział w badaniach dotyczących wpływu paracetamolu na zachowanie zwierząt i neuroprzewodność w ośrodkowym układzie nerwowym; oceny eksperymentalnego modelu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia oraz badań właściwości mechanicznych ścian naczyń

Za swoją aktywność naukową Habilitantka była 4-krotnie nagradzana Nagrodą Zespołową JM Rektora WUM pierwszego, drugiego i trzeciego (2 razy) stopnia.

Ponadto otrzymała jako współautorka pracy naukowej, wyróżnienie Rady Naukowej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w dziedzinie badań podstawowych im. prof. Ignacego Walda.

Dr Justyna Pyrzanowska zdobyła także doświadczenie w realizacji 2 grantów badawczych jako wykonawca. Ponadto bierze udział w realizacji 3 projektów uczelnianych.

Habilitantka wykonała 3 recenzje manuskryptów dla czasopism posiadających współczynnik *Impact Factor*.

Ocena dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego oraz informacje o współpracy krajowej i międzynarodowej

Dorobek dydaktyczny Habilitantki oceniam wysoko. Dr Justyna Pyrzanowska prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady w języku polskim i angielskim z przedmiotu Farmakologia i Farmakologia Kliniczna dla studentów Wydziału Lekarskiego i Dentystycznego.

Habilitantka była promotorem pomocniczym w przewodzie jednej pracy doktorskiej. Habilitantka była członkiem Rady I Wydziału Lekarskiego WUM jako przedstawiciel nauczycieli akademickich (kadencja 2016-2020). Od roku 2008 jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF), a ponadto Europejskiego Związku Towarzystw Farmakologicznych EPHAR oraz Międzynarodowej Unii

Farmakologii Podstawowej i Klinicznej IUPHAR. Obecnie pełni funkcję skarbnika Oddziału Warszawskiego PTF.

Współpraca krajowa i międzynarodowa

Habilitantka współpracuje naukowo z Uniwersytetem w Atenach (Department of Pharmacognosy and Chemistry of Natural Products) oraz Trent University w Kanadzie (Department of Chemistry); z Politechniką Warszawską (Wydział Mechaniczny Energetyki i Lotnictwa); z Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie; Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu (Katedra i Zakład Farmakognozji i Leku Roślinnego); Kliniką Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM; Katedrą i Zakładem Biologii Ogólnej i Parazytologii WUM oraz Pracownią Badań Przedklinicznych Związków Neuroprotektoryjnych i Czynników Środowiskowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

Podsumowując, przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe i dotychczasowy dorobek naukowy oraz dydaktyczny i organizacyjny spełniają formalne kryteria wymagane dla przewodów habilitacyjnych zgodnie z Ustawą o Stopniach i Tytule Naukowym i uzasadniają nadanie Pani dr n. med. Justynie Pyrzanowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Justyny Pyrzanowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof dr hab. n. med. Tomasz Kocki