

*Załącznik nr 3*



**Marta Baranowska-Kuczko**

**Autoreferat  
przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych**

**Białystok 2022**

## Spis treści

1.	Imię i nazwisko.....	4
2.	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne.....	4
3.	Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	4
4.	Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy.....	5
4.1.	Tytuł osiągnięcia naukowego.....	5
4.2.	Punktacja i udział w tworzeniu osiągnięcia naukowego.....	5
4.3.	Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu stanowiącego podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.....	5
4.4.	Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	6
5.	Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	24
5.1.	Stypendium naukowe Europejskiego Towarzystwa Badań nad Układem Oddechowym (European Respiratory Society) w laboratoriach prof. Margaret R. MacLean (Research Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Szkocja).....	24
5.2.	Współpraca z prof. dr hab. Eberhardem Schlickerem i ś.p. prof. dr med. dr h.c. mult. Manfred Göthertem (Instytut Farmakologii i Toksykologii, Uniwersytet w Bonn, Niemcy).....	26
5.3.	Współpraca z dr hab. Mirosławem Kozłowskim (Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska).....	27
6.	Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.....	29
6.1.	Osiągnięcia dydaktyczne.....	29
6.1.1.	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.....	29
6.1.2.	Opieka naukowa nad studentami.....	30
6.1.3.	Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego.....	31
6.1.4.	Opieka naukowa nad specjalizacją z farmacji klinicznej w charakterze kierownika specjalizacji.....	32
6.1.5.	Czynny udział w naukowej działalności studentów.....	32

6.1.6.	Szkolenia dydaktyczne.....	32
6.1.7.	Podręczniki, tłumaczenie.....	32
6.2.	Osiągnięcia organizacyjne.....	33
6.3.	Osiągnięcia popularyzujące naukę.....	34
7.	Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.....	35
7.1.	Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, w tym stanowiących podstawę nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych....	35
7.1.1.	Rola układu (endo)kannabidowego i fitoetnofarmakologii w regulacji tonu naczyniowego w warunkach fizjologicznych oraz w nadciśnieniu tętniczym, nadciśnieniu płucnym i poszukiwanie mechanizmów i nowych leków o potencjale wazoprotekcyjnym.....	35
7.1.2.	Rola zależnej od śródbłotka a niezależnej od prostacykliny i tlenku azotu hiperpolaryzacji (endothelium-derived hyperpolarization, EDH) w utrzymaniu zaburzonej równowagi skurczowo-rozkurczowej w nadciśnieniu tętniczym.....	42
7.1.3.	Rola układu serotonergicznego w regulacji tonu naczyniowego u myszy z nadekspresją transportera dla serotoniny i tętniczym nadciśnieniem płucnym.....	43
7.1.4.	Farmakologia nowej generacji $\beta$ -blokerów (atypowych i/lub $\beta_1$ -adrenergicznych receptorów o niskim powinowactwie) i ich interakcja z receptorami $\alpha$ -adrenergicznymi oraz potencjalna korzystna rola w regulacji tonu naczyniowego.....	43
7.1.5.	Ocena receptorów prostaglandynowych, w tym wpływ receptorów EP3 na parametry układu krążenia i czynność skurczowo-rozkurczową w ludzkiej tętnicy płucnej.....	45
7.2	Nagrody i wyróżnienia.....	45
7.3	Ukończone kursy, szkolenia, warsztaty.....	46
7.4	Informacja o recenzowanych pracach naukowych.....	48
7.5	Podsumowanie osiągnięć naukowo-badawczych.....	49

**1. Imię i nazwisko**

Marta Baranowska-Kuczko

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

- 2005 r.** – tytuł **magistra farmacji**, Akademia Medyczna (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny; nr dyplomu 608/59/2005/MF; tytuł pracy magisterskiej: „*Wpływ agonistów receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych i atypowych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych na czynność skurczową ludzkiej izolowanej tętnicy płucnej*” (promotor pracy: dr Hanna Kozłowska)
- 2005 r.** – prawo wykonywania zawodu **aptekarza** na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej – uprawnienie (nr PWZ: 01006773) wydane uchwałą Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku z dnia 30.08.2005 r.
- 2009 r.** – dyplom **doktora nauk farmaceutycznych**, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej; nr dyplomu 59/14/09; tytuł rozprawy doktorskiej: „*Wpływ endokannabinoidu anandamidu na czynność skurczową naczyń płucnych*” (promotor: prof. dr hab. Barbara Malinowska, promotor honorowy: prof. Margaret R. MacLean, Glasgow University, Szkocja)
- 2016 r.** – tytuł **specjalisty** w dziedzinie Farmacja kliniczna wydany przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; nr dyplomu 10/2016

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych**

- 2005 r.– 2010 r.**     **asystent** - pracownik naukowo-dydaktyczny, Zakład Fizjologii Doświadczalnej (do 2008 roku Akademia Medyczna w Białymstoku) Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- 2010 r. – obecnie**   **adiunkt** naukowo-dydaktyczny, Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- 2011 r. – obecnie**   **adiunkt** naukowo-dydaktyczny, p.o. Kierownika Zakładu Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy

##### 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

**„Nowe strategie w leczeniu nadciśnienia tętniczego i płucnego - farmakoterapia naczyń krwionośnych – od modelu zwierzęcego do badań na materiale ludzkim.”**

##### 4.2. Punktacja i udział w tworzeniu osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl **5 prac oryginalnych** opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych (ujętych w wykazie sporządzonym zgodnie z art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce), w których jestem **pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym**. Pełne teksty prac znajdują się w **Załączniku nr 5**. Mój wkład w powstanie każdej publikacji został przedstawiony poniżej oraz jest potwierdzony stosownymi oświadczeniami wszystkich współautorów, które znajdują się w **Załączniku nr 5**. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi **22,594**. Łączna liczba punktów MEiN wynosi **510**.

##### 4.3. Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu stanowiącego podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych

**H1. Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kloza M, Karpińska O, Toczek M, Harasim E, Kasacka I, Malinowska B. Protective role of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors and vascular effects of chronic administration of FAAH inhibitor URB597 in DOCA-salt hypertensive rats. Life Sci. 2016;151:288-299.

Impact factor 2,936; punktacja MEiN 70

*Wkład własny autora - koncepcja badań, zaplanowanie badań, przeprowadzenie doświadczeń, zbieranie i analiza danych, nadzorowanie finansowe projektu, napisanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z zagranicznymi recenzentami i wydawnictwem, korekta tekstu przygotowywanego do druku.*

**H2. 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.

Impact factor 5,924; punktacja MEiN 140

*Wkład własny autora - koncepcja badań, zaplanowanie badań, przeprowadzenie doświadczeń, zbieranie i analiza danych, nadzorowanie finansowe projektu, napisanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z zagranicznymi recenzentami i wydawnictwem, korekta tekstu przygotowywanego do druku.*

**H3. 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.

Impact factor 4,844; punktacja MEiN 100

*Wkład własny autora - koncepcja badań, zaplanowanie badań, przeprowadzenie doświadczeń, zbieranie i analiza danych, nadzorowanie finansowe projektu, napisanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z zagranicznymi recenzentami i wydawnictwem, korekta tekstu przygotowywanego do druku.*

**H4. 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.

Impact factor 5,863; punktacja MEiN 100

*Wkład własny autora - koncepcja badań, zaplanowanie badań, przeprowadzenie doświadczeń, zbieranie i analiza danych, nadzorowanie finansowe projektu, napisanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z zagranicznymi recenzentami i wydawnictwem, korekta tekstu przygotowywanego do druku.*

**H5. 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.

Impact factor 3,027; punktacja MEiN 100

*Wkład własny autora - koncepcja badań, zaplanowanie badań, przeprowadzenie doświadczeń, zbieranie i analiza danych, nadzorowanie finansowe projektu, napisanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z zagranicznymi recenzentami i wydawnictwem, korekta tekstu przygotowywanego do druku.*

\* punkty MEiN ujęte w wykazie sprzedanym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2020 r. poz. 85, z późn. zm.).

#### 4.4. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich potencjalnego wykorzystania

##### Wprowadzenie

Osiągnięcie naukowe zostało zrealizowane w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, którego kierownikiem jest prof. dr hab. Barbara Malinowska.

**Nadciśnienie tętnicze** jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce i na świecie, będącą jednocześnie jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia, a według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) jest również pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie. Wysokość ciśnienia tętniczego wykazuje liniowy związek ze śmiertelnością i zapadalnością na zawał serca, udar, choroby tętnic obwodowych, niewydolność nerek we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Dane epidemiologiczne wskazują, że na świecie nadciśnienie występuje u co czwartego mężczyzny i co 5 kobiety, łącznie u ok. 1.13 biliona ludzi [1]. W Polsce występuje ono u ok. 29,5% populacji. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 1997–2017 nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji (szacunkowo jest to ok. 11 mln pacjentów) oraz nawet u 75% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior) i wciąż wykazuje tendencje wzrostowe [2,3]. Utrzymanie się obserwowanych tendencji wzrostowych może spowodować, że do roku 2035 liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zwiększy się o połowę [2-4].

**Tętnicze nadciśnienie płucne** to rzadka choroba, w której dochodzi do wzrostu ciśnienia krwi w tętnicy płucnej na skutek zwiększonego oporu w patologicznie zmienionych naczyniach płucnych. Choroba bez leczenia powoduje postępującą niewydolność prawej komory serca oraz przedwczesną śmierć. Zapadalność na nadciśnienie płucne z przyczyn pierwotnych i wtórnych wynosi około 4-5 przypadków na milion osób w populacji ogólnej. Średnia wieku pacjentów wynosi 45-50 lat. Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni [5,6].

Patofizjologia obu jednostek chorobowych jest wieloczynnikowa, a układ naczyniowy odgrywa jedną z podstawowych ról, gdyż dysfunkcja naczyń krwionośnych stanowić może zarówno przyczynę, jak i konsekwencję wzrostu ciśnienia krwi zarówno w krążeniu systemowym, jak i płucnym. Zmiany strukturalne i dysfunkcja skurczowo-rozkurczowa naczyń krwionośnych może wystąpić już we wczesnym etapie, a także jest jednym z podstawowych czynników prowadzących do upośledzonej wazorelaksacji, nadmiernej wazokonstrykcji, przebudowy naczyń krwionośnych i w konsekwencji wzrostu ciśnienia krwi. Z drugiej strony osłabienie funkcji rozkurczowej odpowiada za wzrost oporu

obwodowego i powikłań sercowo-naczyniowych. Obecnie główne strategie terapeutyczne mają na celu nie tylko obniżenie ciśnienia krwi, ale również skorygowanie dysfunkcji śródbłónka naczyń systemowych i/lub płucnych, zmian hipertroficzných i przywrócenie równowagi pomiędzy brakującymi czynnikami wazodylatacyjnymi o aktywności przeciwproliferacyjnej oraz nadmiernie produkowanymi naczyniokurczącymi i aktywującymi komórki śródbłónka naczyniowego [5,6].

W ostatnich latach schematy leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego polegają na stosowaniu leczenia skojarzonego opartego na łączeniu kilku substancji o różnych mechanizmach działających na szlaki sygnałowe o udokumentowanej roli w patomechanizmie choroby, jak i związki o nowych mechanizmach działania. Strategie leczenia odznaczają się coraz większą skutecznością w zwalczaniu objawów, przy poprawie klasy czynnościowej, łatwością stosowania i dobrym profilem bezpieczeństwa. Wśród szlaków alternatywnych wymienianych jako potencjalne punkty uchwytu terapii przeciwnadciśnieniowej systemowej i/lub płucnej wymienia się **układ endokannabinoidowy i/lub serotoninergiczny** [A1-A3, 7-10].

Pomimo wielu leków o potencjale hipotensyjnym i wprowadzeniu do standardów leczenia nadciśnienia tętniczego terapii skojarzonych ponad 70% pacjentów wciąż posiada podwyższone lub suboptymalne wartości ciśnienia krwi [4,11], a w przypadku pacjentów z nadciśnieniem płucnym mimo znacznego postępu i wprowadzeniu terapii celowanej nie uzyskuje się długotrwałej normalizacji powstałych oporów płucnych i nie pozwala na pełne wyleczenie [A1,6].

Wciąż rosnąca dynamika rozprzestrzeniania się nadciśnienia tętniczego jak i płucnego wskazuje na konieczność zintensyfikowania badań oraz poszukiwania coraz to nowszych metod wczesnego wykrywania, jak i doskonalszego leczenia pacjentów dotkniętych tymi chorobami. Dlatego poszukiwanie i identyfikacja związków chemicznych o terapeutycznym działaniu na śródbłonek i ścianę naczynia krwionośnego stanowi nowy trend w prewencji i leczeniu wielu chorób, w tym cywilizacyjnych [11,12].

W ostatnim czasie prowadzona jest emocjonalna publiczna dyskusja na temat legalizacji medycznej marihuany oraz rejestracji preparatów bazujących na składnikach zawartych w konopiach siewnych *Cannabis sativa* i ich zastosowania w leczeniu różnych schorzeń, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego. Układ endokannabinoidowy uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, m.in. poprzez bezpośrednie i pośrednie modulowanie czynności skurczowo-rozkurczowej naczyń krwionośnych przy udziale mechanizmów ośrodkowych i obwodowych. W nadciśnieniu dochodzi do zwiększonej aktywacji wszystkich składowych układu endokannabinoidowego, tj. receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>, waniloidowych TRPV1, endogennych ligandów będących pochodnymi kwasu arachidonowego, w tym m.in. anandamidu i enzymu odpowiedzialnego za jego rozpad - **hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (FAAH)**, co wydaje się być mechanizmem kompensującym zwiększone ciśnienie krwi [A1,A4-A8,8,13]. Badania ostatnich lat dowodzą, iż zablokowanie



enzymów metabolizujących endogenne kannabinoidy i/lub zastosowanie egzogennych składników konopi, szczególnie tych pozbawionych właściwości psychotycznych jak **kannabidiol (CBD)** o wielokierunkowym działaniu i szerokim profilu bezpieczeństwa stanowi potencjalny cel terapeutyczny wielu schorzeń, w tym przebiegających z nadmierną aktywnością skurczową naczyń krwionośnych. Jednak prowadzone wcześniej wieloaspektowe badania nad kannabinoidami nie uwzględniały lokalnych zależności pomiędzy poszczególnymi składowymi systemu endokannabinoidowego w naczyniach krwionośnych, w tym w zależności od ich pochodzenia – systemowe versus płucne oraz średnicy – transportowe versus oporowe, a zatem również i funkcji, którą pełnią w organizmie w zdrowiu i chorobie.

Serotonina (5-HT) jest aminą biogenną, która odgrywa istotną rolę w regulacji, w tym w remodelingu, układu sercowo-naczyniowego [9,14], a leki działające poprzez modulację układu serotonergicznego stosowane w leczeniu otyłości (np. deksfenfluramina) doprowadziły w przeszłości do zwiększenia liczby zachorowań na nadciśnienie płucne i rozwoju badań nad patomechanizmem tej jednostki, w tym tzw. „**teorią serotoninową**”. Obecnie potwierdzono zaangażowanie wszystkich składowych układu serotonergicznego w patomechanizm tętniczego nadciśnienia płucnego. W komórkach śródbłonna tętnicy płucnej, hydroksylaza tryptofanu 1 katalizuje reakcję syntezy 5-HT z tryptofanu. Serotonina kurczy naczynia płucne przez pobudzenie receptorów serotoninowych, głównie 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>2A</sub>, a także jest transportowana przez transporter serotoniny (SERT) do wnętrza komórki mięśni gładkich tętnicy płucnej, a następnie w wyniku interakcji z SERT i wzmożonej odpowiedzi ze strony receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> może być przyczyną nasilonej czynności skurczowej, przebudowy naczyń płucnych i prowadzić do wzrostu ciśnienia płucnego [A3,9]. Badania wykonane w warunkach *in vitro* i *in vivo* potwierdziły po raz pierwszy, iż LY393558 (antagonista/inhibitor 5-HT<sub>1B</sub>/SERT) jest skutecznym związkiem odwracającym i zapobiegającym rozwojowi nadciśnienia płucnego wywołanego hipoksją u myszy szczepu dzikiego i transgenicznym z nadekspresją transportera dla serotoniny (SERT+). Co ważne, LY393558 nie tylko zapobiegał niekorzystnym zmianom wywoływanym w warunkach hipoksji, ale również odwracał zmiany powstałe na skutek 2-tygodniowej hipoksji zwierząt nie poddawanych żadnej farmakoterapii. Ponadto związek ten nie wpływał na ciśnienie systemowe i częstość akcji serca, wykazując jedynie miejscowe działanie terapeutyczne w obrębie łożyska płucnego. Wyniki uzyskane na zwierzętach, powtórzono z udziałem hodowli komórkowej mięśni gładkich tętnicy płucnej człowieka pobranych od pacjentów cierpiących na nadciśnienie płucne. Badania te potwierdziły działanie antyproliferacyjne LY393558 [A9].

Stąd też **celem** moich zainteresowań naukowo-badawczych jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych z wykorzystaniem związków działających plejotropowo ochronnie na naczynia krwionośne systemowe i/lub płucne w tym naczyniorozszerzająco i antyproliferacyjnie, które mogą stanowić potencjalny punkt uchwytu leczenia nadciśnienia

tętniczego i/lub płucnego. W celu kompleksowej przedklinicznej weryfikacji mechanizmów i potencjału wazoprotekcyjnego badanych związków kannabinergicznych i serotonergicznych doświadczenia ostre i/lub chroniczne przeprowadziłam zarówno na izolowanych naczyniach krwionośnych w warunkach fizjologicznych i eksperymentalnych modelach nadciśnienia pierwotnego jak i wtórnego oraz na izolowanych tętnicach płucnych człowieka. Dodatkowo zaangażowanie składowych układu endokannabinergicznego (receptorów, enzymów, endokannabinoidów) zostało potwierdzone metodami biochemicznymi, immunohistochemicznymi i analitycznymi.

**Głównymi celami osiągnięcia naukowego była ocena:**

1. funkcji układu endokannabinowego w regulacji tonu naczyniowego w naczyniach systemowych w doświadczalnym modelu nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego [H1, H2, H3, H4];
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 [H1, H2];
3. wpływu ostrego i chronicznego podania kannabidiolu na morfologię i funkcję naczyń krwionośnych transportowych i oporowych w doświadczalnym modelu nadciśnienia pierwotnego i wtórnego [H3, H4];
4. wpływu kannabidiolu na czynność wazomotoryczną ludzkiej izolowanej tętnicy płucnej w zależności od obrazu klinicznego pacjentów (chorób współistniejących oraz farmakoterapii) [H3];
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 [H5].

### **Omówienie badań własnych**

Układ endokannabinergiczny, zarówno u ludzi, jak i zwierząt, odpowiada nie tylko za wiele funkcji ośrodkowego układu nerwowego, ale zaangażowany jest także w regulację ciśnienia krwi. O ile w warunkach fizjologicznych jego rola w regulacji funkcji układu krążenia jest marginalna, sytuacja zmienia się w warunkach patofizjologicznych, w tym w nadciśnieniu tętniczym, co zostało opisane we wprowadzeniu [8,13]. W czterech pracach oryginalnych [H1-H4] podjęłam próbę **oceny wpływu nadciśnienia pierwotnego i wtórnego na naczyniowy układ endokannabinoidowy oraz jego funkcji w regulacji tonu naczyniowego w tętnicach systemowych w doświadczalnych modelach tętniczego nadciśnienia pierwotnego i wtórnego**. Przeprowadzenie doświadczeń na dwóch modelach nadciśnienia tętniczego umożliwiło zmniejszenie prawdopodobieństwa stwierdzenia zmian związanych z danym modelem, a nie samym nadciśnieniem. Zastosowano:

- model nadciśnienia spontanicznego (szczury spontaneously hypertensive rats, SHR), gdyż nadciśnienie pierwotne stanowi zasadniczą formę (około 90%) nadciśnienia

tętniczego występującego u ludzi [H2-H4];

- model nadciśnienia wtórnego DOCA-salt (nadciśnienie sodowo-objętościowe o niskiej aktywności reninowej osocza wywołane u szczurów Wistar poddanych jednostronnej nefrektomii, którym podawano podskórnym octan deoksykortykosteronu (DOCA) oraz 1% chlorek sodu w wodzie do picia), gdyż wykazuje one rolę soli i stresu w patologii nadciśnienia tętniczego [H1, H3, H4].

Zwierzęta nadciśnieniowe SHR i DOCA-salt, jak i odpowiednie kontrole (Wistar Kyoto Rats WKY i zwierzęta poddane jednostronnej nefektomii SHAM/UNX) miały mierzone każdorazowo ciśnienie krwi metodą bezkrwawą. W obu modelach doświadczalnych nadciśnienia tętniczego dokonałam oceny strukturalnej i funkcjonalnej oraz wykonałam badania biochemiczne na naczyniach krwionośnych pełniących rolę transportową (aorta piersiowa) oraz oporową (małe tętnice krezkowe, trzecie odgałęzienie od tętnicy krezkowej górnej tzw. G3).

Obydwa modele charakteryzują się występowaniem hipertrofii naczyń oraz dysfunkcji śródbłonna naczyniowego oraz zwiększoną aktywnością układu współczulnego, czyli istotnych składowych moich badań. W eksperymentach własnych potwierdziliśmy zmiany morfologiczne, jak przerost warstwy środkowej, zmniejszenie światła naczyń krwionośnych [H1-H4] oraz zwiększoną immunoreaktywność czynnika von Willebranda w warstwie komórek śródbłonna, co może być markerem endoteliopatii związanej z indukowanym stanem zapalnym uszkodzeniem naczyń w wyniku wysokiego ciśnienia krwi [H4]. Ponadto wykazaliśmy zmiany funkcjonalne badanych naczyń takie jak: nadmierna odpowiedź naczynioskurczowa w reakcji na agonistę receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, fenylefrynę [H1, H2] oraz analog tromboksanu A2, U46619 [H2] czy osłabioną reakcję wazodylatacyjną zależną lub niezależną od śródbłonna w odpowiedzi na acetylcholinę w [H1, H4] lub niezależną od endotelium w odpowiedzi na nitroprusydek sodu [H1, H2, H4]. Otrzymane wyniki sugerują, że o ile zmiany morfometryczne badanych naczyń nie zależą od średnicy naczynia, to lepszym wskaźnikiem wczesnych zmian upośledzenia funkcji wazomotorycznej zależnych od śródbłonna w nadciśnieniu tętniczym są naczynia o większej średnicy, jak aorty. Zostało to potwierdzone również przez innych badaczy [15], w tym u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, u których w naczyniach oporowych potwierdzono zmiany hipertroficzne, ale dysfunkcję śródbłonna jedynie u 60% [16].

W wynikach własnych potwierdziłam po raz pierwszy, iż składowe układu endokannabinergicznego, w tym ligandy [anandamid, 2-arachidoilglicerol (2-AG), N-palmitoiloetanoloamid (PEA), N-oleoiloetanoloamid (OEA), N-steraoiloetanoloamid (SEA), homolineoiloetanoloamid (HEA), dokozaetraenyoiloetanoloamid (DEA), eikozapentenoiloetanoloamid (EPEA), dokozaheksanoiloetanoloamid (DHEA), palmitoleiloetanoloamid (POEA), lineloiloetanoloamid (LEA), 2-lineoilglicerol (2-LG), N-arachidonoilglicyna (NAGly)] enzym rozkładający FAAH oraz receptory kannabinoidowe CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, waniloidowe TRPV1 występują w naczyniach krwionośnych zarówno o małej, jak

i dużej średnicy. Najwyższe stężenia oznaczono dla 2-AG, a następnie NAGly > 2-LG ≈ PEA ≈ OEA ≈ EPEA > anandamid ≈ SEA > POEA ≈ LEA > HEA ≈ DEA ≈ DHEA. Ponadto wykazałam, iż w nadciśnieniu tętniczym dochodzi nie tylko do zmian w stężeniu endokannabinoidów, jak i ich pochodnych, ale też fluktuacji w ekspresji receptorów na poziomie genów, jak i białek, za pośrednictwem których działają. Zmiany te zależą zarówno od kalibru naczynia krwionośnego, jak i modelu nadciśnienia. Wykazałam iż w aortach pobranych od szczurów SHR w porównaniu do kontroli WKY poziomy większości z 13 oznaczonych endokannabinoidów, jak i ich pochodnych uległy podwyższeniu. W aortach pobranych od szczurów DOCA-salt nie zaobserwowałam zmian w stężeniu w porównaniu do kontroli SHAM, za wyjątkiem DHEA i NAGly, których poziom wzrósł [H4]. Podobnie w tętniczkach krezkowych będących 3-cim odgałęzieniem od tętnicy krezkowej górnej (G3) pobranych od zwierząt SHR poziom anandamidu i 2-AG, dwóch najlepiej poznanych endokannabinoidów, wzrósł w porównaniu do poziomów występujących u zwierząt kontrolnych WKY [H2]. Dodatkowo zauważyłam, iż w zależności od kalibru naczynia dochodzi do zmian w stężeniu poszczególnych ligandów, i tak w aortach poziom 2-AG był znacznie wyższy niż w małych tętnicach krezkowych G3, a stężenie anandamidu było 5-krotnie wyższe w tętnicach oporowych niż w aorcie. Podobną tendencję wyższych poziomów 2-AG w aorcie niż w krążeniu wieńcowym opisano wcześniej u pacjentów [17]. Większość z oznaczonych związków hydrolizowanych jest przy udziale FAAH, jednakże nie zauważyłam wzrostu ekspresji tego białka w aortach pobranych ani od zwierząt DOCA-salt [H1] ani SHR [H2]. Obserwowane zmiany wydają się lokalnie specyficzne i niezależne od zmian w ekspresji enzymów rozkładających endokannabinoidy, gdyż w sercach pobranych od tych zwierząt otrzymaliśmy przeciwny kierunek zmian, tj. wzrosty poziomów u DOCA-salt i spadki u SHR [18].

W badaniach własnych potwierdziliśmy obecność w śródbłonku i/lub warstwie mięśni gładkich naczyń krwionośnych o funkcji transportowej i oporowej (odpowiednio aorty i małe tętnice krezkowe G3) receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> [H1-H4], CB<sub>2</sub> [H3, H4], waniloidowych TRPV1 [H1, H4]. W nadciśnieniu doszło przede wszystkim do wzrostu ekspresji receptorów CB<sub>1</sub> w aortach [H2, H4] i/lub małych tętnicach oporowych G3 [H1-H4] na poziomie mRNA [H3, H4] i/lub białka [H1-H4]. Ponadto w badaniach RT-PCR wykazałam, iż również ekspresja receptorów CB<sub>2</sub> zwiększa się przede wszystkim w małych tętnicach krezkowych G3 w obu modelach eksperymentalnych nadciśnienia [H3, H4] czy w aortach pobranych od szczurów SHR [H4].

W kontekście powyższych wyników świadczących o zwiększonej aktywacji/ekspresji układu endokannabinoidowego (ligandów i receptorów) w nadciśnieniu tętniczym oraz wazodylatacyjnym potencjale, w tym stwierdzonych w moich publikacjach (str. 9, H2, H4) szeregu z oznaczonych w aortach i lub małych tętnicach krezkowych G3 endokannabinoidów (anandamid, 2-AG, OEA, PEA, NAGly) w normotensji, kolejnym pytaniem, na które szukałam odpowiedzi była rola systemu endokannabinoidowego, a szczególnie receptorów CB<sub>1</sub>

w regulacji tonu naczyniowego. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń potwierdziły, że aktywacja receptorów CB<sub>1</sub> przez endokannabinoidy w nadciśnieniu pierwotnym i wtórnym może lokalnie odgrywać korzystną wazoprotekcyjną funkcję [H1-H4] przy czym działanie to zależy przede wszystkim od średnicy badanego naczynia krwionośnego i występuje głównie w małych tętnicach krezkowych G3 [H1- H4] i/lub aorcie [H4].

Po pierwsze methanandamid, który jest stabilnym analogiem anandamidu (brak potencjalnego wpływu metabolitów endogenego anandamidu) i/lub syntetyczny CP55940 oraz fitokannabinoid kannabidiol będący agonistami receptorów CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> spowodowali zależny od stężenia rozkurcz małych tętnic krezkowych G3 pobranych od zwierząt z nadciśnieniem DOCA-salt [H1, H3] bądź SHR [H2, H3]. W obu modelach doświadczalnych wykazałam, iż działanie rozkurczowe kannabinoidów zachodziło za pośrednictwem aktywacji receptorów CB<sub>1</sub> jedynie u zwierząt nadciśnieniowych DOCA-salt i SHR, a nie ich normotensyjnych kontroli, gdyż rozkurcz indukowany w/w agonistami był osłabiony w wyniku inkubacji z antagonistą receptorów CB<sub>1</sub> AM6545 [H1] lub AM251 [H2, H3]. Zauważyłam też, iż siła efektu rozkurczowego kannabinoidów zależy od modelu nadciśnienia, gdyż w nadciśnieniu DOCA-salt działanie to było nasilone w porównaniu do kontroli SHAM [H1, H3], a w modelu SHR osłabione w porównaniu do WKY [H2, H3].

Po drugie antagonistą receptorów CB<sub>1</sub> AM251 nasilił odpowiedź naczynioskurczową wywołaną analogiem tromboksanu A<sub>2</sub>, U46619 (powinowactwo i aktywność wewnętrzną) oraz agonistą receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, fenylefryną (powinowactwo) w małych tętnicach krezkowych G3, ale nie w aortach pobranych od zwierząt SHR i WKY [H2]. Sugerować to może, iż efekt skurczowy wywołany U46619 i fenylefryną został obniżony w wyniku uwolnienia ze śródbłonna naczyń krwionośnych endokannabinoidów, działających wazodylatacyjnie za pośrednictwem receptorów CB<sub>1</sub>, których synteza jest nasilona w nadciśnieniu tętniczym [H2, H4, Rycina 1 H2]. Ten ochronny mechanizm angażujący receptory CB<sub>1</sub> a działający na zasadzie pętli sprzężenia zwrotnego opisany został wcześniej w naczyniach krwionośnych przez Doktorantkę, u której pełniłam funkcję promotora pomocniczego [A7,A8].

Podsumowując, w przeprowadzonych doświadczeniach wykazałam, że w nadciśnieniu tętniczym dochodzi do zmian w naczyniowym układzie endokannabinoidowym, a zwłaszcza wzrostu poziomu endokannabinoidów i nadekspresji receptorów CB<sub>1</sub>, które modulują ton naczyniowy zależnie od modelu nadciśnienia oraz średnicy i funkcji naczynia krwionośnego. Miejscowe wazoprotekcyjne bezpośrednie i pośrednie działanie endokannabinoidów i receptorów CB<sub>1</sub> obserwuje się niezależnie od etiologii/modelu nadciśnienia tętniczego przede wszystkim w tętnicach systemowych o charakterze oporowym.

Badania ostatnich lat dowodzą, iż zablokowanie FAAH, enzymu odpowiedzialnego za hydrolizę większości endokannabinoidów, w tym anandamidu, którego syntetycznym inhibitorem jest URB597, nie tylko prowadzi do wzrostu poziomu endokannabinoidów, ale

także normalizuje ciśnienie krwi systemowo [19,20]. Wykazano także, że jednorazowe podanie URB597 nasila (tętnice krezkowe; [21]), bądź osłabia (tętnice płucne [A10,A11]; aorta [22]) odpowiedź rozkurczową indukowaną anandamidem. Nie było natomiast badań dotyczących wpływu chronicznej blokady enzymu FAAH na strukturę i funkcję skurczowo-rozkurczową izolowanych naczyń krwionośnych, w tym aorty i małych tętnic krezkowych G3 wyizolowanych zarówno od zwierząt normotensyjnych, jak i nadciśnieniowych oraz zbadania potencjalnego działania hipotensyjnego URB597 w tych modelach doświadczalnych. Biorąc powyższe pod uwagę w pracach **H1** i **H2** zbadalam wpływ chronicznego podania inhibitora FAAH URB597 na morfologiczne i funkcjonalne zmiany w izolowanych naczyniach krwionośnych w nadciśnieniu wtórnym sodozależnym DOCA-salt [**H1**] i pierwotnym (SHR) [**H2**] oraz podjęłam próbę weryfikacji czy efekty naczyniowe mogą odpowiadać za jego efekt hipotensyjny u szczurów DOCA-salt i brak tego efektu u zwierząt SHR. Badania zostały wykonane w ramach realizacji projektu NCN 2012/05/B/NZ7/03102 (kierownik prof. B. Malinowska) oraz dwóch własnych projektów finansowanych ze środków UMB, za których zaplanowanie, nadzór, wykonanie i opracowanie byłam bezpośrednio odpowiedzialna.

Efekt hipotensyjny jak i zmiany naczyniowe po chronicznym dootrzewnowym podaniu URB597 w dawce 1 mg/kg co 12 h przez 14 dni **były zależne od zarówno od modelu nadciśnienia tętniczego, jak i średnicy badanego naczynia krwionośnego**. U **szczurów DOCA-salt** URB597 obniżał skurczowe ciśnienie 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 aortie piersiowej zmniejszenie przerostu warstwy środkowej. Nie wykazałam natomiast wpływu URB597 na przebudowę małych tętnic krezkowych G3 oraz na odpowiedź rozkurczową wywołaną acetylocholiną u zwierząt nadciśnieniowych oraz ligandów kannabinoidowych (methanandamidu i CP55940) i nitroprusydku sodu u szczurów normo- i hipertensyjnych DOCA-salt [**H1**]. Z kolei **u szczurów z nadciśnieniem spontanicznym** URB597 nie obniżał skurczowego ciśnienia krwi, ale prowadził do strukturalnych i funkcjonalnych zmian w małych tętnicach krezkowych G3, tj. zmniejszał indukowany nadciśnieniem przerost warstwy środkowej i poprawiał czynność rozkurczową zależną od śródbłonna, a w obecności zablokowania receptorów CB<sub>1</sub> nasilał wywołaną methanandamidem relaksację oraz osłabiał odpowiedź naczynioskurczową wywołaną fenylefryną. W aortach URB597 doprowadził jedynie do lepszej reakcji wazodylatacyjnej na acetylcholinę, zmniejszenia ekspresji receptorów CB<sub>1</sub>, nie wpływając na jej budowę i czynność skurczową [**H2**]. Za powyższe efekty odpowiadać może wzrost stężenia anandamidu, który spotencjalizował działanie rozkurczowe acetylocholiny (w małych tętnicach krezkowych G3 i aortach za pośrednictwem aktywacji receptorów CB<sub>1</sub> i innych wymienionych na **Rycinie 1 H2**) oraz niezależnie od receptorów CB<sub>1</sub> osłabił skurcz wywołany fenylefryną czy nasilenie reakcji rozkurczowej methanandamidu. Opisane zmiany występowały jedynie u SHR, a nie u WKY.

Dichotomia uzyskanych wyników w kontekście efektu hipotensyjnego i wpływu na ton naczyń w zależności od modelu nadciśnienia tętniczego oraz średnicy naczyń krwionośnych świadczy raczej o regionalizacji aktywności FAAH oraz lokalizacji i ekspresji receptorów CB<sub>1</sub> przede wszystkim w małych tętnicach krezkowych [H2] oraz jest w zgodzie z zasadą, że wartości ciśnienia krwi definiują zaawansowanie hipertrofii w dużych naczyniach, a w małych naczyniach krwionośnych zmiany te są zależne od tonu naczyniowego [23]. Stąd też w modelu DOCA-salt URB597 działał hipotensyjnie i zmniejszał przerost warstwy środkowej aorty, ale nie tętnic krezkowych G3 [H1], a u szczurów SHR wykazał działanie przeciwproliferacyjne w małych tętnicach krezkowych G3, w których poprawił lokalną odpowiedź wazodylatacyjną i tym samym zmniejszył opór obwodowy, a nie w aortach, gdzie doszło do spadku ekspresji receptorów CB<sub>1</sub> [H2]. Brak działania hipotensyjnego u SHR nie wynikał z nieprawidłowego dobru dawki, gdyż 12 h po ostatniej dawce URB597 poziom anandamidu i/ lub 2-AG, który również częściowo podlega metabolizmowi przez FAAH, był podwyższony zarówno w tętnicach krezkowych G3, jak i aortach [H2].

Coważne z punktu widzenia potencjalnego wykorzystania w praktyce klinicznej URB597 nie wpłynął na wartości ciśnienia krwi ani odpowiedź naczynioskurczową u normotensyjnych zwierząt kontrolnych w obu modelach [H1, H2] za wyjątkiem osłabienia acetylocholinozależnej odpowiedzi rozkurczowej i nasilenia reakcji skurczowej po podaniu fenylefryny w małych tętnicach krezkowych G3 wyizolowanych od zwierząt SHAM [H1], a u WKY osłabienia odpowiedzi rozkurczowej zależnej i niezależnej od śródbłonna jedynie w aortach [H2]. Stąd też URB597 wydaje się stosunkowo bezpieczną molekułą w kontekście jej wpływu na systemowe naczynia krwionośne. Biorąc pod uwagę dichotomiczny wpływ w zależności od modelu eksperymentalnego czy wielkości naczyń krwionośnych, jak też możliwe działania off-target odpowiadające za zaobserwowane efekty naczyniowe i tragiczny wypadek podczas badań klinicznych pierwszej fazy jednego z inhibitorów FAAH (BIA102474, 2016 r.) w wyniku bezpośredniej lub pośredniej aktywacji alternatywnej ścieżki metabolizmu [24] należy zachować uwagę podczas badań nad kannabinoidami i inhibitorami FAAH [H1, H2].

Kannabidiol jest jednym z głównych składników *Cannabis sativa*, jednakże pozbawiony jest on psychotropowych właściwości charakterystycznych dla  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinolu ( $\Delta^9$ -THC). Wchodzi on w skład preparatu Sativex® stosowanego w objawowym leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu stwardnienia rozsianego u dorosłych, preparatu Epidolex® zarejestrowanego w 2018 r. przez Amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności do leczenia lekoopornej padaczki u dzieci oraz uzyskał statut leku sierocznego w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennnej u noworodków. Plejotropowe właściwości CBD, w tym antyoksydacyjne, immunomodulujące, neuro-, kardioprotekcyjne wskazują na jego szerokie potencjalnie terapeutyczne wykorzystanie w chorobach neurologicznych, sercowo-naczyniowych i onkologicznych, a nawet wirusowych, w tym wywołanym SARS-Co-2 [A1, A12]. Zgodnie z wcześniej opisaną zależnością, iż rola układu endokannabinoidowego rośnie

w warunkach zaburzenia homeostazy, badania przeprowadzone na zwierzętach i ludziach w dużej mierze wskazywały na brak lub niewielki wpływ CBD niezależnie od sposobu podania: doustnie (*p.o.*), dożylnie (*i.v.*), dotętniczo, dootrzewnowo (*i.p.*), centralnie lub przez inhalację (po ostrym i wielokrotnym podaniu) na skurczowe (SBP) i/lub rozkurczowe (DBP) lub średnie (MBP) ciśnienie tętnicze krwi w warunkach fizjologicznych [A1,A12,8,13]. Sytuacja natomiast zmienia się m.in. w warunkach podwyższonego ciśnienia krwi u zdrowych ochotników narażonych na stres psychiczny, i wysiłek fizyczny, u których jednorazowa, jak i wielokrotna dawka 600 mg CBD doprowadziła do spadku SBP czy poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego bez wpływu na DBP [25,26]. Powstało pytanie czy obserwowany efekt hipotensyjny może być wynikiem działania wazodylatacyjnego CBD [25,27].

W badaniach własnych przeprowadzonych w ramach pracy [H3] wykazałam, że CBD zależnie od stężenia prowadził do całkowitego rozkurczu tętnic kregkowych G3 u szczurów normotensyjnych (SHAM i WKY), a jego siła działania była porównywalna z wcześniejszymi badaniami na tętnicach kregkowych zarówno szczura, jak i człowieka [28,29]. Po raz pierwszy w literaturze wykazałam, iż CBD posiada również potencjał wazodylatacyjny w tętnicach kregkowych G3 wyizolowanych od zwierząt nadciśnieniowych DOCA-salt i SHR, a jego siła działania tego związku zależy od etiologii nadciśnienia. Rozkurcz był nasilony u zwierząt z nadciśnieniem wtórnym, a osłabiony u tych z nadciśnieniem spontanicznym w porównaniu do odpowiednich grup kontrolnych. Analogiczną zależność silniejszej odpowiedzi wazorelaksacyjnej w tętnicach wyizolowanych od zwierząt z nadciśnieniem DOCA-salt, a słabszej w ringach pobranych od szczurów SHR obserwowałam w przypadku methanandamidu [odpowiednio H1, H2], co potwierdza, iż zmienność odpowiedzi naczyniowej kannabinoidów może wynikać z faktu odmiennego podłoża genetycznego i/lub środowiskowego charakteryzującego powyższe modele eksperymentalne [16].

Ponadto wykazałam, że o ile u zwierząt kontrolnych ani śródbłonek ani klasyczne receptory kannabinoidowe CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> czy waniloidowe TRPV1 nie biorą udziału w reakcji rozkurczowej, to sytuacja zmienia się u zwierząt z nadciśnieniem DOCA-salt i SHR, gdyż zablokowanie receptorów CB<sub>1</sub> przez ich antagonistę AM251 w tętnicach kregkowych G3 z zachowanym śródbłonkiem osłabiło działanie rozkurczowe CBD. U zwierząt DOCA-salt dodatkowo efekt wazodylatacyjny był wrażliwy na antagonistę receptorów CB<sub>2</sub> AM630 i usunięcie mechaniczne śródbłonna. Wyniki te potwierdzają zaangażowanie receptorów CB<sub>1</sub> w naczyniowej reakcji CBD niezależnie od modelu, a w nadciśnieniu DOCA-salt dodatkowo komponenty zależnej od endotelium i receptorów CB<sub>2</sub>. Badania funkcjonalne korelują z wykazaną nadekspresją receptorów CB<sub>1</sub> w naczyniach kregkowych zwierząt w obu modelach nadciśnienia oraz zwiększoną ekspresją receptorów CB<sub>2</sub> u szczurów DOCA-salt w tym łożysku naczyniowym. W obu grupach nadciśnieniowym nie wykazałam zaangażowania w odpowiedź rozkurczową receptorów waniloidowych TRPV1 pomimo ich potwierdzonej ekspresji w łożysku kregkowym szczurów [H3]. Biorąc pod uwagę wazodylatacyjne właściwości CBD [H3], jego zdolność do hamowania FAAH [24] oraz



korzyści wykazane w wielu chorobach o podłożu naczyniowym [13] i zmiany w układzie endokannabinoidowym w warunkach choroby [H1-H4] postanowiłam sprawdzić potencjał naczynioprotekcyjny po chronicznym podaniu CBD w warunkach nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego. Wyniki tych doświadczeń szczegółowo omówione w pracy [H4] jednoznacznie wskazują na **potencjał naczynioprotekcyjny CBD**. CBD w dawce 10 mg/kg m.c. (dawka odpowiada najczęściej stosowanej dawce u ludzi 600 mg CBD) przyjmowanej *i.p.* raz dziennie przez okres 14 dni co prawda nie obniżał ciśnienia krwi, ale zmniejszał przerost warstwy śródkowej oraz poprawiał zależne od śródbłonka działanie wazodylatacyjne naczyń krwionośnych o funkcji transportowej i oporowej wyizolowanych od zwierząt SHR i DOCA-salt. Ponadto, potwierdziłam za pomocą badań funkcjonalnych i biochemicznych, że mechanizm działania ochronnego CBD częściowo zależy od modulacji składowych naczyniowego układu endokannabinoidowego i kalibru naczyń krwionośnego. W aortach działanie to było zależne od tlenu azotu i kanałów potasowych o średnim przewodnictwie dla jonów wapnia  $IK_{Ca^{2+}}$ , a w tętniczkach krezkowych tlenu azotu, prostacykliny i/ lub zależnej od śródbłonka hiperpolaryzacji (endothelium-derived hyperpolarization, EDH). Co istotne, nie wykazałam naczyniowych działań niepożądanych CBD ani u zwierząt z nadciśnieniem tętniczym ani kontrolnych. Wydaje się, że pozbawiony działania psychotycznego CBD mógłby wykazać potencjał terapeutyczny w skojarzonym leczeniu chorób o podłożu naczyniowym, w tym nadciśnienia tętniczego i zwiększyć skuteczność leczenia poprzez wykorzystanie plejotropowych mechanizmów działania, a tym samym poprawić szeroko pojętą współpracę pacjenta z lekarzem/farmaceutą (adherence), mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (compliance), jak i wytrwałością terapeutyczną (persistence) [3].

Przeniesienie wyników prób przedklinicznych na efekty kliniczne stanowi bardzo istotny problem badawczy. Badania kliniczne często nie potwierdzają spodziewanych korzyści, pomimo obiecujących wyników uzyskanych w badaniach eksperymentalnych. Kierując się słowami wybitnego farmakologa prof. Manfreda Götherta „rat is not a human” oraz dzięki wieloletniej współpracy z Kliniką Chirurgii Klatki Piersiowej UMB i jej kierownikiem dr hab. Mirosławem Kozłowskim sprawdziłam czy CBD faktycznie posiada potencjał wazodylatacyjny w ludzkich tętnicach płucnych. Materiał badawczy stanowiły pochodzące z marginesu zdrowej tkanki podsegmentarne tętnice płucne pacjentów operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. Unikalność i odmienność krążenia płucnego, istotna rola śródbłonka naczyniowego, jak też trudna izolacja naczyń krwionośnych oraz nieliczne metody pomiarów hemodynamicznych tego łożyska naczyniowego sprawiły, iż brak było danych odnośnie wpływu ligandów kannabinoidowych na krążenie płucne. W serii doświadczeń potwierdziłam potencjał wazodylatacyjny CBD w izolowanych ludzkich tętnicach płucnych zarówno zależny od stężenia, jak i czasu. Był on znacznie silniejszy niż wcześniej opublikowane działanie w ludzkim krążeniu systemowym [29]. Plejotropowy mechanizm działania wazorelaksacyjnego zachodzi poprzez śródbłonek

naczyniowy, cyklooksygenazę w wyniku aktywacji receptorów prostacyklinowych IP, prostanoidowych EP4, waniloidowych TRPV1 i kanałów potasowych zależnych od wapnia oraz receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów PPAR $\gamma$ . Zarówno receptory prostacyklinowe IP, jak i PPAR $\gamma$ , są identyfikowane jako punkty uchwytu leków o potencjale wazodylatacyjnym, w tym jako już stosowane (analogi prostacykliny [6]) lub potencjalne (agoniści PPAR $\gamma$  [A1]) leki obniżające opór naczyniowy w łożysku płucnym. Istnieje szansa, iż pozbawiony działania psychotropowego CBD, posiadający silne i udokumentowane działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy oraz aktywność wazorelaksacyjną znajdzie zastosowanie w terapii nadciśnienia płucnego. Wstępne potwierdzenie tej hipotezy uzyskaliśmy w modelu eksperymentalnego nadciśnienia płucnego wywołanego monokrotaliną u szczurów, gdzie CBD obniżył nie tylko skurczowe ciśnienie w prawej komorze, ale poprawił saturację i parametry fibrynolityczne [A2]. Co ważne, zasadność i potencjalne znaczenie badań naszej grupy w aspekcie praktycznego zastosowania kannabinoidów, w tym analogu CBD, atypowego kannabidiolu w leczeniu nadciśnienia płucnego zostały zauważone w komentarzu redakcyjnym do naszej pracy prof. B. Horning'a [7] oraz w pracy przeglądowej [A1]. Dodatkowo po przeprowadzeniu analizy *post hoc* chorób współistniejących i ich leczenia u pacjentów włączonych do pracy wykazałam, iż rozkurczowe działanie CBD było słabsze u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią i otyłością [H3]. Możemy jedynie spekulować czy ta korelacja wynika z samej choroby czy z interakcji między lekami przyjmowanymi przez tych pacjentów czy dysfunkcji śródbłonna, która wpisuje się i jako przyczyna, i powikłanie tych jednostek chorobowych (tzw. „chicken or the egg dilemma”).

W ramach kontynuacji współpracy z prof. M.R. MacLean, światowej sławy ekspertem z dziedziny nadciśnienia płucnego i w związku z obiecującymi wynikami uzyskanymi w modelu nadciśnienia płucnego wywołanego hipoksją u myszy szczepu dzikiego i transgenicznym z nadekspresją transportera dla serotoniny (SERT+) [A9] podczas mojego pobytu stypendialnego na Uniwersytecie w Glasgow (Szkocja) z prototypowym związkiem LY393558, łączącym w sobie cechy inhibitora transportera dla serotoniny (SERT) i antagonisty receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B</sub> podjęłam próbę zbadania farmakologicznych właściwości tego związku w naczyniach płucnych człowieka. W pracy [H5] wykazałam, że LY393558 znacznie silniej hamował efekt skurczowy wywołany serotoniną w porównaniu do związków referencyjnych, czyli inhibitorów SERT czy antagonistów receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> w izolowanej tętnicy płucnej człowieka. Nasilony hamujący efekt LY393558 wynikał najprawdopodobniej z synergistycznej interakcji pomiędzy jednoczesnym zablokowaniem SERT i receptorów 5HT<sub>1B</sub> w nieznanym do końca mechanizmie. Biorąc pod uwagę wyniki własne uzyskane na ludzkiej tkance płucnej [H5], działanie przeciwproliferacyjne na komórkach mięśni gładkich tętnicy płucnej człowieka pobranych od pacjentów z nadciśnieniem płucnym oraz jego korzystny miejscowy, w obrębie, łożyska płucnego, wpływ na zmiany wywołane hipoksją, brak działania na ciśnienie systemowe

i częstość akcji serca u zwierząt doświadczalnych [A9] może świadczyć o wysokim potencjale terapeutycznym LY393558 w chorobach naczyń płucnych przebiegających z nadmierną odpowiedzią naczynioskurczową i przebudową warstwy mięśniowej, w tym nadciśnieniu płucnym. Miałam duże szczęście osobiście dyskutować na temat otrzymanych wyników z niestety już nieżyjącym niemieckim Naukowcem prof. dr Manfredem Göthertem, światowej klasy specjalistą od mechanizmów serotoninerгіcznych, który był m.in. prezydentem Europejskich Towarzystw Farmakologicznych czy Niemieckiego Towarzystwa Farmakologicznego.

## Podsumowanie

Prezentowany cykl prac, stanowiący szczególne osiągnięcie naukowe, zawiera wyniki badań z obszaru farmakologii naczyń krwionośnych oceniających wpływ związków działających plejotropowo ochronnie za pośrednictwem mechanizmów endokannabinoidowych lub serotoninerгіcznych na naczynia krwionośne systemowe i/lub płucne w tym naczyniorozszerzająco i antyproliferacyjnie, które mogą stanowić potencjalny punkt uchwytu leczenia nadciśnienia tętniczego i/lub płucnego.

Do najważniejszych osiągnięć cyklu prac stanowiących cykl habilitacyjny należy zaliczyć następujące obserwacje:

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 aortie 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 śródbłónka; w aortach URB597 doprowadził jedynie do lepszej reakcji wazodylatacyjnej na acetylcholinę i zmniejszenia ekspresji receptorów CB<sub>1</sub>.
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 śródbłónka 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 tlenu azotu i kanałów potasowych o średnim przewodnictwie dla jonów wapnia  $IK_{Ca^{2+}}$ ,
- b) a w tętniczkach krezkowych tlenu 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 PPAR $\gamma$ .
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-HT<sub>1B</sub>, wykazywał znacznie skuteczniejsze hamowanie efektu skurczowego wywołanego serotoniną w porównaniu do związków referencyjnych, czyli inhibitorów SERT czy antagonistów receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> 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.

W przedstawionych pracach omówiłam po raz pierwszy wpływ nadciśnienia tętniczego na naczyniowy układ endokannabinoidowy, który może odgrywać naczynioprotekcyjną rolę w warunkach podwyższonego tonu naczyniowego.

Uzyskane wyniki nie tylko wpływają na poszerzenie wiedzy związanej z rolą układu

(endo)kannabinoidowego i CBD zarówno w warunkach patofizjologicznych (nadciśnienie tętnicze) jak i fizjologicznych (grupy kontrolne). Przeprowadzone badania przedkliniczne wskazały na potencjał terapeutyczny inhibitorów FAAH i przede wszystkim CBD w leczeniu chorób naczyniowych przebiegających z dysfunkcją śródbłónka, w tym nadciśnienia tętniczego oraz ewentualne działania niepożądane ze strony układu krążenia w trakcie ich stosowania w innych chorobach, dostarczają zatem niezwykle cennego materiału mogącego być wykorzystanym przy opracowywaniu nowych leków oddziałujących przez układ (endo)kannabinoidowy.

Są to pierwsze badania opisujące kompleksowo bezpośrednie i pośrednie działanie wazoprotekcyjne (endo)kannabinoidów w naczyniach krwionośnych, w tym ludzkich tętnicach płucnych. Dodatkowo zwracają uwagę na niezwykle istotne znaczenie prowadzenia doświadczeń chronicznych przy ocenie nowych związków o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym, gdyż przewlekłe stosowanie może wywoływać inne efekty niż w wyniku jednorazowego przyjęcia.

Ponadto kompleksowe zbadanie wpływu CBD oraz związku hybrydowego LY393558 modulującego składowe układu serotonergicznego w ludzkiej tętnicy płucnej wpisują się w trend farmakologii translacyjnej i przeniesienia/przybliżenia wyników badań podstawowych do praktyki klinicznej. Nie można wykluczyć, że CBD czy LY393558 mogłyby wykazać potencjał terapeutyczny w skojarzonym leczeniu chorób o podłożu naczyniowym, w tym nadciśnienia tętniczego i/lub płucnego i zwiększyć skuteczność leczenia poprzez wykorzystanie ich polifarmakologicznego mechanizmu działania.

#### Literatura

- A1. Krzyżewska A, **Baranowska-Kuczko M**, Mińczuk K, Kozłowska H. Cannabinoids-A New Perspective in Adjuvant Therapy for Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci.* **2021**;22:10048.
- A2. Sadowska O, **Baranowska-Kuczko M**, Gromotowicz-Popławska A, Biernacki M, Kicman A, Malinowska B, Kasacka I, Krzyżewska A, Kozłowska H. Cannabidiol Ameliorates Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7077.
- A3. Kloza M, **Baranowska-Kuczko M**, Pędzińska-Betiuk A, Jackowski K, Kozłowska H. Teoria serotoninowa a tętnicze nadciśnienie płucne. *Postepy Hig Med Dosw.* **2014**;68:738-748.
- A4. Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol.* **2012**;165:2073-2088.
- A5. Kozłowska H, **Baranowska M**, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. *J Hypertens.* **2007**;25:2240-2248.
- A6. Kozłowska H, **Baranowska M**, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Virodhamine relaxes the human pulmonary artery through the endothelial cannabinoid receptor and indirectly through a COX product. *Br J Pharmacol.* **2008**;155:1034-1042.
- A7. Karpińska O, **Baranowska-Kuczko M**, Kloza M, Ambroz Ewicz E, Kozłowski T, Kasacka I, Malinowska B, Kozłowska H. Activation of CB<sub>1</sub> receptors by 2-arachidonoylglycerol attenuates vasoconstriction induced by U46619 and angiotensin II in human and rat pulmonary arteries. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **2017**;312:R883-R893.
- A8. Karpińska O, **Baranowska-Kuczko M**, Kloza M, Kozłowska H. Endocannabinoids modulate G<sub>q/11</sub> protein-coupled receptor agonist-induced vasoconstriction via a negative feedback mechanism. *J*

- Pharm Pharmacol.* **2018**;70:214-222.
- A9. Morecroft I, Pang L, **Baranowska M**, Nilsen M, Loughlin L, Dempsie Y, Millet C, MacLean MR. In vivo effects of a combined 5-HT<sub>1B</sub> receptor/SERT antagonist in experimental pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* **2010**;85:593-603.
- A10. **Baranowska-Kuczko M**, MacLean MR, Kozłowska H, Malinowska B. Endothelium-dependent mechanisms of the vasodilatory effect of the endocannabinoid, anandamide, in the rat pulmonary artery. *Pharmacol Res.* **2012**;66:251-259.
- A11. **Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kozłowski M, Schlicker E, Kloza M, Surazyński A, Grzęda E, Malinowska B. Mechanisms of endothelium-dependent relaxation evoked by anandamide in isolated human pulmonary arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2014**;387:477-486.
- A12. Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, Challenges and Pitfalls of Using Cannabidiol as an Adjuvant Drug in COVID-19. *Int J Mol Sci.* **2021**;22:1986.
1. Hypertension World Health Organisation [https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1)
2. Raport Narodowego Funduszu Zdrowia – Nadciśnienie tętnicze <file:///C:/Users/UMB/AppData/Local/Temp/nadcisnienie-tetnicze-raport-nfz-2019-small.pdf>
3. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, Litwin M, Narkiewicz K, Prejbisz A, Ostalska-Nowicka D, Widecka K, Kostka-Jeziorny K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019;5:1-86.
4. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet.* 2021; 398:249-261.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
6. Sommer N, Ghofrani HA, Pak O, Bonnet S, Provencher S, Sitbon O, Rosenkranz S, Hoeper MM, Kiely DG. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol.* 2021;178:6-30.
7. Hornig, B. Endothelial vasodilatory cannabinoid receptor in the human pulmonary artery: A future option in the therapy of pulmonary hypertension? *J Hypertens.* 2007;25:2202–2203.
8. Malinowska, B.; Toczek, M.; Pędzisńska-Betiuk, A.; Schlicker, E. Cannabinoids in arterial, pulmonary and portal hypertension mechanisms of action and potential therapeutic significance. *Br J Pharmacol.* 2019;176:1395–1411.
9. MacLean MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ.* 2018;8:2045894018759125.
10. Morris H, Denver N, Gaw R, Labazi H, Mair K, MacLean MR. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med.* 2021;42:217-228.
11. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs.* 2016;76:1529-1550.
12. Chlopicki S. Perspectives in pharmacology of endothelium: From bench to bedside. *Pharmacol Rep.* 2015;67:vi-ix.
13. Kicman A, Toczek M. The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6740.
14. Göthert M. Serotonin discovery and stepwise disclosure of 5-HT receptor complexity over four decades. Part I. General background and discovery of serotonin as a basis for 5-HT receptor

- identification. *Pharmacol Rep.* 2013;65:771-786.
15. Jiang J, Zheng JP, Li Y, Gan Z, Jiang Y, Huang D, Li H, Liu Z, Ke Y. Differential contribution of endothelium-derived relaxing factors to vascular reactivity in conduit and resistance arteries from normotensive and hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38:393-398.
  16. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, Mattson DL, Mullins JJ, Osborn J, Eirin A, Reckelhoff JF, Iadecola C, Coffman TM. Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2019;73:e87-e120.
  17. Jehle J, Goerich H, Bindila L, Lutz B, Nickenig G, Tiyerili V. Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol is elevated in the coronary circulation during acute coronary syndrome. *PLoS One.* 2019;14:e0227142.
  18. Remiszewski P, Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Jastrzab A, Schlicker E, Toczek M, Harasim-Symbor E, Pędzińska-Betiuk A, Malinowska B. Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1295.
  19. Bátkaí S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, Offertáler L, Mackie K, Rudd MA, Bukoski RD, Kunos G. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation.* 2004;110:1996-2002.
  20. Godlewski G, Offertáler L, Osei-Hyiaman D, Mo FM, Harvey-White J, Liu J, Davis MI, Zhang L, Razdan RK, Milman G, Pacher P, Mukhopadhyay P, Lovinger DM, Kunos G. The endogenous brain constituent N-arachidonoyl L-serine is an activator of large conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328:351-61.
  21. Ho WS, Randall MD. Endothelium-dependent metabolism by endocannabinoid hydrolases and cyclooxygenases limits vasorelaxation to anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Br J Pharmacol.* 2007;150:641-51.
  22. Herradón E, Martín MI, López-Miranda V. Characterization of the vasorelaxant mechanisms of the endocannabinoid anandamide in rat aorta. *Br J Pharmacol.* 2007;152:699-708.
  23. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension.* 2012;59:367-374.
  24. Toczek M, Malinowska B. Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sci.* 2018;204:20-45.
  25. Sultan SR, Millar SA, England TJ, O'Sullivan SE. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017;8:81.
  26. Sultan SR, O'Sullivan SE, England TJ. The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: A randomised controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86:1125-1138.
  27. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight.* 2017;2:e93760.
  28. Offertáler L, Mo FM, Bátkaí S, Liu J, Begg M, Razdan RK, Martin BR, Bukoski RD, Kunos G. Selective ligands and cellular effectors of a G protein-coupled endothelial cannabinoid receptor. *Mol Pharmacol.* 2003;63:699-705.
  29. Stanley CP, Hind WH, Tufarelli C, O'Sullivan SE. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via  $CB_1$  activation. *Cardiovasc Res.* 2015;107:568-578.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.
- 5.1. Stypendium naukowe Europejskiego Towarzystwa Badań nad Układem Oddechowym (European Respiratory Society) w laboratoriach prof. Margaret R. MacLean (Research Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Szkocja; 01. 09. 2007 r. – 30. 08. 2008 r.).

W 2006 r. podczas ustnej prezentacji wyników na międzynarodowych warsztatach dotyczących funkcji krążenia płucnego w fizjologii i patologii (Praga, Czechy; wrzesień 2006 r.) organizowanych przez Brytyjskie Towarzystwo Fizjologiczne (The Physiological Society) moje wystąpienie zostało nagrodzone, a ja nawiązałam kontakt z profesorem Margaret (Mandy) R. MacLean, która pełniła funkcję przewodniczącej grupy ekspertów oceniających uczestników warsztatów z zakresu nadciśnienia płucnego. **Prof. M.R. MacLean** jest światowej klasy ekspertem w dziedzinie nadciśnienia płucnego (ówcześnie pełniła funkcję kierownika w **Research Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Scotland** oraz dziekana College of Medical, Veterinary and Life Sciences Uniwersytetu w Glasgow. Dziś prof. Mandy R. MacLean związana jest z Uniwersytetem Strathclyde, Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Glasgow, Szkocja. Następnie w latach 2007-2008 odbyłam roczne stypendium naukowe z ramienia prestiżowego Europejskiego Towarzystwa Badań nad Układem Oddechowym (European Respiratory Society) w laboratoriach prof. Mandy MacLean na Uniwersytecie w Glasgow, Szkocja. Podczas pobytu zdobyłam i rozwinęłam swoje zainteresowania odnośnie tematyki nadciśnienia płucnego. Miałam możliwość współpracować w zespole najlepszych specjalistów w tej dziedzinie, stosować najwyższej klasy metody doświadczalne, jak też pracować na zwierzętach genetycznie modyfikowanych: uczestniczyłam w projektach oceny mechanizmów zaangażowanych w odpowiedź skurczową serotoniny (5-HT) w tętnicach płucnych myszy z nadekspresją transportera dla serotoniny (SERT+), rolą wieku na rozwój nadciśnienia płucnego u tych zwierząt, jak też rolą hydroksylazy tryptofanu-1 w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Podczas pobytu na Uniwersytecie w Glasgow wykonałam część badań włączonych do mojej wyróżnionej przez recenzentów pracy doktorskiej zatytułowanej „Wpływ endokannabinoidu anandamidu na czynność skurczową naczyń płucnych”, w której prof. M.R. MacLean pełniła, obok prof. dr hab. Barbary Malinowskiej, funkcję promotora honorowego oraz współautora publikacji [Baranowska-Kuczko M, MacLean MR, Kozłowska H, Malinowska B. Endothelium-dependent mechanisms of the vasodilatory effect of the endocannabinoid, anandamide, in the rat pulmonary artery. Pharmacol Res. 2012;66:251-259 (IF 4,346, MEiN 100)]. Dodatkowo wyniki wykonane w warunkach *in vitro* i *in vivo* z moim udziałem podczas pobytu stypendialnego potwierdziły po raz pierwszy, iż LY393558



(antagonista/inhibitor 5-HT<sub>1B</sub>/SERT) jest skutecznym związkiem odwracającym i zapobiegającym rozwojowi nadciśnienia płucnego w warunkach eksperymentalnych i zostały opublikowane w Circulation Research [A9; IF 6,051, MEiN 140]] i opisane na stronie 8. Mój udział w przygotowaniu tej pracy został nagrodzony stypendium naukowym dla młodych doktorów w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku” w roku 2010 (Załącznik 6). W ramach kontynuacji wieloletniej współpracy, wyniki dotyczące wpływu związku hybrydowego LY393558 w ludzkiej tętnicy płucnej zostały włączone i opisane w cyklu publikacji będących podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego [H5].

Zdobyte podczas wyjazdu stypendialnego umiejętności, jak i znajomość nowych metod pozwoliły mi na **wprowadzenie techniki miografu drutowego**, będącego najwyższej klasy urządzeniem służącym do oceny czynności skurczowo-rozkurczowej izolowanych naczyń krwionośnych, w tym naczyń oporowych o bardzo małej średnicy (60  $\mu$ M – 400  $\mu$ M), odpowiedzialnych m.in. za zmiany tonu naczyniowego, wzrost oporu obwodowego i dystrybucję krwi w organizmie do laboratoriów Zakładu Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. **Ustawienie metody izolowanych naczyń płucnych o małej średnicy**, jak i modyfikacja dotychczasowych procedur izolowanych naczyń płucnych człowieka usprawniły działania pracowni izolowanych naczyń. **Ponadto wiedza zdobyta podczas stypendium oraz tematyka i schematy doświadczeń zostały również wykorzystane przy wykonywaniu doświadczeń, w tym w ramach realizacji projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (2012/05/B/NZ7/03102; 2015/19/B/NZ7/02270), środków projektowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, prowadzeniu prac magisterskich i doktorskich, których byłam promotorem lub promotorem pomocniczym.**

Współpraca z prof. M.R. MacLean jest przeze mnie kontynuowana do dnia dzisiejszego. Również w projekcie Opus-21 zatwierdzonym do finansowania przez Narodowe Centrum Nauki w grudniu 2021 r. (2021/41/B/NZ7/03757) dotyczącym nowych skojarzonych terapii w leczeniu nadciśnienia płucnego ukierunkowanych na blokowanie obwodowych receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> i hamowanie indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) lub pobudzanie kinazy aktywowanej AMP (AMPK) zaplanowana jest moja wizyta w laboratoriach prof. M.R. MacLean celem doskonalenia warsztatu pomiarów hemodynamicznych i technik molekularnych u zwierząt z nadciśnieniem płucnym.

W ramach dotychczasowej działalności powstały następujące publikacje naukowe potwierdzające współpracę:

1. \*Morecroft I, Pang L, **Baranowska M**, Nilsen M, Loughlin L, Dempsie Y, Millet C, **MacLean MR**. In vivo effects of a combined 5-HT<sub>1B</sub> receptor/SERT antagonist in experimental pulmonary hypertension. Cardiovasc Res. 2010;85:593-603.
2. \***Baranowska-Kuczek M**, **MacLean MR**, Kozłowska H, Malinowska B. Endothelium-dependent mechanisms of the vasodilatory effect of the endocannabinoid, anandamide, in the rat pulmonary artery. Pharmacol Res. 2012;66:251-259.

3. **\*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.

\*publikacje uzyskane po stopniu doktora, tj. po 19 listopada 2009 r.

W **Załączniku nr 6** przedstawiam zaświadczenia potwierdzające współpracę z prof. Margaret R. MacLean z **Research Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Scotland/** Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, Szkocja oraz odbycie rocznego stypendium naukowego w laboratoriach prof. Margaret R. MacLean na Uniwersytecie w Glasgow, Szkocja.

**5.2. Współpraca z prof. dr hab. Eberhardem Schlickerem i ś.p. prof. dr med. dr h.c. mult. Manfred Göthertem (Instytut Farmakologii i Toksykologii, Uniwersytet w Bonn, Niemcy).**

W ramach wieloletniej współpracy kierownika Zakładu Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej prof. dr hab. Barbary Malinowskiej jako asystent, a potem adiunkt w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej wielokrotnie miałam okazję uczestniczenia, zarówno w Zakładzie jak i podczas międzynarodowych zjazdów, w dyskusjach na temat swoich wyników ze współpracującymi z Zakładem prof. Eberhardem Schlickerem i z nieżyjącym już prof. Manfredem Göthertem z Instytutu Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu w Bonn (Niemcy). Zarówno prof. E. Schlicker, jak i prof. M. Goethert, wybitni farmakolodzy i eksperci farmakologii kannabinoidów, serotoniny i atypowych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (dziś receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych o niskim stanie powinowactwa), propagatorzy współpracy polsko-niemieckiej na gruncie farmakologii, nadzorowali merytorycznie mój rozwój naukowy. Od początku mojej aktywności naukowej prof. E. Schlicker jest współautorem **15 publikacji**, o łącznym **IF 52,905** i **punktach MEiN 1580**, w tym 11 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora (o łącznym IF 39,176 i punktach MEiN 1140). Prof. M. Göthert, który w latach 2006-2008 przebywał na 6-miesięcznym stypendium naukowym w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej UMB jako laureat Polskiego Honorowego Stypendium Naukowego im. Aleksandra von Humboldta przyznanego przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej uczestniczył w obronie mojego doktoratu oraz przekazał mi podczas naszych licznych spotkań i rozmów odnośnie farmakologii układu serotonergicznego w nauce i życiu, że „being a scientist is not only profession. It is a life style [[https://www.umb.edu.pl/medyk/tematy/wspomnienia\\_i\\_refleksje/prof.\\_manfred\\_g%C3%B6thert:\\_refleksje\\_ze\\_spotkan](https://www.umb.edu.pl/medyk/tematy/wspomnienia_i_refleksje/prof._manfred_g%C3%B6thert:_refleksje_ze_spotkan)]”.

Obaj Profesorowie uczestniczyli w przygotowaniu opublikowanych prac i doniesień zjazdowych, w tym jednej dotyczącej wpływu związku hybrydowego LY393558 w ludzkiej tętnicy płucnej, która została włączona i opisana w cyklu publikacji będących podstawą

ubiegania się o stopień doktora habilitowanego [H5].

W ramach dotychczasowej działalności powstały następujące publikacje naukowe potwierdzające współpracę:

1. Kozłowska H, Schlicker E, Kozłowski M, **Baranowska M**, Malinowska B. Potential involvement of a propranolol-insensitive atypical beta-adrenoceptor the vasodilator effect of cyanopindolol in the human pulmonary artery. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57:317-328.
2. Kozłowska H, **Baranowska M**, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. *J Hypertens*. 2007;25:2240-2248.
3. Kozłowska H, **Baranowska M**, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Virodhamine relaxes the human pulmonary artery through the endothelial cannabinoid receptor and indirectly through a COX product. *Br J Pharmacol*. 2008;155:1034-1042.
4. Żelaszczyk D, Kozłowska H, Baranowska U, **Baranowska M**, Reutelsterz A, Kiec-Kononowicz K, Malinowska B, Schlicker E. Four close bupranolol analogues are antagonists at the low-affinity state of beta1-adrenoceptors. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60:51-60.
5. \*Zakrzaska A, Schlicker E, **Baranowska M**, Kozłowska H, Kwolek G, Malinowska B. A cannabinoid receptor, sensitive to O-1918, is involved in the delayed hypotension induced by anandamide in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol*. 2010;160:574-584.
6. \*Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol*. 2012;165:2073-2088.
7. \*Kozłowska H, **Baranowska-Kuczko M**, Schlicker E, Kozłowski M, Zakrzaska A, Grzęda E, Malinowska B. EP<sub>3</sub> receptor-mediated contraction of human pulmonary arteries and inhibition of neurogenic tachycardia in pithed rats. *Pharmacol Rep*. 2012;64:1526-1536.
8. \*Kozłowska H, **Baranowska-Kuczko M**, Schlicker E, Kozłowski M, Kloza M, Malinowska B. Relaxation of human pulmonary arteries by PPAR $\gamma$  agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013;386:445-453.
9. \***Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kozłowski M, Schlicker E, Kloza M, Surazyński A, Grzęda E, Malinowska B. Mechanisms of endothelium-dependent relaxation evoked by anandamide in isolated human pulmonary arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014;387:477-486.
10. \*Schlicker E, Pędzińska-Betiuk A, Kozłowska H, Szkaradek N, Żelaszczyk D, **Baranowska-Kuczko M**, Kiec-Kononowicz K, Marona H, Malinowska B. MH-3: evidence for non-competitive antagonism towards the low-affinity site of  $\beta$ 1-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014;387:743-752.
11. \*Grzęda E, Schlicker E, Luczaj W, Harasim E, **Baranowska-Kuczko M**, Malinowska B. Bi-directional CB<sub>1</sub> receptor-mediated cardiovascular effects of cannabinoids in anaesthetized rats: role of the paraventricular nucleus. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66:343-353.
12. \*Grzęda E, Schlicker E, Toczek M, Zalewska I, **Baranowska-Kuczko M**, Malinowska B. CB<sub>1</sub> receptor activation in the rat paraventricular nucleus induces bi-directional cardiovascular effects via modification of glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017;390:25-35.
13. \***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.
14. \*Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, Challenges and Pitfalls of Using Cannabidiol as an Adjuvant Drug in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021, 17;22:1986.
15. \*Kozłowska H, Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Kusaczuk M, Nesterowicz M, Kozłowski

M, Müller CE, Kieć-Kononowicz K, Schlicker E. GPR18-mediated relaxation of human isolated pulmonary arteries. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1427.

\*publikacje uzyskane po stopniu doktora, tj. po 19 listopada 2009 r.

W **Załączniku nr 6** przedstawiam zaświadczenia potwierdzające współpracę z prof. Eberhardem Schlickerem z Instytutu Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu w Bonn (Niemcy).

### 5.3. Współpraca z dr hab. Mirosławem Kozłowskim (Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska).

Od początku mojej pracy naukowej jeszcze w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej AMB aż po dzień dzisiejszy współpracuję z dr hab. Mirosławem Kozłowskim z Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Białystok, Polska). Dzięki tej wieloletniej interdyscyplinarnej współpracy mam możliwość pracować na unikatowym materiale, jakim jest ludzka tętnica płucna. Odmienność krążenia płucnego, jak też trudna izolacja naczyń krwionośnych oraz nieliczne metody pomiarów hemodynamicznych tego łóżyska naczyniowego sprawiły, iż do chwili obecnej jesteśmy jedną z nielicznych grup na świecie posiadającą tak cenny i unikatowy materiał. Publikowane wyniki cechuje wysokie uznanie ich translacyjności, co zostało zauważone w komentarzach edytorów prac i/lub recenzentów. Od początku mojej aktywności naukowej dr M. Kozłowski jest współautorem **11** publikacji, o łącznym **IF 39,961** i **punktach MEiN 1100**, w tym 8 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora (o łącznym **IF 27,451** i **punktach MEiN 720**), z których dwie wykonane na ludzkiej tętnicy płucnej, zostały włączone i opisane w cyklu publikacji będących podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego [H3, H5].

W ramach dotychczasowej działalności powstały następujące publikacje naukowe potwierdzające współpracę:

1. Kozłowska H, Schlicker E, Kozłowski M, Baranowska M, Malinowska B. Potential involvement of a propranolol-insensitive atypical beta-adrenoceptor the vasodilator effect of cyanopindolol in the human pulmonary artery. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57:317-328.
2. Kozłowska H, Baranowska M, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. *J Hypertens*. 2007;25:2240-2248.
3. Kozłowska H, Baranowska M, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Virodhamine relaxes the human pulmonary artery through the endothelial cannabinoid receptor and indirectly through a COX product. *Br J Pharmacol*. 2008;155:1034-1042.
4. \*Kozłowska H, Baranowska-Kuczko M, Schlicker E, Kozłowski M, Zakrzaska A, Grzęda E, Malinowska B. EP<sub>3</sub> receptor-mediated contraction of human pulmonary arteries and inhibition of neurogenic tachycardia in pithed rats. *Pharmacol Rep*. 2012;64:1526-1536.
5. \*Kozłowska H, Baranowska-Kuczko M, Schlicker E, Kozłowski M, Kloza M, Malinowska B. Relaxation of human pulmonary arteries by PPAR $\gamma$  agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013;386:445-453.

6. **\*Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kozłowski M, Schlicker E, Kloza M, Surazyński A, Grzęda E, Malinowska B. Mechanisms of endothelium-dependent relaxation evoked by anandamide in isolated human pulmonary arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014;387:477-486.
7. **\*Karpińska O**, **Baranowska-Kuczko M**, Kloza M, Ambrożewicz E, Kozłowski T, Kasacka I, Malinowska B, Kozłowska H. Activation of CB<sub>1</sub> receptors by 2-arachidonoylglycerol attenuates vasoconstriction induced by U46619 and angiotensin II in human and rat pulmonary arteries. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312:R883-R893.
8. **\*Karpińska O**, **Baranowska-Kuczko M**, Malinowska B, Kloza M, Kusaczuk M, Gęgotek A, Golec P, Kasacka I, Kozłowska H. Mechanisms of l-alpha-lysophosphatidylinositol-induced relaxation in human pulmonary arteries. *Life Sci*. 2018;192:38-45.
9. **\*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.
10. **\*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.
11. **\*Kozłowska H**, Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Kusaczuk M, Nesterowicz M, Kozłowski M, Müller CE, Kieć-Kononowicz K, Schlicker E. GPR18-mediated relaxation of human isolated pulmonary arteries. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1427.

\* publikacje uzyskane po stopniu doktora, tj. po 19 listopada 2009 r.

W **Załączniku nr 6** przedstawiam zaświadczenia potwierdzające współpracę z dr hab. Mirosławem Kozłowskim z Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska.

## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

### **6.1. Osiągnięcia dydaktyczne**

#### **6.1.1. 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:**

- ćwiczenia i/lub seminaria z przedmiotu: Fizjologia z anatomią (lata 2005 - 2012) dla studentów II roku farmacji i analityki medycznej, I roku dietetyki (lata 2005 - 2012);
- ćwiczenia z przedmiotu Fizjologia żywienia (lata 2005 - 2012) dla studentów IV roku dietetyki (studia uzupełniające);
- seminaria z przedmiotu Fizjologiczne podstawy profilaktyki chorób cywilizacyjnych (lata 2008 - 2017) dla studentów III roku farmacji;
- ćwiczenia i/lub seminaria z przedmiotu: Patofizjologia (2010 r. - do chwili obecnej) dla studentów III roku farmacji, II roku analityki medycznej i kosmetologii;

- wykłady i seminaria z przedmiotu: Farmacja Kliniczna (2018 r. - do chwili obecnej) dla studentów V roku farmacji;
- opracowanie i prowadzenie zajęć o charakterze fakultatywnym dla studentów II roku analityki „Fizjologiczne podstawy chorób cywilizacyjnych”; studentów III roku farmacji „Farmakologicznej oceny funkcji układu krążenia”; V roku farmacji „Bezpieczeństwa farmkoteraapii kobiet w ciąży i karmiących piersią” oraz „Badania receptorowe” dla studentów II roku międzynarodowych studiów doktoranckich.

#### 6.1.2. Opieka naukowa nad studentami:

- Od 2005 r. opiekun 5 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (kierunek Farmacja).
- Od 2010 r. promotor 21 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (kierunek Farmacja).
- Od 2010 r. recenzent 19 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na kierunku Farmacja, Analityka i Kosmetologia.
- Od 2021 r. opieka nad Studenckim Kołem Naukowym przy Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej. Koło zrzesza głównie studentów farmacji, którzy realizują projekty badawcze dotyczące znaczenia egzogennych (w tym kannabidiolu – niepsychoaktywnego składnika marihuany) i endogennych kannabinoidów w regulacji funkcji układu krążenia w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych.

- **Publikacje naukowe z udziałem Studentów**

- Kloza M, **Baranowska-Kuczko M**, Pędzińska-Betiuk A, Jackowski K, Kozłowska H: Teoria serotoninowa a tętnicze nadciśnienie płucne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, (Online), **2014**;68:738-748.
- Krzyżewska A, Litwiniuk O, **Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H. Płucne nadciśnienie tętnicze: patofizjologia i terapia. W: Kierunki rozwoju badań w naukach ścisłych i przyrodniczych. Teoria i praktyka. Red. nauk. Joanna Kotyńska, Monika Naumowicz. Łódź-Kielce: *ArchaeGraph*, **2021**; 95-112.
- Kozłowska H, Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Kusaczuk M, Nesterowicz M, Kozłowski M, Müller CE, Kieć-Kononowicz K, Schlicker E. GPR18-mediated relaxation of human isolated pulmonary arteries. *Int J Mol Sci.* **2022**;23:1427.

- **Wyróżnione prezentacje**

- Pierwsze miejsce za prezentację ustną: Karpińska O, **Baranowska-Kuczko M**, Dzięgielewski P, Kozłowska H. The potential role of endocannabinoids in contractile effects of

*selected vasoactive substances in isolated human and rat pulmonary arteries*. 10<sup>th</sup> BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Polska, 14 - 16 maj 2015 r.

- Wyróżnienie za najlepszy plakat na zjeździe Brytyjskiego Towarzystwa Farmakologicznego: Karpińska O, Baranowska-Kuczko M, Kłozka M, Gęgotek A, Dziągiewski P, Kasacka I, Malinowska B, Kozłowska H. *Mechanisms of L-alpha-lysophosphatidylinositol-induced vasorelaxation in isolated human pulmonary arteries*. Pharmacological Aspects of Microvascular Cell-Cell Signalling and Disease, Oxford, UK, 21 - 22 wrzesień 2016 r.
- Pierwsze miejsce w konkursie na najlepszy plakat w Sesji Kardiologicznej: Kłozka M, Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Karpińska O, Harasim-Symbor E, Kasacka I, Malinowska B. "Influence of the chronic administration of fatty acid amide hydrolase inhibitor, URB597, on the vascular reactivity in small mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats" 27th Congress of the Polish Physiological Society. Białystok, Polska, 21 – 22 wrzesień 2017 r.
- Pierwsza nagroda za wystąpienie ustne: Krzyżewska A, Baranowska-Kuczko M, Kasacka I, Kozłowska H. „Ocena wpływu chronicznego podania kannabidiolu na wybrane markery stanu zapalnego i przebudowy w płucach szczurów w modelu nadciśnienia płucnego indukowanego monokrotaliną” *Folia Medica Cracoviensia*, 2021:61, Suppl. 1, s. 51. XXV Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN, Kazimierz Dolny, 21 – 23 październik 2021 r.

#### 6.1.3. Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego:

- dr n med. Olga Karpińska (Sadowska), tytuł rozprawy: „Rola receptorów CB<sub>1</sub> i GPR55 w czynności skurczowo-rozkurczowej izolowanych tętnic płucnych człowieka i szczura”, jednostka kształcąca: Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku – **przewód zakończony 2018 r.;**
- dr n med. Monika Kłozka, tytuł rozprawy: „Wpływ nadciśnienia oraz przewlekłego podawania inhibitora FAAH URB597 na zależną od śródbłonna hiperpolaryzację i rozkurcz małych tętnic krezkowych szczura”, jednostka kształcąca: Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku – **przewód zakończony 2020 r.;**
- mgr Anna Krzyżewska, jednostka kształcąca: Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku – Studentka Szkoły Doktorskiej UMB, **przewód wszczęty w 2020 r.**

#### **6.1.4. Opieka naukowa nad specjalizacją z farmacji klinicznej w charakterze kierownika specjalizacji:**

W 2016 roku uzyskałam tytuł specjalisty w dziedzinie Farmacja Kliniczna. W większości krajów europejskich farmacja kliniczna stanowi od lat integralną część narodowych systemów opieki zdrowotnej. Polska jest jednym z ostatnich krajów Europy, w których farmacja kliniczna jest dopiero na etapie wdrażania. W 2011 roku na Wydziale Farmaceutycznym UMB powołano istnienie Zakładu Farmacji Klinicznej, a ja otrzymałam nominację p.o. Kierownika tej jednostki, którą pełnię do dziś. Uczestniczyłam w przygotowywaniu programu nauczania studentów farmacji klinicznej od momentu wpisania przedmiotu Farmacja Kliniczna w program studiów. Ilość godzin dydaktycznych zwiększyła się z początkowych 30 godzin seminariów (w cyklu kształcenia lata 2014/2015), do 45 seminariów i 15 wykładowych (obecnie) z perspektywą 120 godzin (cykl kształcenia lata 2019-2024). Aby zapewnić najwyższy poziom nauczania studentów od lat biorę udział w szkoleniach i konferencjach z zakresu farmacji klinicznej. Jestem także kierownikiem specjalizacji w dziedzinie Farmacja Kliniczna pięciu farmaceutów, którzy realizują bądź zakończyli proces kształcenia w Centrum Studiów Podyplomowych i Kształcenia Ustawicznego na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu:

- dr n. farm. Ilony Ościłowska (lata 2018 - 2021)
- dr hab. n. farm. Anna Gromotowicz-Popławska (lata 2018 - 2022)
- dr n. farm. Dominik Popławski (lata 2018 - 2022)
- mgr farm. Edyta Muraniec (lata 2022 – 2025)
- mgr farm. Magdalena Kołtun-Jasion (lata 2022 – 2025)

#### **6.1.5. Czynny udział w naukową działalność studentów:**

Wykłady wygłoszone na konferencjach studenckich:

- **Baranowska-Kuczko M**, Hermanowicz JM. „Bezpieczeństwo farmakoterapii kobiet w ciąży.” Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Farmakoterapia Kobiet w Cięży i Elementy Farmakoekonomiki" Białystok, 2015 r.;
- **Baranowska-Kuczko M**. IV Kongres Polskiego Towarzystwa Studentów Farmacji "Oblicza depresji - medyczne i społeczne aspekty choroby" pt. „Bezpieczna farmakoterapia, czyli jak leczyć depresję”, Białystok, 2020 r.

Przeprowadzenie warsztatów podczas Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Studenckiej Sekcji Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego Młoda Farmacja Białystok pt.: „Postępy farmakoterapii personalizowanej seniorów”, Białystok, 2018 r.

#### **6.1.6. Szkolenia dydaktyczne**

W ramach działalności dydaktycznej uczestniczyłam w licznych szkoleniach dla pracowników dydaktycznych i badawczo-dydaktycznych:

- kurs Pedagogiki i Dydaktyki prowadzony na UMB (zaświadczenie nr 281/ 2009);



- kurs "Język angielski medyczny dla celów dydaktycznych" na poziomie C1 (lata 2010 - 2012);
- cykl wykładów „Komerccjalizacja w pigułce” (2014 r.);
- szkolenie w zakresie planowania procedur i doświadczeń oraz ich przeprowadzania, wykonywania procedur i uśmiercania zwierząt wykorzystywanych w procedurach (certyfikat 226/2015);
- czynny udział w programie „Rozwój kompetencji dydaktycznych pracowników Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB." Szkolenie pt. „Wykorzystanie design thinking do nauczania farmacji klinicznej”, „Badania kliniczne” (Białystok 13.04 - 16.06.2018 r.) - wdrożenie innowacyjnej metody dydaktycznej w nauczaniu przedmiotu Farmacja Kliniczna.
- szkolenie "Tworzenie artykułów naukowych" (Białystok, 2020 r.) w ramach projektu Program Zintegrowanego Rozwoju Jakości Kształcenia na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020.

#### **6.1.7. Podręczniki, tłumaczenie**

Jestem współautorem tłumaczenia dwóch podręczników akademickich:

- „Atlas patofizjologii” Stefan Silbernagl, Florian Lang; Wydawnictwo MedPharm Wrocław Polska, 2011. Rozdziały: 4. Oddychanie, równowaga kwasowo – zasadowa; 6. Żóładek, jelita, wątroba; 7. Serce i układ krążenia; 9. Hormony.
- "Farmakologia ogólna i kliniczna" Tom 1-2. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor, red. wyd. pol. Włodzimierz Buczek, Wydawnictwo Czelej sp. z o. o., Lublin Polska, 2012. Rozdziały: Aminoglikozydy i spektinomycyna. Leki przeciwgruźlicze. Sulfonamidy, trimetoprim i chinolony.

#### **6.2. Osiągnięcia organizacyjne**

- p.o. kierownika Zakładu Farmacji Klinicznej UMB (od 2011 r. – do chwili obecnej);
- członek Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia UMB na kierunku Kosmetologia UMB (lata 2016 – 2020);
- członek Wydziałowego Zespołu Doradczego Do Spraw Dobrostanu Zwierząt (od 2016 r. – do chwili obecnej), który odpowiedzialny jest za zapewnienie w ośrodku realizacji zadań w zakresie dobrostanu zwierząt w tym: udzielaniu porad dotyczących obowiązków stosowania zasad zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia, opracowywaniu i dokonywaniu przeglądu wewnętrznych zasad postępowania ze zwierzętami, monitorowaniu przypadków uśmiercania zwierząt, monitorowaniu dobrostanu zwierząt utrzymywanych w ośrodku, a także kontroli doświadczeń prowadzonych z udziałem zwierząt. Od 2017 roku organizujemy coroczne szkolenia dla osób

uczestniczących w wykonywaniu procedur na zwierzętach doświadczalnych zgodnie z zakresem tematycznym i godzinowym zgodnym z załącznikiem 3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szkoleń, praktyk i staży dla osób wykonujących czynności związane z wykorzystywaniem zwierząt do celów naukowych lub edukacyjnych z dn. 5 maja 2015 r.;

- członek Rady programowej na kierunku Farmacja UMB (od 2020 r.– do chwili obecnej);
- członek Komisji Skrutacyjnej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej UMB (od 2020 r. – do chwili obecnej);
- członek towarzystw naukowych w tym: Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Kannabinoidami (ICRS), Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w tym Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej oraz Sekcji Nadciśnienia Płucnego. Od 2020 roku jestem Członkiem Zarządu (Sekretarz) Oddziału Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego w Białymstoku;
- kapituła Ogólnopolskiego Konkursu Umiejętności Klinicznych podczas Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Studenckiej Sekcji Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (Białystok, 2015 r.).

### 6.3. Osiągnięcia popularyzujące naukę – wygłoszone wykłady na międzynarodowych i krajowych konferencjach:

- **Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kozłowski M, MacLean MR, Malinowska B. The endogenous cannabinoid system: A new player in cardiovascular regulation. 25th Congress of the Polish Physiological Society, Olsztyn, Polska, 2011 r.
- **Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kloza M, Kozłowski M, Goethert M, Malinowska B. Nadciśnienie płucne - teoria serotoninowa. Wpływ LY393558 - inhibitora transportera serotoniny oraz antagonisty receptorów 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> na odpowiedź skurczową serotoniny w izolowanych tętnicach płucnych człowieka. XXII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Farmacja – Nauka – Społeczeństwo”. Białystok, Polska, 2013 r.
- **Baranowska-Kuczko M**, Hermanowicz JM. Bezpieczeństwo farmakoterapii kobiet w ciąży. Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Farmakoterapia Kobiet w Ciąży i Elementy Farmakoekonomiki". Białystok, Polska, 2015 r.
- **Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kloza M, Karpińska O, Malinowska B. Cannabinoids-mediated vascular effects in animals and humans in health and in disease. J Physiol Pharmacol. 2017, 68, suppl. 1, 58. 27th podczas Congress of the Polish Physiological Society. Białystok, Polska, 2017 r.
- Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**. Cardiovascular effects of cannabidiol in normotension and hypertension podczas NIAAA Intramural Special Research Seminar, Bethesda, Stany Zjednoczone, 2019 r. (wspólna prezentacja 2 osób)

- **Baranowska-Kuczko M.** IV Kongres Polskiego Towarzystwa Studentów Farmacji "Oblicza depresji - medyczne i społeczne aspekty choroby" pt. „Bezpieczna farmakoterapia, czyli jak leczyć depresję”, Białystok, Polska, 2020 r.
7. **Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej**
- 7.1. **Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, w tym stanowiących podstawę nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych**

Od początku swojej pracy naukowej do chwili obecnej zajmuję się badaniami farmakologicznymi układu sercowo - naczyniowego i poszukiwaniem nowych mechanizmów i skutecznych strategii terapeutycznych w leczeniu chorób naczyń krwionośnych i serca. Przedmiotem moich zainteresowań naukowych jest identyfikacja nowych punktów uchwytu działania substancji wazoaktywnych z uwzględnieniem nowych ligandów (kannabinergicznych, w tym składników tzw. medycznej marihuany, serotoninergetycznych,  $\beta$ -adrenergicznych, i prostanoidowych) w izolowanych naczyniach krwionośnych szczura i człowieka.

- 7.1.1. **Rola układu (endo)kannabidowego i fitoetnofarmakologii w regulacji tonu naczyniowego w warunkach fizjologicznych oraz w nadciśnieniu tętniczym, nadciśnieniu płucnym i poszukiwanie mechanizmów i nowych leków o potencjale wazoprotekcyjnym (2006 r. – do chwili obecnej).**

*Zbadanie roli układu endokannabidowego w regulacji tonu naczyniowego w naczyniach płucnych człowieka i szczura.*

Jesteśmy jedyną grupą badawczą zajmującą się tematyką kannabinoidową w Polsce i na świecie, która posiada, dzięki wcześniej opisanej współpracy, wartościowy materiał badawczy jakim są izolowane tętnice płucne człowieka (str. 17, 27). Funkcjonalne badania przeprowadzone w Zakładzie, w których uczestniczyłam od początku swojej działalności naukowej **wykazały po raz pierwszy:**

- relaksacyjny charakter zastosowanych ligandów układu kannabinergicznego - syntetycznego (atypowego kannabidiolu [A5]) i endogennych (wirodaminy [A6], 2-arachidonoilo glicerolu (2-AG) [A7], anandamidu [A10,A11], i L- $\alpha$ -lizofosfatydyloinozytol (LPI, [A13]) i NAGly [A14] oraz N-arachidonylo-L-seryny, oleamid, eteru noladyny i eteru 2-AG [A1]) na czynność skurczową ludzkich naczyń płucnych skurczonych serotoniną i/lub analogiem tromboksanu U46619;
- złożony mechanizm rozkurczowy w/w ligandów, w tym za pośrednictwem śródbłonna naczyniowego [A6,A7,A10,A11,A13,A14], tlenu azotu [A6,A11,A13], kanałów

potasowych aktywowanych wapniem [A5,A6,A10,A11,A13], metabolitów cyklooksygenazy [A10,A11], w tym receptorów prostacyklinowych IP [A6,A10,A11], receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ , [A13]), sierocych receptorów związanych z białkiem G, w tym GPR55 [A13,A14]- postulowanych jako tzw. śródbłonkowe receptory kannabinoidowe, inne niż klasyczne receptory kannabinoidowe CB<sub>1</sub> czy CB<sub>2</sub>, których potencjalny udział sugerowaliśmy w rozkurczu indukowanym ligandami endokannabinoidowymi [A5,A6,A10,A11,A13,A14] czy klasycznych receptorów CB<sub>1</sub> [A7];

- interakcję/mechanizm sprzężenia zwrotnego pomiędzy aktywacją receptorów sprzężonych z białkiem G<sub>q/11</sub> m.in. angiotensynowych AT<sub>1</sub> i tromboksanowych TP, a zależną od endokannabinoidów (2-AG) aktywacją receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> [A7,A8] - endokannabinoidy wiążą się z receptorami kannabinoidowymi CB<sub>1</sub> i uczestniczą w relaksacji, która prowadzi w mechanizmie sprzężenia zwrotnego do osłabienia odpowiedzi skurczowej wywołanej agonistą;
- ekspresję receptorów CB<sub>1</sub> [A7], GPR55 [A13] i GPR18 [A14] w ludzkich i/lub szczurzych oskrzelach, tętnicach płucnych oraz w tkance płucnej został szczegółowo zebrany i opisany w pracach przeglądowych Doktorantek, których jestem/byłam promotorem pomocniczym [A1,A7];
- wazoaktywnych efektów trzech nowosyntetyzowanych ligandów receptora GPR18, dwóch potencjalnych agnistów PSB-MZ-1415 i PSB-MZ-1440 i antagonisty PSB-CB-27 w ludzkiej tętnicy płucnej i porównania ich efektywności w stosunku do innych cząstek, tj. NAGly, atypowego kannabidiolu i O-1918 [A14] (kontynuacja interdyscyplinarnej współpracy z prof. K. Kieć-Kononowicz z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego);
- wpływu CBD na ton naczyniowy izolowanych tętnic płucnych człowieka
  - działanie antagonistyczne w stosunku do tzw. śródbłonkowych receptorów kannabinoidowych - hamowanie rozkurczu izolowanych naczyń krwionośnych indukowanych przez ich agonistów [A5,A6,A10,A11] oraz osłabienie wywołanej anandamidem hipotensji u szczurów uśpionych i odrdzienionych [A15];
  - kompleksowe zbadanie działania rozkurczowego w tętnicach płucnych ludzkich zostało opisane szczegółowo w części poświęconej szczególnemu osiągnięciu naukowemu [H3], badania wykonane w ramach **projektu prof. Barbary Malinowskiej finansowanego przez Narodowe Centrum Badań w latach 2016 – 2019 (2015/19/B/NZ7/02270), którego byłam jednym z głównych wykonawców.**

Wykazanie po raz pierwszy wazorelaksacyjnego charakteru odpowiedzi naczyniowej po podaniu anandamidu i atypowego kannabidiolu na izolowanych tętnicach płucnych szczurów (badania wykonane na Uniwersytecie w Glasgow) i potwierdzenie wyników badań uzyskanych na materiale zwierzęcym na izolowanych naczyniach człowieka (Zakład

Fizjologii Doświadczalnej UMB oraz farmakologiczna ocena mechanizmów tego działania (1) zależnych od śródbłonka, w tym śródbłonkowych receptorów kannabinoidowych innych niż klasyczne receptory kannabinoidowe CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> i waniloidowe TRPV1; wazoaktywne produkty metabolizmu, w tym najprawdopodobniej prostanoidy (prostacyklinę bądź prostaglandyny E<sub>2</sub>); tlenu azotu i kanałów potasowych o dużym przewodnictwie dla jonów wapnia (BK<sub>Ca</sub>) i (2) niezależnych od śródbłonka stanowiły podstawę obronionej i zgłoszonej do wyróżnienia przez recenzentów (prof. Ewa Chabielska, UMB, prof. Teresa Bobkiewicz – Kozłowska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu) w październiku 2009 r. **mojej pracy doktorskiej badającej wpływ endokannabinoidu anandamidu na czynność skurczową naczyń płucnych**, której drugim oprócz Prof. B. Malinowskiej promotorem jest prof. M.R. MacLean. Był to pierwszy w historii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku przypadek udziału promotora honorowego z zagranicy. Wyniki zostały opublikowane w *Pharmacological Research* o IF 4.436 i 100 punktach MEiN [A10] oraz w *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* IF 2.471, MEiN 25 [A11].

- A1. \*Krzyżewska A, **Baranowska-Kuczko M**, Mińczuk K, Kozłowska H. Cannabinoids - a new perspective in adjuvant therapy for pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci.* **2021**;17;22:10048.
- A5. Kozłowska H, **Baranowska M**, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. *J Hypertens.* **2007**;25:2240-2248;
- A6. Kozłowska H, **Baranowska M**, Schlicker E, Kozłowski M, Laudański J, Malinowska B. Virodhamine relaxes the human pulmonary artery through the endothelial cannabinoid receptor and indirectly through a COX product. *Br J Pharmacol.* **2008**;155:1034-1042.
- A7. \*Karpińska O, **Baranowska-Kuczko M**, Kloza M, Ambrożewicz E, Kozłowski T, Kasacka I, Malinowska B, Kozłowska H. Activation of CB<sub>1</sub> receptors by 2-arachidonoylglycerol attenuates vasoconstriction induced by U46619 and angiotensin II in human and rat pulmonary arteries. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **2017**;312:R883-R893.
- A10. **Baranowska-Kuczko M**, MacLean MR, Kozłowska H, Malinowska B. Endothelium-dependent mechanisms of the vasodilatory effect of the endocannabinoid, anandamide, in the rat pulmonary artery. *Pharmacol Res.* **2012**;66:251-259.
- A11. **Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kozłowski M, Schlicker E, Kloza M, Surazyński A, Grzęda E, Malinowska B. Mechanisms of endothelium-dependent relaxation evoked by anandamide in isolated human pulmonary arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2014**;387:477-486.
- A13. \*Karpińska O, **Baranowska-Kuczko M**, Malinowska B, Kloza M, Kusaczuk M, Gęgotek A, Golec P, Kasacka I, Kozłowska H. Mechanisms of l-alpha-lysophosphatidylinositol-induced relaxation in human pulmonary arteries. *Life Sci.* **2018**;192:38-45.
- A18. \*Kozłowska H, Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Kusaczuk M, Nesterowicz M, Kozłowski M, Müller ChE, Kieć-Kononowicz K, Schlicker E. GPR18-mediated relaxation of human isolated pulmonary arteries. *Int J Mol Sci.* **2022**;23:1427.
- A15. \*Zakrzaska A, Schlicker E, **Baranowska M**, Kozłowska H, Kwolek G, Malinowska B. Involvement of the endothelial cannabinoid receptor in the anandamide-induced delayed hypotension in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol.* **2010**;160:574-584.

***Zbadanie potencjału (endo)kannabinoidów w leczeniu nadciśnienia płucnego.***

Tematem, który pasjonuje mnie od lat jest zagadnienie nadciśnienia płucnego, wieloczynnikowej i wciąż nieuleczalnej choroby, w której pomimo znacznego postępu w diagnostyce i farmakoterapii oraz rozwoju leczenia operacyjnego, wiele postaci w dalszym ciągu pozostaje nieuleczalne, a farmakoterapia poprawia jedynie komfort życia pacjentów, co zostało opisane szczegółowo w części poświęconej osiągnięciu habilitacyjnemu (str. 6 - 8). Leczenie skojarzone, czyli kombinacja leków oddziałujących na różne punkty uchwytu działania jest współcześnie obowiązującym trendem zalecanym przez Europejskie Towarzystwa Oddechowe oraz Kardiologiczne. Poniższe argumenty przemawiają na korzyść potencjalnego zastosowania kannabinoidów w terapii nadciśnienia płucnego, przede wszystkim jako terapii adjuwantowej do klasycznych schematów leczenia (kompleksowo temat został opisany przez moją Doktoratkę, której jestem promotorem pomocniczym [A1]):

- potencjał naczyniorozszerzający endo- i egzokannabinoidów za pośrednictwem mechanizmów śródbłonkowych, metabolitów cyklooksigenazy, w tym receptorów prostacyklinowych IP, prostaglandynowych EP4 (opisane powyżej) czy PPAR $\gamma$  (potwierdzony efekt rozkurczowy agonistów PPAR $\gamma$  - pioglitazonu i rozyglitazonu [A16] i kanałów potasowych aktywowanych jonami wapnia klinicznie potwierdzonych i/lub sugerowanych punktów uchwytu terapii nadciśnienia płucnego;
- wysoką lipofilność kannabinoidów i aktywność przy podaniu wziewnym;
- brak działania ligandów kannabinoidowych w naczyniach płucnych za pośrednictwem receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub>, odpowiadających za efekty ośrodkowe;
- wysoka porównywalność wyników uzyskanych na płucnej tkance ludzkiej i zwierzęcej (wyniki wykonane i opublikowane w ramach mojej rozprawy doktorskiej [A10,A11]) stanowi o wysokiej wartości tego modelu w pracach oceniających rozkurczowe działania endo- i egzokannabinoidów w eksperymentalnych modelach tętniczego nadciśnienia (**wyniki uwzględnione w opisie osiągnięcia habilitacyjnego H1-H4**), w tym nadciśnienia płucnego;
- potencjał wazoprotekcyjny i terapeutyczny CBD w szczurzym modelu nadciśnienia płucnego wywołanym monokrotaliną [A2,A17 - manuskrypt w recenzji]: (1) obniżenie skurczowego ciśnienia krwi w prawej komorze serca, (2) zmniejszenie hipertrofii płucnych naczyń krwionośnych, (3) poprawa saturacji, (4) działanie endotelioprotekcyjne, (5) poprawa wydolności śródbłonna naczyniowego, ocenianego przy pomocy reakcji rozkurczowej naczyń płucnych wywołanych acetylocholiną, (6) działanie p/zapalne i (7) p/proliferacyjne na tkankę płucną. Biorąc pod uwagę wielokierunkowe działanie CBD, jego szeroki profil bezpieczeństwa i potencjalną aktywność terapeutyczną w wielu schorzeniach przebiegających z nadmierną aktywnością skurczową naczyń, prozapalną i proproliferacyjną, w tym nadciśnieniu płucnym i jego wielonarządowych powikłań istotnym jest poznanie jego plejotropowych właściwości, w tym antyoksydacyjnych, immunomodulujących, nefro-,

- hepato-, kardioprotekcyjnych przy przewlekłym podawaniu na funkcje metaboliczne i procesy przebudowy układ sercowo-naczyniowego, tkanki płucnej, wątroby oraz nerek (programy zgłoszone do realizacji w 2022 r. 1 własny i 2 jako wykonawca);
- poszukiwanie nowych działających wielotorowo terapii skojarzonych oraz związków hybrydowych, nowoczesnej polifarmakologii, na rozwój i przebieg nadciśnienia płucnego - **współautorstwo grantu, który uzyskał finansowanie przez NCN (NCN/2/OP/21/001/22130) pod kierownictwem Prof. B. Malinowskiej, którego celem jest ocena nowych terapii skojarzonych ukierunkowanych na blokadę obwodowych receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> i łączne hamowanie iNOS lub pobudzanie AMPK w dwóch modelach doświadczalnego nadciśnienia płucnego** (w Załączniku 7 przedstawiłam zaświadczenie potwierdzające współautorstwo w/w projektu).
- A1. \*Krzyżewska A, **Baranowska-Kuczko M**, Mińczuk K, Kozłowska H. Cannabinoids - a new perspective in adjuvant therapy for pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci.* **2021**;17;22:10048.
- A2. \*Sadowska O, **Baranowska-Kuczko M**, Gromotowicz-Popławska A, Biernacki M, Kicman A, Malinowska B, Kasacka I, Krzyżewska A, Kozłowska H. Cannabidiol ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Int J Mol Sci.* **2020**;21:7077.
- A10. **Baranowska-Kuczko M**, MacLean MR, Kozłowska H, Malinowska B. Endothelium-dependent mechanisms of the vasodilatory effect of the endocannabinoid, anandamide, in the rat pulmonary artery. *Pharmacol Res.* **2012**;66:251-259.
- A11. **Baranowska-Kuczko M**, Kozłowska H, Kozłowski M, Schlicker E, Kloza M, Surazyński A, Grzęda E, Malinowska B. Mechanisms of endothelium-dependent relaxation evoked by anandamide in isolated human pulmonary arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2014**;387:477-486.
- A16. \*Kozłowska H, **Baranowska-Kuczko M**, Schlicker E, Kozłowski M, Kloza M, Malinowska B. Relaxation of human pulmonary arteries by PPAR $\gamma$  agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2013**;386:445-453.
- A17. \*Krzyżewska A, **Baranowska-Kuczko M**, Kasacka I, Kozłowska H. Ocena wpływu chronicznego podania kannabidiolu na wybrane markery stanu zapalnego i przebudowy w płucach u szczurów w modelu nadciśnienia płucnego indukowanego monokrotaliną. *Folia Medica Cracoviensia.* **2021**;61, Suppl. 1, 51. Konferencja: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne: Kazimierz Dolny, Polska. Book of abstracts.

### **Zbadanie potencjału (endo)kannabinoidów w leczeniu Covid-19**

W związku z polifarmakologicznymi właściwościami CBD, w tym silnym potencjałem przeciwzapalnym i przeciwnowotworowym, i faktem iż po dwóch latach trwania pandemii COVID-19 nadal nie ma uniwersalnych i powszechnie dostępnych leków przyczynowych o zadowalającej skuteczności w leczeniu chorych na COVID-19, zebraliśmy i opisaliśmy aktualną literaturę dotyczącą potencjalnych zalet i wad CBD w kontekście potencjalnej terapii COVID-19 i powikłań [A18]. Zgodnie z aktualnym stanem dostępnych danych publikacyjnych, wykazano:

- in vitro, że CBD obniża poziom białek odpowiedzialnych za wnikanie wirusa konwertazy angiotensyny 2 (ACE2) i transbłonowej proteazy serynowej typu 2 (TMPRSS2) i hamuje replikację SARS-CoV-2;

- badania przedkliniczne wykazały jego skuteczność w chorobach układu oddechowego jak również właściwości kardioprotekcyjne, nefroprotekcjne, hepatoprotekcyjne, neuroprotekcjne i właściwości przeciwdrgawkowe, czyli efekty, które mogą być korzystne w COVID-19;
- tylko dwie ostatnie właściwości zostały potwierdzone w badaniach klinicznych, które wykazały również działanie przeciwlękowe i antynocycetywne CBD, co może mieć znaczenie jako leczenie uzupełniające w celu poprawy jakości życia pacjentów z COVID-19 i ograniczenia objawów stresu pourazowego. Należy jednak pamiętać o działaniach niepożądanych CBD (które rzadko są poważne), interakcjach (również z lekami działającymi przeciwko COVID-19) i prawidłową drogą podania (droga wziewna sugerowana jest jako niebezpieczna). W pracy przeglądowej wskazaliśmy zatem na potrzebę dalszych badań klinicznych, aby potwierdzić przydatność kannabidiolu w leczeniu COVID-19.

**A18.** \*Malinowska B, **Baranowska-Kuczek M**, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, challenges and pitfalls of using cannabidiol as an adjuvant drug in COVID-19. *Int J Mol Sci.* **2021**;22:1986.

*Potencjalne mechanizmy wazoprotekcyjne - Wpływ przewlekłego zahamowania hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych i metabolizmu endokannabinoidów na modyfikacje parametrów sercowo-naczyniowych i przebudowy narządowej w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym i wtórnym:*

- na szereg parametrów hemodynamicznych u szczurów z nadciśnieniem pierwotnym (SHR) i wtórnym (DOCA-salt), a także u kontrolnych szczurów normotensyjnych, w tym wykazaliśmy działanie obniżające ciśnienie krwi i hipertroficzne zmiany narządowe w sposób zależny od modelu eksperymentalnego i etiologii oraz od wieku [A19,A20];
- zbadanie czynności skurczowo – rozkurczowej (z uwzględnieniem zbadania mechanizmów śródbłonkowych) naczyń krwionośnych wyizolowanych od szczurów z wtórnym DOCA [A21] i/lub nadciśnieniem pierwotnym oraz DOCA– salt, wyniki badań włączone do opisu osiągnięcia habilitacyjnego [H1, H4].
- efekt hipotensyjny URB597u szczurów DOCA-salt (1) częściowo związany był z poprawą funkcji serca, tj. ze zmniejszeniem przerostu i sztywności rozkurczowej serca oraz przywróceniem zmniejszonego w nadciśnieniu ujemnego działania inotropowego agonisty receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> CP55940 w izolowanych przedsionkach serca [A20], (2) nasileniem działania wazodylatacyjnego przez aktywację receptorów CB<sub>1</sub> [H1], (3) nie zależy od aktywacji szlaku angażującego EDH w małych tętnicach krezkowych [A21, zagadnienia dotyczące zaangażowania EDH w regulację tonu naczyniowego naczyń o charakterze oporowym u szczura były tematem pracy doktorskiej, w której pełniłam funkcję promotora pomocniczego – zakończenie przewodu doktorskiego czerwiec 2020 r.];



- potencjał oksydoredukcyjny i metabolizm fosfolipidów w mózgu szczurów SHR i wykazanie korzystnych właściwości endokannabinoidów na układy oksydoredukcyjne w mózgu [A22, współpraca z Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UMB pod kierownictwem prof. Elżbiety Skrzydlewskiej];
  - nasze badania wykazały istotny, wielostronny i często negatywny wpływ chronicznego zahamowania FAAH u zwierząt normotensyjnych - nasilenie sztywności rozkurczowej serca oraz modyfikacje kardiostymulującego efektu isoprenaliny, a zatem prawdopodobieństwo dwukierunkowej interakcji między endokannabinoidami a receptorami  $\beta$ -adrenergicznymi [A23] Pędzińska-Betiuk i wsp., 2017) czy efekty naczyniowe [H1];
  - krytycznie zweryfikowaliśmy hipotezę o efekcie przeciwnadciśnieniowym inhibitorów FAAH oraz braku tonicznej aktywności układu endokannabinoidowego w regulację układu krążenia [A5].
- A5. \*Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol.* **2012**;165:2073-2088.
- A19. \*Toczek M, **Baranowska-Kuczko M**, Grzęda E, Pędzińska-Betiuk A, Weresa J, Malinowska B. Age-specific influences of chronic administration of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on cardiovascular parameters and organ hypertrophy in DOCA-salt hypertensive rats. *Pharmacol Rep.* **2016**;68:363-369.
- A20. \*Pędzińska-Betiuk A, Weresa J, Toczek M, **Baranowska-Kuczko M**, Kasacka I, Harasim-Symbor E, Malinowska B. Chronic inhibition of fatty acid amide hydrolase by URB597 produces differential effects on cardiac performance in normotensive and hypertensive rats. *Br J Pharmacol.* **2017**;174:2114-2129.
- A21. \*Kłozka M, **Baranowska-Kuczko M**, Karpińska O, Harasim E, Kasacka I, Kozłowska H. Involvement of  $K_{Ca}3.1$  and  $K_{Ca}2.3$  in EDH-type relaxation in the small mesenteric arteries of DOCA-salt hypertensive rats chronically treated with FAAH inhibitor URB597. *Vascul Pharmacol.* **2017**;99:65-73.
- A22. \*Biernacki M, Baranowska-Kuczko M, Niklińska GN, Skrzydlewska E. The FAAH inhibitor URB597 modulates lipid mediators in the brain of rats with spontaneous hypertension. *Biomolecules.* **2020**;10:1022.

***Ocena obwodowych i ośrodkowych mechanizmów agonistów receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> zaangażowanych regulację funkcji układu krążenia – rola jądra przykomorowego podwzgórza.***

- Udział w pracach zespołu badającego mechanizm tzw. trójfazowej odpowiedzi ze strony układu krążenia indukowanej anandamidem [A5, A23, A24], w tym fazy presyjnej – wykazanie, komponenta ośrodkowa zależy m.in. od jądra przykomorowego (PVN) i receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub> [A25] i wynika z pobudzenia ośrodkowych receptorów NMDA, TP dla tromboksanu A<sub>2</sub> oraz  $\beta_2$ -adrenergicznych. Efekt ostateczny mikroiniekcji ligandów kannabinoidowych (CP55940) podanych bezpośrednio do PVN indukuje złożoną, zależną od receptorów CB<sub>1</sub> dwukierunkową odpowiedź hipotensyjno\hipertensyjną, wynikającą z pobudzenia szlaków GABA-ergicznych

i glutaminergicznych w tej strukturze i ich modulacyjnego wpływu na tonus współczulny [A26].

- A5. \*Malinowska B, **Baranowska-Kuczko M**, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol.* **2012**;165:2073-2088.
- A23. \*Karabowicz P, Grzęda E, **Baranowska-Kuczko M**, Malinowska B. Znaczenie endokannabinoidu 2-arachidonyloglicerolu w fizjologii i patofizjologii układu krążenia [Role of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the physiology and pathophysiology of the cardiovascular system]. *Postępy Hig Med Dosw.* **2014**;68:814-827.
- A24. Malinowska B, Baranowska U, **Baranowska M**, Kozłowska H, Rudź R. Znaczenie endokannabinoidów w regulacji układu krążenia. [Function of endocannabinoids in the regulation of the cardiovascular system.] *Kardiol Pol.* **2007**;65,supl.5:447-454.
- A25. \* Grzęda E, Schlicker E, Toczek M, Zalewska I, **Baranowska-Kuczko M**, Malinowska B. CB<sub>1</sub> receptor activation in the rat paraventricular nucleus induces bi-directional cardiovascular effects via modification of glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2017**;390:25-35.
- A26. \*Grzęda E, Schlicker E, Łuczaj W, Harasim E, **Baranowska-Kuczko M**, Malinowska B. Bi-directional CB<sub>1</sub> receptor-mediated cardiovascular effects of cannabinoids in anaesthetized rats: role of the paraventricular nucleus. *J Physiol Pharmacol.* **2015**; 66: 343-353.

#### 7.1.2. Rola zależnej od śródbłónka a niezależnej od prostacykliny i tlenu azotu hiperpolaryzacji (endothelium-derived hyperpolarization, EDH) w utrzymaniu zaburzonej równowagi skurczowo-rozkurczowej w nadciśnieniu tętniczym (lata 2007 – 2020).

- Opisanie zjawiska EDH przede wszystkim w naczyniach oporowych [A27], w tym zaangażowania kanałów potasowych zależnych od jonów wapnia o małym (K<sub>Ca</sub>2.3) i średnim (K<sub>Ca</sub>3.1) przewodnictwie [A28], jako uzupełnienie terapii leczenia opornego nadciśnienia tętniczego lub innych chorób z dysfunkcją śródbłónka [A29].
  - Udział w pracach zespołu badającego funkcjonowanie mechanizmów EDH/K<sub>Ca</sub>-zależnych w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym i wtórnym i dysfunkcyjnym śródbłónku oraz odpowiedzi relaksacyjnej aktywatorów kanałów K<sub>Ca</sub>3.1/K<sub>Ca</sub>2.x (NS309 i SKA-31) i wykazanie, iż NS309 i SKA-31 aktywując K<sub>Ca</sub>2.3 i K<sub>Ca</sub>3.1 prowadzą do rozkurczu izolowanych tętniczek krezkowych, a SKA-31 posiada także potencjał hipotensyjny i może działać synergistycznie z innymi związkami naczyniorozszerzającymi przyczyniając się do rozszerzenia naczyń stymulowanych przez agonistę (acetylocholinę) w nadciśnieniu tętniczym SHR [A21, A29, A30 prace włączone do przewodu doktorskiego, w którym pełniłam funkcję promotora pomocniczego].
- A27. Kozłowska H, **Baranowska M**, Gromotowicz A, Malinowska B. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF): potential involvement in the physiology and pathology of blood vessels. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF). [Potential involvement in the physiology and pathology of blood vessels.] *Postępy Hig Med Dosw.* **2007**;61:555-564.

- A28. **Baranowska M**, Kozłowska H, Korbut A, Malinowska B. Kanały potasowe w naczyniach krwionośnych ich znaczenie w fizjologii i patologii. [Potassium channels in blood vessels: their role in health and disease.] *Postępy Hig Med Dosw.* **2007**; 61:596-605.
- A29. \*Kloza M, **Baranowska-Kuczko M**, Karpińska O, Kozłowska H. Rola kanałów potasowych aktywowanych przez jony wapnia o małej i średniej przewodności w zależnej od śródbłonna hiperpolaryzacji naczyń krwionośnych w fizjologii i nadciśnieniu tętniczym. [The role of small and intermediate conductance calciumactivated potassium channels in endothelial-dependent hyperpolarization in physiology and arterial hypertension.] *Postępy Hig Med Dosw.* **2019**;73:1-14.
- A30. \*Kloza M, **Baranowska-Kuczko M**, Toczek M, Kusaczuk M, Sadowska O, Kasacka I, Kozłowska H. Modulation of cardiovascular function in primary hypertension in rat by SKA-31, an activator of  $K_{Ca2.x}$  and  $K_{Ca3.1}$  channels. *Int J Mol Sci.* **2019**;20:4118.

#### 7.1.3. Rola układu serotonergicznego w regulacji tonu naczyniowego u myszy z nadekspresją transportera dla serotoniny i tętniczym nadciśnieniem płucnym

- aktywny udział w projektach: oceny mechanizmów zaangażowanych w odpowiedź skurczową serotoniny (5-HT) w tętnicach płucnych myszy z nadekspresją transportera dla serotoniny (SERT+) [A10, H5 opisany szczegółowo na str. 8], rolę wieku na rozwój nadciśnienia płucnego u tych zwierząt, jak też rolę hydroksylazy tryptofanu-1 w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego (Uniwersyt w Glasgow).
- Opisanie „teorii serotoninowej”, coraz powszechniej uznawanej jako jeden z głównych torów wyjaśniających mechanizm nadciśnienia płucnego [A3].

A3. \*Kloza M, **Baranowska-Kuczko M**, Pędzińska-Betiuk A, Jackowski K, Kozłowska H. Teoria serotoninowa a tętnicze nadciśnienie płucne. [Serotonin hypothesis and pulmonary artery hypertension.] *Postępy Hig Med Dosw.* **2014**;68:738-748.

A10. \*Morecroft I, Pang L, **Baranowska M**, Nilsen M, Loughlin L, Dempsie Y, Millet C, MacLean MR. In vivo effects of a combined 5-HT<sub>1B</sub> receptor/SERT antagonist in experimental pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* **2010**;85:593-603.

#### 7.1.4. Farmakologia nowej generacji $\beta$ -blokerów (atypowych i/lub $\beta_1$ -adrenergicznych receptorów o niskim powinowactwie) i ich interakcja z receptorami $\alpha$ -adrenergicznymi oraz potencjalna korzystna rola w regulacji tonu naczyniowego (lata 2004 – 2014)

- ocena działania rozkurczowego atypowych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych przypominających profilem farmakologicznym receptory  $\beta_1$ -adrenergiczne o niskim stanie powinowactwa w rozkurczu izolowanych tętnic płucnych - moja praca magisterska pt.: „Wpływ agonistów receptorów  $\beta_3$ - adrenergicznych i atypowych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych na czynność skurczową ludzkiej izolowanej tętnicy płucnej”;
- wykazanie w modelu izolowanych naczyń krezkowych szczura i tętnic płucnych człowieka właściwości  $\alpha_1$ -adrenolitycznych ligandów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych,

w tym agonistów receptorów klasycznych  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -adrenergicznych, jak i tych o niskim stanie powinowactwa i atypowych [A31];

- udział w pracach zespołu badawczego poszukującego nowych selektywnych antagonistów receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych o niskim stanie powinowactwa. W ramach współpracy z prof. Katarzyną Kieć-Kononowicz z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wykazaliśmy, (1) iż szereg zsyntetyzowanych analogów bupranololu posiadających właściwości chiralne nie spełnił warunków „idealnego antagonisty” receptora  $\beta_1$ -adrenergicznego o niskim stanie powinowactwa, zaś modyfikacje budowy chemicznej związku wpływają na jego powinowactwo nie tylko do receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, ale także  $\alpha$ -adrenergicznych wykazując kompetycyjny antagonizm w stosunku do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych [A32,A33]; (2) nowa pochodna ksantonu MH-3 będącego analogiem bupranololu z równą siłą blokuje zarówno klasyczne receptory  $\beta_1$ -adrenergiczne jak i receptory  $\beta_1$ -adrenergiczne o niskim stanie powinowactwa w sercu [A33];
- uzyskane wyniki mają nie tylko znaczenie **nowatorskie, ale i metodyczne w zakresie analiz farmakologicznych, i kliniczne**. Obligatoryjnie wskazana jest weryfikacja wyboru czynnika skurczowego i konieczność powtórzenia większości wcześniej opublikowanych wyników odnośnie działania receptorów  $\beta$ -adrenergicznych wykonanych na skrawkach naczyń kurczonych związkami  $\alpha$ -adrenergicznymi. Uwzględniliśmy ten wniosek w naszych późniejszych pracach, każdorazowo sprawdzając oddziaływanie badanych substancji z czynnikiem skurczowym i eliminując ewentualną możliwość interakcji. Jednoczesna blokada receptorów  $\beta$ -adrenergicznych oraz  $\alpha$ -adrenergicznych w przypadku chorych z upośledzonymi funkcjami układu krążenia z klinicznego punktu widzenia jest korzystna, gdyż wykazują silne działanie antyarytmiczne i hipotensyjne. Stosowanie tego typu związków prowadzi także do obniżenia oporu obwodowego, co jest korzystne przy np. niewydolności mięśnia sercowego. Niektóre  $\beta$ -blokery trzeciej generacji, jak karwedilol czy nebiwolol oprócz blokowania receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, wykazują też antagonizm wobec receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, a ich działanie naczyniorozszerzające jest szeroko wykorzystywane w praktyce klinicznej. Stąd też dalsze badania i modyfikacje strukturalne w kierunku podwójnego antagonizmu zarówno wobec receptorów  $\beta$ - jak i  $\alpha$ -adrenergicznych stwarzają możliwość zsyntetyzowania nowej generacji  $\beta$ -blokerów o większej sile działania i jeszcze korzystniejszym profilu działania hipotensyjnego i antyarytmicznego niż te dotychczas stosowane.

- A31. Kozłowska H, Schlicker E, Kozłowski M, **Baranowska M**, Malinowska B. Potential involvement of a propranolol-insensitive atypical beta-adrenoceptor the vasodilator effect of cyanopindolol in the human pulmonary artery. *J Physiol Pharmacol*. **2006**;57:317-328.
- A32. Żelaszczyk D, Kozłowska H, Baranowska U, **Baranowska M**, Reutelsterz A, Kieć-Kononowicz K, Malinowska B, Schlicker E. Four ad hoc synthesized bupranolol analogues are antagonists at the low affinity state of  $\beta_1$ -adrenoceptors. *J Physiol Pharmacol*. **2009**;60:51-60.

- A33. \*Schlicker E, Pędzińska-Betiuk A, Kozłowska H, Szkaradek N, Żelaszczyk D, **Baranowska-Kuczek M**, Kieć-Kononowicz K, Marona H, Malinowska B. MH-3: evidence for non-competitive antagonism towards the low-affinity site of  $\beta_1$ -adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2014**;387:743-752.

#### 7.1.5. Ocena receptorów prostaglandynowych, w tym wpływ receptorów EP3 na parametry układu krążenia i czynność skurczowo-rozkurczową w ludzkiej tętnicy płucnej.

- udział w pracach zespołu określającego funkcje receptorów prostaglandynowych EP3 w tętnicach płucnych człowieka, w tym zbadanie nowego selektywnego antagonisty receptorów EP3 L826266, który w naszych badaniach wykazał antagonizm kompetycyjnego w stosunku do receptorów EP3 w warunkach in vitro, jak i in vivo [A34].

- A34. \*Kozłowska H, **Baranowska-Kuczek M**, Schlicker E, Kozłowski M, Zakrzaska A, Grzęda E, Malinowska B. EP3 receptor-mediated contraction of human pulmonary arteries and inhibition of neurogenic tachycardia in pithed rats. *Pharmacol Rep.* **2012**;64:1526-1536.

\* publikacje uzyskane po stopniu doktora, tj. po 19 listopada 2009 r. i nie stanowiące podstawy nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych

#### 7.2. Nagrody i wyróżnienia

- Nagroda za prezentację posteru przyznana przez Physiological Society; International Workshop on Cardiopulmonary Function in Health and Disease, Praga, Czechy, 2006 r.
- Travel grant The Physiological Society na konferencję Life Science 2007, Glasgow, Szkocja, 2007 r.
- Nagroda za prezentację posteru przyznana przez the Polish Pharmacological Society na XVI Congress of Polish Pharmacological Society, Wrocław, Polska, 2007 r.
- Stypendium naukowe finansowane ze środków Europejskiego Funduszu Kształcenia Społecznego oraz Budżetu Państwa w ramach pierwszej edycji projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”, 2010 r.
- Zespołowa Nagroda Dydaktyczna I Stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w roku akademickim 2011/2012
- Travel grant The British Pharmacological Society na konferencję 6th European Workshop on Cannabinoid Research, Dublin, Irlandia, 2013 r.
- Travel grant The British Pharmacological Society na konferencję 8th European Workshop on Cannabinoid Research, Londyn, Wielka Brytania, 2017 r.
- coroczne Zespołowe Nagrody Naukowe Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2010 – 2020
- Oceny wyróżniająca/pozytywna przyznana przez Wydziałową Komisję ds. Oceny Kadry za działalność naukowo-dydaktyczną w latach 2011 – 2020

### 7.3. Ukończone kursy, szkolenia, warsztaty podnoszące kompetencje zawodowe

- **Warsztaty:**

- International Workshop on Cardiopulmonary Function in Health and Disease, Prague, Czechy, 2006 r.
- The Physiological Society International Workshop, "Endothelium: The Determinant of Cardiovascular Health and Disease", Jagiellonian Medical Research Centre, Kraków, Polska, 2007 r.
- The International Workshop on Methods in Cardiovascular Pharmacology at EPHAR (Federation of European Pharmacological Societies) Congress; Manchester, Wielka Brytania, 2008 r.
- The Workshop of the DFG Research Unit 926: The Endocannabinoid System: From Physiology to Pathophysiology, Bonn, Niemcy, 2010 r.
- 6<sup>th</sup> European Workshop on Cannabinoid Research, Dublin, Irlandia, 2013 r.
- 7<sup>th</sup> European Workshop on Cannabinoid Research, International Association for Cannabinoid Medicines (IACM), Sestri Levante, Włochy, 2015 r.

- **Kursy/szkolenia:**

- Kurs Pedagogiki i Dydaktyki prowadzony na UMB, Białystok, 2009 r. (zaświadczenie nr 281/ 2009)
- Kurs "Język angielski medyczny dla celów dydaktycznych" na poziomie C1, Studium Języków Obcych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku (2010/ 2011; 2011/ 2012)
- Cykl szkoleń "Komerjalizacja w pigułce" finansowanych przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach projektu „UMB na ścieżce innowacyjnego rozwoju” Białystok, 2014 r.
- Szkolenie Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych (PolLASA) 258/2015, w zakresie planowania i wykonywania doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, 2015 r. (certyfikat 226/2015)
- Szkolenie z zakresu farmakokinetiki klinicznej i optymalizacji farmakoterapii „Optimizing Precision Drug Therapy for each Individual Patient”, Kraków, 2018 r.
- Szkolenie pt. „Wykorzystanie design thinking do nauczania farmacji klinicznej”, „Badania kliniczne” - wdrożenie innowacyjnej metody dydaktycznej w nauczaniu przedmiotu Farmacja Kliniczna. Białystok, 2018 r.
- Cykl szkoleń: „Badania kliniczne”. Białystok, 2018 r.
- Szkolenie dla kadry dydaktycznej „Tworzenie artykułów (prac) naukowych” w ramach projektu Program Zintegrowanego Rozwoju Jakości Kształcenia na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój. Białystok, 2014-2020
- Szkolenie „Korupcja w administracji publicznej” Programu Zapobiegania

i Zwalczania Przestępczości ze Strony Komisji Europejskiej - Dyrekcja Generalna, Wydział Spraw Wewnętrznych, Białystok, 2020 r.

- **Szkolenie ciągle farmaceutów:**

- Wybrane aspekty farmakoterapii w czasie ciąży i karmienia piersią. Kraków, 2012 r.
- Aktualne możliwości farmakoterapii niektórych chorób układu nerwowego. Kraków, 2012 r.
- Opieka farmaceutyczna – geriatryczna. Białystok, 2012 r.
- Promocja zdrowia i profilaktyka zdrowotna w aptekach ogólnodostępnych. Kraków, 2012 r.
- Cukrzyca jako problem współczesnej medycyny. Kraków, 2012 r.
- Postępy farmakoterapii chorób układu pokarmowego. Kraków, 2012 r.
- Metody zwiększania skuteczności i bezpieczeństwa terapeutycznego. Poznań, 2012 r.
- Wybrane interakcje leków. Poznań, 2013 r.
- Farmakokinetyka nieliniowa i populacyjna. Poznań, 2013 r.
- Farmakokinetyka stosowana. Poznań, 2013 r.
- Podstawy farmakologii klinicznej dla farmaceutów. Poznań, 2013 r.
- Optymalizacja farmakoterapii u pacjentów geriatrycznych. Poznań, 2013 r.
- Współczesna antybiotykowo-chemioterapia chorób infekcyjnych. Poznań, 2013 r.
- Optymalizacja farmakoterapii u pacjentów pediatrycznych. Poznań, 2014
- Optymalizacja farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Poznań, 2014
- Wybrane zagadnienia farmakologiczne leczenia chorych w stanach krytycznych. Poznań, 2014 r.
- Terapia żywieniowa-rola farmaceuty, przygotowanie diet parenteralnych. Poznań, 2014 r.
- Nowoczesne postacie leków. Poznań, 2014 r.
- Biorównowaga leków. Poznań, 2015 r.
- Prawne i etyczne aspekty pracy farmaceuty. Poznań, 2015 r.
- Opieka farmaceutyczna w chorobach przewlekłych (nadciśnienie tętnicze). Poznań, 2015 r.
- Komunikacja interpersonalna. Poznań, 2015 r.
- Farmakokinetyka kliniczna wybranych leków. Terapia monitorowana stężeń leku we krwi. Kraków, 2015 r.
- Czynniki wpływające na działanie leków. Poznań, 2015 r.
- Bezpieczeństwo farmakoterapii onkologicznej. Poznań, 2015 r.
- Opieka farmaceutyczna w chorobach przewlekłych (cukrzyca). Poznań, 2015 r.
- Postępy w farmacji klinicznej. Poznań, 2015
- Ustawa o Zawodzie Farmaceuty Kierownik apteki ogólnodostępnej i szpitalnej, Naczelna Izba Aptekarska, Warszawa, 2021 r.

- Pacjent z migotaniem przedsionków wymagający profilaktyki udaru niedokrwinnego – rola farmaceuty. Kraków, 2021 r.
- Farmakoterapia stanów spastycznych układu oddechowego.
- Farmakoterapia w pediatrii - wybrane zagadnienia. Kraków, 2021 r.
- Postępy farmakoterapii chorób układu pokarmowego, część 1, 2. Kraków, 2021 r.
- Opieka farmaceutyczna w cukrzycy. Kraków, 2021 r.
- Farmakoterapia bólu. Kraków, 2021 r.
- Postępy w farmakoterapii chorób alergicznych. Kraków, 2021 r.
- Szkolenie dla fizjoterapeutów, farmaceutów i dognostów laboratoryjnych prowadzących szczepienia ochronne przeciwko Covid 19. Białystok, 2021.
- „Nauczanie opieki farmaceutycznej w świetle ustawy o zawodzie farmaceuty”, Kraków, 2021 r.

#### **7.4 Informacja o recenzowanych pracach naukowych**

- Associate Editor w Pharmacological Reports, Impact Factor: 3.024, MEiN: 100 pkt. (2020 r. – do chwili obecnej)
- Recenzje prac:
  - Cardiovascular Diabetology – IF: 9,951, MEiN: 140
  - Antioxidants – IF: 6,313, MEiN: 100
  - Life Sciences – IF: 5,037, MEiN: 70
  - Biomolecules – IF: 4,879, MEiN: 100
  - Molecules – IF: 4,412, MEiN: 140
  - Frontiers in Physiology – IF: 4,134, MEiN: 100
  - Advances in Medical Sciences – IF: 3,287, MEiN: 100
  - Pharmacological Reports – IF: 3,024, MEiN: 100
  - The Journal of Visualized Experiments (JoVE) – IF: 1,4, MEiN: 70
  - Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej - IF: 0,878, MEiN: 40
  - Acta Poloniae Pharmaceutica – IF: 0,456 , MEiN: 100
  - Cellular Physiology and Biochemistry –MEiN: 140



## 7.5 Podsumowanie osiągnięć naukowo-badawczych

1. 27 prac oryginalnych, opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). W 7 pracach jestem pierwszym autorem, i dodatkowo autorem do korespondencji. W 11 pracach jestem drugim autorem, w tym w jednej autorem do korespondencji.
2. 7 prac poglądowych opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). W 1 pracy jestem pierwszym autorem i dodatkowo autorem do korespondencji, w jednej równorzędnym pierwszym autorem. W 6 pracach jestem drugim autorem.
3. Udział w 3 projektach badawczych finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki. W 1 przypadku uczestniczyłam w przygotowaniu projektu i jestem jego współautorem. Udział w 52 projektach badawczych finansowanych ze środków MEiN, w tym w 12 projektach pełniłam funkcję kierownika.
4. 48 streszczeń zjazdowych (20 międzynarodowych i 28 krajowych), w tym 8 wystąpień ustnych.
5. Sumaryczny Impact Factor: **128,1**
6. Łączna wartość punktacji MEiN: **3500**
7. Index Hirscha wg. bazy Web of Science Core Collection (na dzień 8 marca 2022 r.): **13**
8. Liczba cytowań wg. bazy Web of Science Core Collection (na dzień 8 marca 2022 r.): **449**
9. Liczba cytowań wg. bazy Web of Science Core Collection bez autocytowań (na dzień 8 marca 2022 r.): **336**
10. Index Hirscha wg. bazy Web of Science All Databases (na dzień 8 marca 2022 r.): **14**
11. Liczba cytowań wg. bazy Web of Science All Databases (na dzień 8 marca 2022 r.): **491**
12. Liczba cytowań wg. bazy Web of Science All Databases bez autocytowań (na dzień 8 marca 2022 r.): **376**

**\* punkty MEiN ujęte w wykazie sprzedanym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. ( Dz. U. z 2020 r. poz. 85, z późn. zm.)**

Kopie dokumentów potwierdzające określone osiągnięcia, w szczególności dotyczące staży naukowych, grantów, publikacji powstałych w wyniku prowadzenia badań w więcej niż jednej jednostce naukowej znajdują się w **Załączniku nr 6**.

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego przygotowana przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku znajduje się w **Załączniku nr 7**.