

**Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk  
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

**dr n. farm. Marty Baranowskiej-Kuczko**

Dr n. farm. Marta Baranowska -Kuczko tytuł magistra farmacji uzyskała w 2005 roku za pracę pt. „Wpływ agonistów receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych i atypowych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych na czynność skurczową ludzkiej izolowanej tętnicy płucnej”. W tym samym roku uzyskała prawo wykonywania zawodu. W 2009 r. uzyskała stopień doktora nauk farm. za rozprawę doktorską pt. „Wpływ endokannabinoidu anandamidu na czynność skurczową naczyń płucnych” a w 2016 r. tytuł specjalisty w dziedzinie Farmacja kliniczna. Obecnie pracuje w Zakładzie Farmacji Klinicznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pełniąc funkcję p.o. Kierownika.

Osiągnięcie naukowe dr n. farm. Marty Baranowskiej -Kuczko stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych zatytułowany „Nowe strategie w leczeniu nadciśnienia tętniczego i płucnego - farmakoterapia naczyń krwionośnych – od modelu zwierzęcego do badań na materiale ludzkim.” W skład cyklu wchodzi 5 oryginalnych artykułów, w których jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Sumaryczny wskaźnik Impact factor publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi 22,594. Łączna liczba punktów MEiN wynosi 510.

Artykuły naukowe tworzące cykl stanowiący osiągnięcie naukowe wymieniono poniżej.

Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Kloza M, Karpińska O, Toczek M, Harasim E, Kasacka I, Malinowska B. Protective role of cannabinoid CB1 receptors and vascular effects of chronic administration of FAAH inhibitor URB597 in DOCA-salt hypertensive rats. *Life Sci.* 2016;151:288-299.

Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Kloza M, Harasim-Symbor E, Biernacki M, Kasacka I, Malinowska B. Beneficial Changes in Rat Vascular Endocannabinoid System in Primary Hypertension and under Treatment with Chronic Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase by URB597. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4833.

Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Kloza M, Sadowska O, Kozłowski M, Kusaczuk M, Kasacka I, Malinowska B. Vasodilatory effects of cannabidiol in human pulmonary and rat small mesenteric arteries: modification by hypertension and the potential pharmacological opportunities. *J Hypertens.* 2020;38:896-911.

Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Kloza M, Kusaczuk M, Biernacki M, Harasim-Symbor E, Kasacka I, Malinowska B. Vasoprotective endothelial effects of chronic cannabidiol treatment and its influence on endocannabinoid system in rat primary and secondary hypertension. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1120.

Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Schlicker E, Göthert M, MacLean MR, Kozłowski M, Kloza M, Sadowska O, Malinowska B. Reduction of the serotonin 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated contraction of human pulmonary artery by the combined 5-HT<sub>1B</sub> receptor antagonist and serotonin transporter inhibitor LY393558. *Pharmacol Rep*. 2020;72:756-762.

Osiągnięcie naukowe zostało zrealizowane w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, którego kierownikiem jest prof. dr hab. Barbara Malinowska. Wkład własny autora wszystkich ww. prac jest bardzo znaczący.

Głównymi celami osiągnięcia naukowego była ocena:

1. funkcji układu endokannabinidowego w regulacji tonu naczyniowego w naczyniach systemowych w doświadczalnym modelu nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego;
2. wpływu chronicznego podania inhibitora hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych URB597 na morfologię i funkcję naczyń krwionośnych transportowych i oporowych w doświadczalnym modelu nadciśnienia pierwotnego i wtórnego;
3. wpływu ostrego i chronicznego podania kannabidiolu na morfologię i funkcję naczyń krwionośnych transportowych i oporowych w doświadczalnym modelu nadciśnienia pierwotnego i wtórnego;
4. wpływu kannabidiolu na czynność wazomotoryczną ludzkiej izolowanej tętnicy płucnej w zależności od obrazu klinicznego pacjentów (chorób współistniejących oraz farmakoterapii);
5. wpływu inhibitora transportu serotoniny i antagonisty receptorów serotoninowych 5HT<sub>1B</sub> i 5HT<sub>2A</sub> LY 393558 na czynność skurczową ludzkiej izolowanej tętnicy płucnej.

Najważniejsze wnioski z ww. publikacji autorka przedstawiła w sposób następujący:

1. Naczyniowy układ endokannabinoidowy bierze udział w lokalnej zależnej od kalibru naczynia krwionośnego regulacji tonu naczyniowego w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych u zwierząt i ludzi.
2. W nadciśnieniu tętniczym aktywacja/nadekspresja układu endokannabinoidowego, w tym endokannabinoidów i/lub receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> o potencjale wazodylatacyjnym, moduluje ton naczyniowy zależnie od modelu nadciśnienia tętniczego oraz średnicy i funkcji naczynia

krwionośnego, przeciwdziałając zaburzeniu reakcji skurczowo-rozkurczowej czy hipertrofii naczyń krwionośnych przede wszystkim o charakterze oporowym.

3. Działanie rozkurczowe kannabinoidów (methanandamid i CBD) jest zależne od modelu nadciśnienia, gdyż

a) w nadciśnieniu wtórnym DOCA-salt działanie to było nasilone w porównaniu do kontroli SHAM,

b) a w modelu nadciśnienia pierwotnego SHR osłabione w porównaniu do kontroli WKY.

4. Efekt hipotensyjny, jak i zmiany naczyniowe po chronicznym zablokowaniu FAAH, URB597, były zależne zarówno od modelu nadciśnienia tętniczego, jak i średnicy badanego naczynia krwionośnego, co świadczy o regionalizacji aktywności FAAH:

a) u szczurów DOCA-salt URB597 spowodował obniżenie skurczowego ciśnienia krwi za co częściowo odpowiadać mogą strukturalne i funkcjonalne zmiany w układzie naczyniowym, w tym obniżenie odpowiedzi skurczowej na fenylefrynę do poziomu obserwowanego u zwierząt normotensyjnych w tętnicach krezkowych G3, a w aorcie piersiowej zmniejszenie przerostu warstwy środkowej;

b) z kolei u szczurów z nadciśnieniem spontanicznym SHR nie doszło do spadku skurczowego ciśnienia krwi w wyniku podania URB597, wpłynęło ono na strukturalne i funkcjonalne zmiany jedynie w małych tętnicach krezkowych G3, tj. doszło do zmniejszenia przerostu warstwy środkowej indukowanej nadciśnieniem i poprawę czynności rozkurczowej zależnej od śródbłonna; w aortach URB597 doprowadził jedynie do lepszej reakcji wazodylatacyjnej na acetylcholinę i zmniejszenia ekspresji receptorów CB1.

5. Chronicznie podawany CBD posiada niezależny od średnicy naczynia krwionośnego i etiologii nadciśnienia tętniczego potencjał naczynioochronny, prowadzi do zmniejszenia przerostu warstwy środkowej oraz poprawy zależnego od śródbłonna działania wazodylatacyjnego naczyń krwionośnych. Mechanizm działania ochronnego CBD częściowo zależy od modulacji składowych naczyniowego układu endokannabinoidowego i kalibru naczynia krwionośnego:

a) w aortach działanie to było zależne od tlenku azotu i kanałów potasowych o średnim przewodnictwie dla jonów wapnia  $IKCa_{2+}$ ,

b) a w tętniczkach krezkowych tlenku azotu, prostacykliny i/ lub EDH.

6. CBD rozkurcza ludzkie tętnice płucne skurczone analogiem tromboksanu U46619 za pośrednictwem mechanizmów śródbłonkowych, w tym poprzez cyklooksygenazę w wyniku aktywacji receptorów prostacyklinowych IP, prostanoidowych EP4 i/lub waniloidowych TRPV1 i kanałów potasowych zależnych od wapnia oraz receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów PPARy.

7. Rozkurczowe działanie CBD było słabsze u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem, hipercholesterolemią i otyłością.

8. LY393558, inhibitor transportera dla serotoniny (SERT) i antagonisty receptorów serotoninowych 5-HT1B, wykazywał znacznie skuteczniejsze hamowanie efektu skurczowego wywołanego serotoniną w porównaniu do związków referencyjnych, czyli inhibitorów SERT czy antagonistów receptorów 5-HT2A i 5-HT1B w izolowanej tętnicy płucnej człowieka.

9. CBD, URB597 i/lub LY393558 w dawkach terapeutycznych wykazują korzystne efekty naczyniowe w tkankach ludzkich, co czyni je obiecującymi kandydatami w skojarzonym leczeniu chorób o podłożu naczyniowym, w tym nadciśnienia tętniczego i/lub płucnego.

Poza wyżej wymienionym osiągnięciem dr n. farm. Marta Baranowska – Kuczko posiada imponujący dorobek w zakresie nauki i dydaktyki.

Jest autorką dwóch monografii w „Kierunki rozwoju badań w naukach ścisłych i przyrodniczych. Teoria i praktyka.” Red. nauk. Joanna Kotyńska, Monika Naumowicz, 2021, Łódź-Kielce, ArchaeGraph, s.9-22, ISBN 978-83-66709-44-7

1. Baranowska-Kuczko M, Krzyżewska A, Kozłowska H. „Kannabidiol - jak wpływa na układ naczyniowy?”

2. Krzyżewska A, Litwiniuk O, Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H. „Płucne nadciśnienie tętnicze: patofizjologia i terapia.”

Jest autorką 32 prac naukowych w tym 25 opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora a także 48 doniesień zjazdowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora była współwykonawcą 3 projektów naukowych finansowanych ze środków NCN. Po uzyskaniu stopnia doktora była kierownikiem 24 projektów realizowanych ze środków subwencji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Jest aktywnym członkiem organizacji i towarzystw naukowych takich jak: Członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w tym Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej oraz Sekcji Nadciśnienia Płucnego, Członek Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej, Członek Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Członek Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Kannabinoidami (ICRS), Członek Zarządu (Sekretarz) Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego, Członek Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego, Członek Brytyjskiego Towarzystwa Fizjologicznego, Członek Okręgowej Izby Aptekarskiej.

W latach 2007-2008 odbyła staż naukowy w Research Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow w ramach stypendium naukowego Europejskiego Towarzystwa Badań nad Układem Oddechowym (01.09.2007 r. – 30.08.2008 r.).

Jest redaktorem cenionego międzynarodowego czasopisma Pharmacological Reports.

Wskaźniki bibliograficzne przedstawiono poniżej:

Summary Impact Factor: 128,1; łączna wartość punktacji MEiN: 3500; Index Hirscha wg. bazy Web of Science Core Collection (na dzień 8 marca 2022 r.): 13; Liczba cytowań wg. bazy Web of Science Core Collection (na dzień 8 marca 2022 r.): 449; Liczba cytowań wg. bazy Web of Science Core Collection bez autocytowań (na dzień 8 marca 2022 r.): 336; Index Hirscha wg. bazy Web of Science All Databases (na dzień 8 marca 2022 r.): 14; Liczba cytowań wg. bazy Web of Science All Databases (na dzień 8 marca 2022 r.): 491; Liczba cytowań wg. bazy Web of Science All Databases bez autocytowań (na dzień 8 marca 2022 r.): 376.

Dr Marta Baranowska – Kuczko bierze aktywny udział w procesie nauczania studentów kierunków Farmacja, Analityka Medyczna i Kosmetologia oraz Międzynarodowych Studiów Doktoranckich na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej oraz Dietetyka na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Od 2010 r. była promotorem 21 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (kierunek Farmacja) oraz recenzentem 19 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na kierunku Farmacja, Analityka i Kosmetologia.

Od 2021 r. jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej.

Uczestniczyła w licznych szkoleniach z zakresu dydaktyki.

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej oceny osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji, pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz działalności dydaktycznej uważam, że dokonania doktor nauk farmaceutycznych Marty Baranowskiej-Kuczko spełniają kryteria określone w art.219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zmianami). W związku z powyższym wnoszę o dopuszczenie dr n. farm. Marty Baranowskiej-Kuczko do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.