

## **AUTOREFERAT**

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,  
w dyscyplinie nauki medyczne

Tytuł osiągnięcia naukowego:

**„Wpływ matczynej depresji okołoporodowej indukowanej łagodnym  
przewlekłym stresem przedciążowym na rozwój neurologiczny  
i sercowo-naczyniowy potomstwa”**



**Dr n. med. Katarzyna Czarzasta**  
**Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej**  
**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Warszawa 2024

## Spis treści

1. Życiorys i podsumowanie pracy zawodowej.....	4
1.1 Dane osobowe .....	4
1.2 Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej .....	4
1.3 Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych .....	5
2. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).....	5
2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....	5
2.2. Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (autorzy, tytuł publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa).....	6
2.3. Omówienie celu naukowego prac, uzyskanych wyników oraz ich potencjalnego wykorzystania.....	8
2.3.1. Wprowadzenie merytoryczne do osiągnięcia naukowego .....	8
2.3.2. Główne cele osiągnięcia naukowego .....	11
2.3.3. Analiza poszczególnych prac osiągnięcia naukowego .....	11
2.3.4. Podsumowanie, wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników prac .....	22
2.3.5. Piśmiennictwo cytowane w opisie osiągnięcia naukowego .....	23
3. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagraniczej	25
3.1. Wykaz prac niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego (Autor/Autorzy, Tytuł/Tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa).....	25
3.1.1. Publikacje związane z ośrodkową regulacją układu sercowo-naczyniowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora) .....	26
3.1.2. Publikacje związane z patofizjologią przebudowy mięśnia sercowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora).....	27
3.1.3. Publikacje związane ze szczurzym modelem kardiomiopatii takotsubo (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora).....	28
3.1.4. Publikacje związane z rolą stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego w patogenezie niewydolności serca (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora).....	28
3.1.5. Publikacje związane z wpływem mikrobioty jelitowej na układ sercowo-naczyniowy i mózg (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora) .....	29
3.1.6. Inne publikacje dotyczące układu sercowo-naczyniowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora).....	30
3.1.7. Publikacje związane z patofizjologią układu moczowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora).....	31
3.1.8. Publikacje związane z rolą wybranych neuropeptydów w chorobach układu sercowo-naczyniowego i neurologicznych (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora) .....	32

3.1.9. Publikacje realizowane w ramach współpracy z ośrodkami zagranicznymi (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora) .....	32
3.1.10. Inne publikacje (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora) .....	33
3.1.11. Opis przypadku (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora) .....	34
3.2. Realizacja projektów/grantów badawczych .....	34
3.3. Staże i Szkolenia .....	37
4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.....	37
4.1. Działalność dydaktyczna.....	37
4.1.1. Działalność dydaktyczna wśród studentów .....	37
4.1.2. Działalność w ramach studenckiego koła naukowego .....	38
4.1.3. Rozdziały w monografiach/podręcznikach .....	39
4.1.4. Promotorstwo prac dyplomowych .....	39
4.1.5. Recenzje prac dyplomowych .....	40
4.2. Działalność organizacyjna.....	41
4.3. Działalność popularyzująca naukę .....	42
4.3.1. Recenzje artykułów naukowych .....	42
4.3.2. Udział w Konferencjach naukowych .....	42
4.3.3. Udział w towarzystwach naukowych.....	46
4.4. Uzyskane nagrody i wyróżnienia .....	46

## 1. Życiorys i podsumowanie pracy zawodowej

### 1.1 Dane osobowe

Imię i nazwisko: Katarzyna Czarzasta

Stopień naukowy: doktor nauk medycznych w zakresie biologii medycznej specjalność fizjologia

Dane kontaktowe: katarzyna.czarzasta@wum.edu.pl

Adres służbowy: Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa

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

18.11.2015	<b>Stopień doktora nauk medycznych</b> w zakresie biologii medycznej specjalność fizjologia, nadany przez I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny Tytuł pracy: „Rola apeliny w ośrodkowej regulacji układu sercowo-naczyniowego u szczurów z pozawałową niewydolnością serca” Promotor: Dr hab. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska Recenzenci: Dr hab. Urszula Mackiewicz Prof. dr hab. Włodzimierz Maśliński
8.07.2009	<b>Tytuł magistra</b> na Kierunku Biologia, specjalizacja Biologia Zwierząt Wydział Rolnictwa i Biologii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie Tytuł pracy: „Charakterystyka zespołu gryzoni w Ogrodzie Zoologicznym w Warszawie.” Promotor pracy magisterskiej: dr hab. Joanna Babińska-Werka
4.07.2007	<b>Tytuł licencjata</b> na Kierunku Biologia, Wydział Rolnictwa i Biologii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie Tytuł pracy: „Charakterystyka teriofauny w Parku Łazienki w Warszawie.” Promotor pracy licencjackiej: dr hab. Joanna Babińska-Werka

1.3 Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

1.10.2022 - obecnie	<b>Adiunkt</b> , pracownik badawczo-dydaktyczny w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
1.08.2017 – 30.09.2022	<b>Adiunkt naukowy</b> , pracownik naukowy w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
19.10.2010 – 31.07.2017	<b>Asystent</b> , pracownik naukowo-dydaktyczny w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

**Tytuł osiągnięcia: „Wpływ matczynej depresji okołoporodowej indukowanej łagodnym przewlekłym stresem przedciążowym na rozwój neurologiczny i sercowo-naczyniowy potomstwa.”**

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl **4 prac oryginalnych** dotyczących wpływu matczynej depresji okołoporodowej indukowanej łagodnym przewlekłym stresem na rozwój neurologiczny i sercowo naczyniowy potomstwa. Badania te miały charakter podstawowy zostały przeprowadzone na modelu szczurzym matczynej depresji z początkiem okołoporodowym opracowanym z moim istotnym udziałem w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania uwzględniły zarówno płeć jak i wiek potomstwa, mając charakter długoterminowy, zostały przeprowadzone u potomstwa w wieku dojrzewania oraz dorosłym.

**Sumaryczny współczynnik Impact Factor (IF) osiągnięcia naukowego:**

Łączny IF: 15,566

**Sumaryczna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) osiągnięcia naukowego:**

Łączna ilość punktów MEiN: 380

2.2. Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (autorzy, tytuł publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

**Publikacja 1:** Czarzasta K., Makowska-Zubrycka M, Kasarello K, Skital VM, Tyszkowska K, Matusik K, Jesion A, Wojciechowska M, Segiet A, Wrzesien R, Biały M, Krzascik P, Wisłowska-Stanek A, Sajdel-Sulkowska EM. *A rat model to study maternal depression during pregnancy and postpartum periods, its comorbidity with cardiovascular diseases and neurodevelopmental impact in the offspring*. *Physiol Behav.* 2019; 199: 258-264.

IF: 2,826

MEiN: 70 pkt

*Mój wkład merytoryczny w powstanie publikacji polegał na: udziale w opracowaniu koncepcji badań i planu badawczego, przygotowaniu metodyki pracy, przeprowadzeniu eksperymentów, analizie piśmiennictwa, graficznym opracowaniu wyników, interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu, udziale w odpowiedzi na uwagi recenzentów i korekcie manuskryptu po uwagach recenzentów.*

**Publikacja 2:** Czarzasta K [aut. koresp.], Wojciechowska M, Segiet-Swiecicka A, Borodzicz-Jazdyk S, Niedziela M, Sajdel-Sulkowska EM. *The effect of depressive-like behavior in pregnant rat dams on the cardiovascular system in their offspring*. *Stress.* 2021; 24: 652-658.

IF: 3,340

MEiN: 70 pkt

*Mój wkład merytoryczny w powstanie publikacji polegał na: udziale w opracowaniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań i planu badawczego, przygotowaniu metodyki pracy, koordynacji i nadzorze nad zadaniami badawczymi, przeprowadzeniu eksperymentów, analizie piśmiennictwa, zebraniu danych, graficznym opracowaniu wyników, interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu, udziale w odpowiedzi na uwagi recenzentów i korekcie manuskryptu po uwagach recenzentów.*

**Publikacja 3: Czarzasta K**, Bogacki-Rychlik W, Segiet-Swiecicka A, Kruszewska J, Malik J, Skital V, Kasarello K, Wrzesien R, Bialy M, Sajdel-Sulkowska EM. *Gender differences in short- vs. long-term impact of maternal depression following pre-gestational chronic mild stress.* Exp Neurol. 2022; 353: 114059.

IF: 5,300

MEiN: 140 pkt

*Mój wkład merytoryczny w powstanie publikacji polegał na: postawieniu hipotezy badawczej, pozyskaniu finansowania (grant młodego badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, projekt numer: IMA/PM2/18), opracowaniu koncepcji badań i planu badawczego, przygotowaniu metodyki pracy, koordynacji i nadzoru nad zadaniami badawczymi, przeprowadzeniu eksperymentów, opracowaniu i interpretacji danych, analizie piśmiennictwa, graficznym opracowaniu wyników, przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu, odpowiedzi na uwagi recenzentów, korekcie manuskryptu po uwagach recenzentów.*

**Publikacja 4: Czarzasta K**, Sztachman D, Zera T, Wojciechowska M, Segiet-Swiecicka A, Puchalska L, Momot K, Joniec-Maciejak I, Machaj E, Sajdel-Sulkowska EM. *Age- and sex-dependent cardiovascular impact of maternal perinatal stress and altered dopaminergic metabolism in the medulla oblongata of the offspring.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024; 327: H614-H630.

IF: 4,100

MEiN: 100 pkt

*Mój wkład merytoryczny w powstanie publikacji polegał na: postawieniu hipotezy badawczej, pozyskaniu finansowania (grant młodego badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, projekt numer: IMA/PM2/18), opracowaniu koncepcji badań i planu badawczego, przygotowaniu metodyki pracy, koordynacji i nadzoru nad zadaniami badawczymi, przeprowadzeniu eksperymentów, opracowaniu i interpretacji danych, analizie piśmiennictwa, graficznym opracowaniu wyników, przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu, odpowiedzi na uwagi recenzentów, korekcie manuskryptu po uwagach recenzentów.*

### 2.3. Omówienie celu naukowego prac, uzyskanych wyników oraz ich potencjalnego wykorzystania

#### 2.3.1. Wprowadzenie merytoryczne do osiągnięcia naukowego

Duże zaburzenie depresyjne (z ang. *Major Depressive Disorder; MDD*) z początkiem okołoporodowym, zwane także depresją okołoporodową (z ang. *Perinatal Depression*), jest stosunkowo nowym terminem przedstawionym w 2013 roku w piątym wydaniu Podręcznika Diagnostycznego i Statystycznego Zaburzeń Psychiczych (z ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-5*) oraz został zawarty w 2019 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 11 Wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (z ang. *International Classification of Diseases 11th Revision; ICD-11*) [1]. Pojęcie MDD z początkiem okołoporodowym odnosi się do dużych epizodów depresyjnych w czasie ciąży i/lub w ciągu 12 miesięcy po porodzie. Stanowi ona jedno z najczęstszych zaburzeń psychicznych w okresie okołoporodowym. Szacuje się, że depresja okołoporodowa, obejmująca depresję matki w czasie ciąży i w okresie poporodowym, dotyka 10-15% kobiet w krajach rozwiniętych i 20-25% kobiet w krajach o niskich i średnich dochodach [2]. Liczne badania wskazują, że MDD z początkiem okołoporodowym wiąże się nie tylko z gorszym rokowaniem przebiegu ciąży, ale także z zaburzeniami emocjonalnymi, społecznymi i poznawczymi u dzieci [2]. Ponadto coraz częściej podkreśla się możliwość wielopokoleniowego dziedziczenia wzmożonej podatności na powyższe zaburzenia. Po raz pierwszy koncepcję traumy pokoleniowej wprowadziła Vivian Rakoff w 1967 roku opisując



wyraźnie podwyższone wskaźniki stresu psychologicznego wśród dzieci osób ocalałych z Holocaustu [3].

Depresja okołoporodowa jest ściśle powiązana z przewlekłym stresem i nadaktywnością osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (z ang. *the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis*) u kobiety ciężarnej. Wykazano istotny wzrost stężenia glikokortykosteroidów, w tym kortyzolu, we krwi u kobiet z depresją okołoporodową w porównaniu z kobietami zdrowymi [4]. Opisano, że zwiększona aktywność osi HPA w przebiegu depresji okołoporodowej rozwijającej się w czasie ciąży może predysponować do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego przyszłej matki, takich jak nadciśnienie tętnicze lub stan przedrzucawkowy/rzucawka, wpływających na krążenie maciczno-łożyskowe, a tym samym na przepływ krwi przez łożysko przyczyniając się do niskiej masy urodzeniowej płodu i wcześniactwa [5]. Ponadto duże narażenie płodu na podwyższony poziom glikokortykosteroidów może prowadzić do nadciśnienia tętniczego nie tylko w życiu płodowym, ale także uważa się, że stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego w wieku dorosłym dzieci matek narażonych podczas ciąży na silny stres taki jak śmierć bliskiej osoby [6, 7]. W warunkach prawidłowo przebiegającej ciąży obserwuje się nawet czterokrotny fizjologiczny wzrost poziomu kortyzolu w organizmie kobiety ciężarnej, co ma korzystny wpływ na rozwój płodu. Jednak przewlekły stres, na który może być narażona kobieta w ciąży powoduje jeszcze intensywniejszy wzrost stężenia kortyzolu we krwi. Wówczas kortyzol może w dużych ilościach przenikać przez barierę krew-łożysko powodując zaburzenia funkcjonowania osi HPA płodu, a w następstwie nieprawidłowości w rozwoju mózgu i zmian w zachowaniu o charakterze lękowym lub depresji [8]. Depresja okołoporodowa, a także towarzyszący jej przewlekły stres, obejmując swoim zasięgiem pierwszy trymestr ciąży (do 14 tygodnia ciąży) dotyka najbardziej krytycznego okresu rozwoju zarodka i płodu, ponieważ w tym czasie ma miejsce tworzenie się głównych narządów ciała, między innymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i mięśnia sercowego [9, 10]. Wykazano, że cewa nerwowa i grzebień nerwowy powstają u ludzi właśnie w pierwszym trymestrze ciąży, a u szczurów między 5 a 11 dniem ciąży [11]. Ponadto począwszy od pierwszego miesiąca ciąży u ludzi, a u szczurów od 9,5 dnia ciąży zaczynają się tworzyć poszczególne struktury OUN wraz ze wzmożoną neurogenezą i migracją komórek obserwowaną w przednim śródmózgowiu i tyłomózgowiu [11]. Z kolei rozwój serca rozpoczyna się u ludzi podczas gastrulacji pod koniec drugiego tygodnia ciąży, a pierwsze kardiomiocyty zaczynają się spontanicznie kurczyć w trzecim tygodniu ciąży [10].

Narażenie przyszłych matek na przewlekły stres prowadzący do rozwoju MDD w początkowym okresie ciąży może wpływać na rozwój neurologiczny potomstwa poprzez zmianę ekspresji i aktywności neurotrofin, takich jak neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (z ang. *brain-derived neurotrophic factor*; BDNF) i jego receptora kinazy tyrozynowej (z ang. *tropomyosin receptor kinase B*; TrkB), oraz białek synaptycznych, takich jak synapsyna 1. Mózgowa ścieżka sygnałowa BDNF/TrkB uczestniczy w różnicowaniu i przeżywalności komórek, neurotransmisji i plastyczności synaptycznej. Ponadto zarówno badania doświadczalne jak i kliniczne wskazują istotną rolę BDNF w odpowiedzi na stres i w depresji. Wykazano, że przewlekły stres prowadzący do wzrostu aktywności osi HPA i zwiększonego stężenia glikokortykosteroidów we krwi wpływa na obniżenie poziomu BDNF w mózgu [12]. Ponadto zmiany w poziomie BDNF/TrkB na zakończeniach aksonów presynaptycznych powodują fosforylację synapsyny 1, co ułatwia uwalnianie neuroprzekazników z pęcherzyków synaptycznych [13]. Opiszano, że ekspresja i aktywność synapsyny 1 są silnie modyfikowane w przewlekłym stresie i depresji [14].

Wprowadzenie terminu MDD z początkiem okołoporodowym oraz ryzyko jakie stwarza ona zarówno dla ciężarnej kobiety jak i jej potomstwa stało się przyczyną do przeprowadzenia rewizji modeli zwierzęcych matczynej depresji ze szczególnym naciskiem na początkowy okres ciąży i laktacji. W modelach zwierzęcych najczęściej zachowania depresyjne wywołuje się u gryzoni (myszy, szczury) poprzez poddawanie ich procedurze przewlekłego stresu. W większości dostępnych badaniach wykorzystywany jest model przewlekłego nieprzewidywalnego stresu (z ang. *chronic unpredictable stress*; CUS), który jest znacznie poważniejszy niż codzienny przewlekły stres (z ang. *chronic mild stress*; CMS). Obecnie bardzo niewiele badań uwzględnia paradygmat stresu przyszłej matki przed ciążą. Przegląd trzydziestu jeden badań na gryzoniach wykazał, że tylko jedno z nich przedstawiało wpływ stresu w okresie przedciążowym i w pierwszej połowie ciąży na aspekty poznawcze u potomstwa płci męskiej [15]. Większość istniejących modeli depresji matczynej określanych jako „prenatalne” obejmuje przewlekły stres w połowie ciąży u samic szczurów (między 11 a 21 dniem ciąży), do późnej ciąży (między 14 a 21 dniem ciąży) [15]. Stres matczynej od połowy do późnej ciąży prawdopodobnie bardziej przyczynia się do rozwoju depresji u samic, lecz pomija jej wczesny okres, który jest najbardziej krytyczny dla neurologicznego i kardiologicznego rozwoju potomstwa. Ponadto wiek potomstwa, w którym oceniany był wpływ matczynej stresu oraz zastosowane metody jego oceny różniły się istotnie między poszczególnymi badaczami, a większość danych uwzględniała tylko płć męską potomstwa. Należy zaznaczyć, że obecnie trwa debata dotycząca stopnia podatności potomstwa płci

męskiej i żeńskiej na stres prenatalny. Zarówno badania podstawowe jak i kliniczne sugerują, że potomstwo płci żeńskiej jest bardziej podatne na stres prenatalny oraz na podwyższony poziom kortyzolu [16, 17].

Wykorzystywanie w badaniach podstawowych różnych paradygmatów stresu, różnych gatunków i szczepów gryzoni, w ramach których mierzony jest wpływ stresu matki na potomstwo prowadzi do dużej zmienności opisywanych w literaturze wyników i utrudnia rzetelną ocenę wpływu depresji okołoporodowej u matki na rozwój potomstwa.

### 2.3.2. Główne cele osiągnięcia naukowego

1. Opracowanie szczurzego modelu matczynej depresji trwającej od początku ciąży przez całą ciążę i laktację w oparciu o przedciążowy przewlekły łagodny stres.
2. Zbadanie wpływu przedciążowego łagodnego stresu na zachowanie i czynność układu sercowo-naczyniowego u samic szczurów.
3. Zbadanie wpływu stresu przedciążowego u samic szczurów na rozwój mózgu i zachowanie u ich ssącego, dorastającego i dorosłego potomstwa płci męskiej i żeńskiej.
4. Zbadanie wpływu stresu przedciążowego u samic szczurów na czynność układu sercowo-naczyniowego u ich dorastającego i dorosłego potomstwa płci męskiej i żeńskiej.

### 2.3.3. Analiza poszczególnych prac osiągnięcia naukowego

#### **Publikacja 1**

***Czarzasta K, Makowska-Zubrycka M, Kasarello K, Skital VM, Tyszkowska K, Matusik K, Jesion A, Wojciechowska M, Segiet A, Wrzesien R, Biały M, Krzascik P, Wisłowska-Stanek A, Sajdel-Sulkowska EM. A rat model to study maternal depression during pregnancy and postpartum periods, its comorbidity with cardiovascular diseases and neurodevelopmental impact in the offspring. *Physiol Behav.* 2019; 199: 258-264.***

Duże zaburzenie depresyjne (z ang. *Major Depressive Disorder; MDD*) z początkiem okołoporodowym szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży stanowi istotny czynnik ryzyka zaburzeń rozwoju sercowo-naczyniowego, neurologicznego oraz zachowania u potomstwa. Dostępne w piśmiennictwie zwierzęce modele depresji indukowanej przewlekłym stresem

skupiają się na drugim i trzecim trymestrze ciąży co istotnie utrudnia śledzenie mechanizmów stresu prenatalnego prowadzących do zaburzeń rozwojowych obserwowanych u potomstwa. Ponadto interpretacja tych danych jest utrudniona, ponieważ poszczególni badacze prowadzą doświadczenia na różnych gatunkach i szczepach zwierząt oraz używają różnych paradygmatów i metod oceny przewlekłego stresu.

Celem pracy było opracowanie, w oparciu o paradygmat przewlekłego łagodnego stresu (z ang. *chronic mild stress*; CMS) z powtarzającym się unieruchomieniem, szczurzego modelu matczynej depresji rozwijającej się na początku ciąży i utrzymującej się przez całą ciążę i po porodzie w czasie laktacji, który byłby zbliżony do obrazu klinicznego depresji okołoporodowej i odpowiadałby na pytania dotyczące jej wpływu na zdrowie matki i rozwój neurologiczny potomstwa.

Badania zostały przeprowadzone na 14 dziewiczych samicach szczurów Sprague Dawley (SPRD/Clzd) pozyskanych z Centralnego Laboratorium Zwierząt Doświadczalnych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Szczury trzymano parami w klatkach z indywidualną wentylacją (IVC) podłączonych do systemu wentylacji Smart Flow, w odwróconym 12:12-godzinnym cyklu świetlnym, w temperaturze 21–24°C. Samice szczurów po pięcioletniej habituacji zostały losowo podzielone na dwie równe grupy po 7 zwierząt w każdej. Samice szczurów z jednej z grup zostały poddawane codziennie przez kolejne pięć tygodni procedurze jednogodzinnego CMS z powtarzającym unieruchomieniem w plastikowych transparentnych poskramiaczach w celu wywołania u nich zachowań depresyjnych (z ang. *depressive-like behavior*). W tym czasie samice szczurów z grupy kontrolnej były poddawane kontaktowi z człowiekiem (z ang. *handling*) w celu przyzwyczajenia ich do eksperymentatora. Rozwój zachowań depresyjnych u samic szczurów został potwierdzony przez poddawanie je testowi samopielęgnacji przeprowadzonego trzykrotnie w czasie trwania procedury stresu (3, 4 i 5 tydzień CMS), a także w drugim tygodniu ciąży, w czasie laktacji i na końcu eksperymentu. Ponadto utrzymywanie się zachowań depresyjnych u samic poddawanych procedurze przewlekłego stresu w czasie laktacji i po odsadzeniu potomstwa od matek zostało potwierdzone przez zbadanie stężenia kortykosteronu (główny glikokortykosteroid u gryzoni, odpowiednik ludzkiego kortyzolu) w moczu i w osoczu za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA. Po 5 tygodniach CMS wszystkie samice zostały skojarzone z samcami Sprague Dawley (SPRD/Clzd). Potomstwo od samic narażonych na stres jak i od samic kontrolnych pozostawały z matkami przez 21 dni laktacji. W okresie laktacji (0-21 dzień po porodzie) potomstwo było ważone i badane pod kątem markerów neurorozwojowych (czas obrotu z pozycji na plechach do pozycji na brzuch,

odruch przestachu, otwarcie oczu). Następnie wszystkie samice i ich potomstwo po okresie laktacji zostały poddane testom behawioralnym (test samopielęgnacji, test wymuszonego pływania Porsolta, test podniesionego labiryntu krzyżowego, test otwartego pola, test zachowań społecznych) i badaniu echokardiografii przezklatkowej. Na koniec doświadczenia, w 35 dniu po porodzie, wszystkie szczury zostały poddane eutanazji w celu pobrania tkanek (lewej komory serca, hipokampu i mózdzku) do badań Real-Time PCR i ELISA.

W pracy wykazaliśmy, że poddawanie samic szczurów procedurze CMS z powtarzającym unieruchomieniem przez 5 kolejnych tygodni przed ciążą przyczyniło się do rozwoju u nich zachowań przypominających depresję utrzymujących się przez całą ciążę i laktację o czym świadczył spadek zachowań samopielęgnacyjnych i podwyższenie stężenia kortykosteronu w moczu. Stwierdziliśmy także u nich rozwój zachowań lękowych (z ang. *anxiety-related behavior*) o czym świadczyło unikanie przez nie przebywanie w środku areny w teście otwartego pola. U samic narażonych na CMS wykazaliśmy także trend wskazujący na zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory serca. Zaobserwowaliśmy również spadek poziomu BDNF w hipokampie samic szczurów narażonych na CMS w porównaniu z samicami kontrolnymi.

Potomstwo samic szczurów narażonych na stres wykazywało opóźnienie wzrostu i obecność deficytów neurorozwojowych i behawioralnych, jak i zaburzeń sercowo-naczyniowych w połączeniu ze zmienionymi poziomami BDNF w mózdzku i w hipokampie. Co ciekawe, potomstwo samic szczurów narażonych na CMS wykazywało zwiększony niepokój na otwartym terenie, ale zmniejszony niepokój w teście zachowań społecznych, co mogło być związane ze zjawiskiem buforowania społecznego [17]. Ponadto potomstwo samic szczurów narażonych na CMS charakteryzowało się zwiększoną masą lewej komory serca, zmniejszoną średnicą aorty (Ao) oraz znaczącym wzrostem częstości rytmu serca (HR) wskazującą na wzrost aktywności współczulnej [18, 19]. U potomstwa samic szczurów poddanych CMS zauważono także istotnie wyższą ekspresję mRNA receptora glikokortykosteroidów (mRNA GR). Według danych z piśmiennictwa GR mogą odgrywać kluczową rolę dla rozwoju serca, podczas gdy skutki przewlekłego stresu mogą aktywować GR kardiomiocytów i prowadzić do nadciśnienia tętniczego [20]. Z kolei poziom mRNA apelinu był istotnie niższy w sercu potomstwa samic narażonych na CMS w porównaniu z potomstwem samic kontrolnych, co sugerowało spadek ekspresji układu apelinergicznego niezbędnego do rozwoju serca [21].

Uzyskany w publikacji pierwszej nowy szczurzy model matczynej depresji w czasie ciąży i laktacji odpowiada kilku aspektom ludzkiej depresji matki w tym czasie. Wykazuje

on współistniejące choroby układu krążenia i niskie poziomy BDNF w mózgu obserwowane w badaniach klinicznych. Co ważne, zarówno zaburzenia zachowania, jak i zaburzenia układu sercowo-naczyniowego u matki są powiązane z deficytami neurologicznymi i sercowo-naczyniowymi oraz zmienionymi poziomami markerów mózgowych i sercowych u potomstwa. Cechy te zwiększają potencjał translacyjny stworzonego modelu depresji ciąży.

## **Publikacja 2**

***Czarzasta K [aut. koresp.], Wojciechowska M, Segiet-Swiecicka A, Borodzicz-Jazdyk S, Niedziela M, Sajdel-Sulkowska EM. The effect of depressive-like behavior in pregnant rat dams on the cardiovascular system in their offspring. Stress. 2021; 24: 652-658.***

Niniejsza praca bazuje na szczurzym modelu matczynej depresji w czasie ciąży i laktacji opracowanym w publikacji pierwszej. Podczas gdy publikacja 1 skupiła się na wpływie depresji okołoporodowej matki na rozwój neurologiczny i behawioralny potomstwa i zawierała bardzo ograniczone dane dotyczące funkcji układu sercowo-naczyniowego u potomstwa, takie jak masa lewej komory serca, średnica aorty, częstość rytmu serca, publikacja druga koncentruje się na wpływie depresji u matki w czasie ciąży i laktacji na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego potomstwa.

Celem pracy było przedstawienie szczegółowej analizy układu sercowo-naczyniowego u 35-dniowego potomstwa szczurów w okresie dojrzewania, uzyskaną na podstawie przezklatkowego badania echokardiograficznego. Zgodnie z moją najlepszą wiedzą, wpływ depresji matki w czasie ciąży na układ sercowo-naczyniowy nie był wcześniej badany.

Badaniu echokardiograficznemu zostało poddane to samo potomstwo samic podawanych CMS i samic kontrolnych przedstawionych w pierwszej publikacji. Podstawowe badanie przezklatkowej echokardiografii wykonano w znieczuleniu ogólnym (ketamina/ksylazyna) przy użyciu aparatu ultrasonograficznego Vivid i (G.E. Health Care Technologies; Chicago, IL), wyposażonego w przetwornik elektroniczny 12 MHz. W analizie uwzględniono następujące parametry związane ze skurczową funkcją lewej komory: frakcja wyrzutowa (EF), frakcja skracania (SF), wewnętrzny wymiar lewej komory w rozkurczu (LVIDd) i w skurczu (LVIDs); grubość tylnej ściany lewej komory w rozkurczu (LVPWd) i w skurczu (LVPWs); grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSd) i w skurczu (IVSs); wychylenie skurczowe pierścienia mitralnego (MAPSE); pola powierzchni drogi odpływu lewej komory

(LVOT) oraz całki przepływu przez lewe ujście tętnicze w czasie (VTI); częstość rytmu serca (HR). Aby ocenić funkcję rozkurczową LV, zmierzono prędkość fali E przepływu przez zastawkę mitralną (MVE) i prędkość fali A przepływu przez zastawkę mitralną (MVA), stosunek fali E do fali A (E/A) i czas deceleracji fali E napływu mitralnego (MV DT). Funkcję skurczową prawej komory serca oceniano mierząc wychylenie skurczowe pierścienia trójdzielnego (TAPSE). Po wykonaniu testu ECHO potomstwo poddano eutanazji, a serce pobrano w celu oceny ekspresji mRNA peptydu natriuretycznego typu B (BNP – marker niewydolności serca) za pomocą metody RT-PCR.

Najważniejszym odkryciem badania przedstawionym w publikacji 2 jest rozwój zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory serca u 35-dniowego potomstwa samic narażonych na CMS w porównaniu z potomstwem samic kontrolnych. Szczególnie istotny wzrost wartości MVE i obniżenie wartości MV DT, które są echokardiograficznymi parametrami wskazującymi na rozwój dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca [22], zaobserwowano u potomstwa samic narażonych na CMS w porównaniu z potomstwem samic kontrolnych. Z drugiej strony zaburzenia rozkurczowe lewej komory obserwowane u potomstwa samic szczurów poddawanych CMS mogły być spowodowane przez istotnie zwiększone wartości HR prowadzące do niedomykalności zastawki mitralnej [22]. Ciekawe jest zaobserwowanie znacząco wyższej ekspresji BNP w mięśniu sercowym u potomstwa narażonego na CMS w porównaniu z potomstwem samic kontrolnych, co może wskazywać na większe obciążenie objętościowe i/lub ciśnieniowe lewej komory serca. Co ciekawe, wzrost ekspresji BNP zaobserwowano w zaburzeniach rozkurczowych lewej komory [23].

Wyniki uzyskane w publikacji 2 potwierdzają koncepcję, że depresja matki w czasie ciąży znacząco wpływa na rozwój dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca i wzrost HR u potomstwa samic poddawanych CMS. Według mojej najlepszej wiedzy było to pierwsze badanie na zwierzętach, które przedstawiało wpływ depresji matki w czasie ciąży i laktacji na rozwój układu sercowo-naczyniowego potomstwa. Ponadto przedstawione wyniki sugerują, że nieprawidłowa czynność i zmiany morfologiczne serca obserwowane u potomstwa w okresie dojrzewania mogą utrzymywać się przez całe dorosłe życie.

### **Publikacja 3**

***Czarzasta K, Bogacki-Rychlik W, Segiet-Swiecicka A, Kruszewska J, Malik J, Skital V, Kasarello K, Wrzesien R, Bialy M, Sajdel-Sulkowska EM. Gender differences in short- vs. long-term impact of maternal depression following pre-gestational chronic mild stress. Exp Neurol. 2022 ;353: 114059.***

Publikacja 3 stanowi kontynuację badań przedstawionych w publikacjach 1 i 2, w których opracowano i zwalidowano szczurzy model matczynej depresji okołoporodowej indukowanej przewlekłym łagodnym stresem z powtarzającym się unieruchomieniem, a także opisano wpływ tak wywołanych zaburzeń o charakterze depresyjnym na rozwój neurologiczny i sercowo-naczyniowy dorastającego potomstwa samic szczurów narażonych na CMS. Dwie pierwsze publikacje cyklu dostarczyły dowodów że, przedciążowy stres przyczynia się do rozwoju zachowań depresyjnych na wczesnym i późnym etapie ciąży, odzwierciedlając kluczowe cechy depresji okołoporodowej [1]. Jednak nie do końca wyjaśniono czy wpływ matczynej depresji okołoporodowej na rozwój potomstwa jest zależny od płci i wieku.

Celem badania było porównanie krótko i długoterminowego wpływu stresu przedciążowego u samic szczurów Sprague Dawley na rozwój układu nerwowego i zachowanie potomstwa płci męskiej i żeńskiej. Do celów szczegółowych należała ocena ekspresji BDNF i synapsyny 1 w mózgu potomstwa samic szczurów poddawanych procedurze przedciążowego CMS. Wykazano, że zależna od płci sygnalizacja BDNF jest niezbędna dla rozwoju dymorfizmu płciowego obwodów mózgowych i ujawnienia się zaburzeń neurologicznych i neuropsychiatrycznych związanych z płcią [24].

W prezentowanej pracy badania zostały przeprowadzone na 14 dziewiczych samicach szczurów Sprague Dawley pochodzących z Charles River Breeding Laboratories, Niemcy GmbH. Samice szczurów były przez cały czas trwania doświadczenia utrzymywane w klatkach konwencjonalnych po dwie-trzy w klatce, a pojedynczo w późnej ciąży i po porodzie, w pokoju z kontrolowanymi warunkami (temperatura 21°C-24°C; wilgotność 40%–50%; 12-godzinny odwrócony cykl światło-ciemność). Badanie zostało przeprowadzone zarówno na samicach poddawanych procedurze CMS z powtarzaniem unieruchomieniem i samicach kontrolnych, jak i ich potomstwa płci męskiej i żeńskiej w wieku dorastania (48 dzień do porodzie, PD 48) oraz dorosłym (PD 225) w łącznej liczbie 101 osobników. Badania przeprowadzono na następujących grupach potomstwa: 1) w wieku dorastania PD48: potomstwo płci żeńskiej od samic kontrolnych, n=18; potomstwo płci męskiej od samic kontrolnych, n=17; potomstwo płci żeńskiej od samic narażonych na CMS, n = 17; potomstwo



płci męskiej od samic narażonych na CMS, n=23; 2) w wieku dorosłym PD225: potomstwo płci żeńskiej od samic kontrolnych, n=6; potomstwo płci męskiej od samic kontrolnych, n=6; potomstwo płci żeńskiej od samic narażonych na CMS, n = 6; potomstwo płci męskiej od samic narażonych na CMS, n=8. Podczas laktacji samice szczurów i ich potomstwo były trzymane razem w klatkach. Po odstawieniu od piersi, samice szczurów oddzielano od potomstwa i trzymywano pojedynczo; potomstwo płci męskiej i żeńskiej z tej samej rodziny rozdzielano i przetrzymywano po trzy osobniki w klatce. Następnie poddawano je testom neurorozwojowym, samopielęgnacji, otwartego pola i zachowań społecznych.

Procedura przedciążowego CMS z unieruchomieniem była prowadzona według protokołu opisanego w publikacji 1 i 2 z tą różnicą, że samice szczurów Sprague Dawley pochodzące z Charles River Breeding Laboratories wymagały ośmiotygodniowego czasu prowadzenia CMS a nie pięcioletniowego jak to było w przypadku szczurów w publikacji 1 i 2.

W prezentowanej pracy samice szczurów narażonych na stres wykazywały istotny wzrost kortykosteronu w moczu w piątym i siódmym tygodniu prowadzenia procedury CMS oraz większą masę nadnerczy na końcu badania. Jednak początek zachowań przypominających depresję u matki mierzonych testem samopielęgnacji był opóźniony do drugiego tygodnia ciąży. Różnice w odpowiedzi na stres u samic szczurów użytych w prezentowanej pracy oraz w publikacji 1 i 2 można tłumaczyć ich pochodzeniem od różnych dostawców a tym samym obecnością odmiennych cech genetycznych i epigenetycznych. Ponadto wydaje się, że sposób przetrzymywania szczurów w doświadczeniu może mieć tutaj kluczowe znaczenie. Mianowicie, w obecnej pracy samice szczurów oraz ich potomstwo przebywały w klatkach konwencjonalnych umożliwiając swobodny kontakt zapachowy i wokalny między osobnikami z różnych klatek. Natomiast samice szczurów oraz ich potomstwa przedstawione w publikacji 1 i 2 przebywały w klatkach IVC z indywidualną wentylacją, które mogły istotnie ograniczać komunikację między szczurami z poszczególnych klatek i pogłębiać zachowania depresyjne.

Zaobserwowano jedynie niewielkie zaburzenia neurorozwojowe (opóźnione otwieranie oczu, spowolnioną reakcję odruchu przestachu oraz wydłużenie czasu obrotu z pozycji na plechach do pozycji na brzuch i opóźnione prostowanie się w teście Rotarod) u potomstwa od samic narażonych na CMS, sugerującymi deficyty w odruchach neurologicznych związanych z nieprawidłowościami pnia mózgu oraz opóźnione dojrzewanie koordynacji ruchowej związane z nieprawidłowościami mózdzku [25]. Jednak potomstwo w okresie dojrzewania od samic poddawanych CMS wykazywało obecność zaburzeń behawioralnych w tym anhedonię, jeden z głównych objawów zachowań depresyjnych [15, 26], oraz

zachowania związane z lękiem. Zarówno potomstwo płci męskiej jak i żeńskiej samic narażonych na CMS wykazywało zwiększone zachowania depresyjne, co sugerowało skrócenie czasu poświęconego na samopielęgnację. Jednak tylko potomstwo płci żeńskiej od samic narażonych na CMS wykazywało zwiększone zachowania związane z lękiem, co sugerował krótszy czas spędzony na środku areny w teście otwartego pola. Uzyskane wyniki wskazują, że dorastające potomstwo płci żeńskiej od samic narażonych na stres jest bardziej podatne na rozwój zachowań związanych z lękiem. Z drugiej strony, przedciążowy CMS u samic szczurów nie przyczynił się do wystąpienia objawów zachowań lękowych u ich dorosłego potomstwa. Powyższe wyniki pozwalają sądzić, że wpływ przedciążowego CMS u samic szczurów przyczynia się do rozwoju zachowań depresyjnych i lękowych u dorastającego potomstwa, po czym u dorosłego potomstwa zaburzenia te wydają się wycofywać. Zwraca również uwagę obserwacja, że dorastające potomstwo samic narażonych na stres nie wykazywało zaburzeń w zachowaniach społecznych. Wyniki te różnią się od obserwacji przedstawionych w publikacji 1, co sugeruje, że wpływ matczynego stresu na zachowania społeczne potomstwa zależy od podatności stopnia odpowiedzi na stres organizmu przyszłej matki.

Zwiększone poziomy białka BDNF w mózgu obserwowano w mózdzku, rdzeniu przedłużonym i korze mózgowej u dorastającego potomstwa płci męskiej od samic narażonych na CMS w porównaniu z dorastającym potomstwem płci męskiej od samic kontrolnych. Podczas gdy u dorastającego potomstwa płci żeńskiej zarówno od samic poddanych CMS jak i od samic kontrolnych nie zaobserwowano zmian w poziomach białka BDNF w badanych strukturach mózgu. Natomiast stężenie BDNF w osoczu było istotnie wyższe u dorosłego potomstwa płci żeńskiej od samic narażonych na CMS w porównaniu z dorosłym potomstwem płci żeńskiej od samic kontrolnych. Podobnych zależności nie zaobserwowało u dorosłego potomstwa płci męskiej od samic poddawanych CMS i od samic kontrolnych. Z kolei ekspresja mRNA TrkB - receptora BDNF, była istotnie zwiększona w rdzeniu przedłużonym u dorastającego potomstwa płci męskiej od samic narażonych na CMS w porównaniu z dorastającym potomstwem płci męskiej od samic kontrolnych. W prezentowanej pracy nie zaobserwowaliśmy istotnych różnic w poziomie białka synapsyny 1 w mózgu u potomstwa w wieku dorastania i dorosłych pochodzących zarówno od samic narażonych na CMS jak i od samic kontrolnych.

Badanie przedstawione w publikacji 3 potwierdza zależne od płci i wieku wpływ stresu przedciążowego matki na rozwijające się potomstwo w szczurzym modelu matczynej depresji z początkiem okołoporodowym. Poddawanie przed ciążą samic szczurów przewlekłemu

stresowi przyczyniło się do rozwoju zależnych od płci zachowań depresyjnych i lękowych u potomstwa w wieku dojrzewania, które były związane ze zmianami BDNF. Co ciekawe zmiany w zachowaniu obserwowane w wieku dojrzewania potomstwa uległo zanikowi gdy potomstwo osiągnęło wiek dorosłości. Powyższe obserwację stanowi wstęp do dalszych badań nad mechanizmem dziedziczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych.

#### **Publikacja 4**

***Czarzasta K, Sztechman D, Zera T, Wojciechowska M, Segiet-Swiecicka A, Puchalska L, Momot K, Joniec-Maciejak I, Machaj E, Sajdel-Sulkowska EM. Age- and sex-dependent cardiovascular impact of maternal perinatal stress and altered dopaminergic metabolism in the medulla oblongata of the offspring. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024; 327: H614-H630.***

Głównym celem badania przedstawionego w publikacji 4 było rozszerzenie naszych wcześniejszych wyników opisujących związek matczynej depresji z początkiem przedciążowym a zmianami neurorozwojowymi, behawioralnymi i sercowo-naczyniowymi u potomstwa (publikacje 1, 2, 3 wykazane w niniejszym osiągnięciu naukowym). W szczególności chcieliśmy wyjaśnić czy wpływ przedciążowego CMS na układ sercowo-naczyniowy jest zależny od płci i wieku potomstwa. Niniejsze badanie koncentruje się zatem na odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego u dorastającego i dorosłego potomstwa płci męskiej i żeńskiej od samic narażonych na przedciążowy CMS.

Badania zostały przeprowadzone na tych samych szczurach które były przedstawione w publikacji 3. W 46 dniu życia potomstwo płci męskiej i żeńskiej zarówno od samic narażonych na CMS jak i od samic kontrolnych zostało poddane nieinwazyjnemu pomiarowi ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe i rozkurczowe) na ogonie z zastosowaniem metody wolumetrycznej (CODA, Kent Scientific, Torrington, CT), zgodnie z zaleceniami American Heart Association dotyczącymi pomiaru ciśnienia krwi u zwierząt laboratoryjnych [27]. Następnie po 2 dniach, tj. w 48 dniu życia szczurom w znieczuleniu ogólnym (ketamina/ksylazyna) przeprowadzono przezklatkowe badanie echokardiograficzne z użyciem aparatu do ultrasonografii Vivid i (G.E. Health Care Technologies; Chicago, IL) i sondy pediatrycznej (10S-RS; G.E. Health Care Technologies). Wykonano następujące projekcje echokardiograficzne: projekcja przymostkowa w osi długiej (PLAX), projekcja przymostkowa w osi krótkiej (SAX), projekcja koniuszkowa czterokomorowa (A4C) i projekcja koniuszkowa

pięciokomorowa (A5C). Analiza obejmowała następujące pomiary: 1) morfologia lewego przedsionka i lewej komory: wymiar lewego przedsionka w rozkurczu (Lad), grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSd), i w skurczu (IVSs); wewnętrzny wymiar lewej komory w rozkurczu (LVIDd), i w skurczu (LVIDs); grubość tylnej ściany lewej komory w rozkurczu (LVPWd) i w skurczu (LVPWs); 2) funkcja skurczowa lewej komory: frakcja wyrzutowa (EF), frakcja skracania (SF), częstość rytmu serca (HR), objętość wyrzutowa (SV), pojemność minutowa (CO) i całka prędkości przepływu przez zastawkę aortalną w czasie (AV VTI); 3) funkcja rozkurczowa lewej komory: prędkość fali E przepływu przez zastawkę mitralną (MVE) i prędkość fali A przepływu przez zastawkę mitralną (MVA), stosunek fali E do fali A (E/A), prędkość fali e' (e') oraz stosunek fali E do e' (E/e'), czas deceleracji fali E napływu mitralnego (MV DT) i czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT); 4) średnica aorty (Ao) i parametry Dopplerowskie przepływu przez zastawkę aortalną: maksymalna prędkość przepływu przez zastawkę aortalną (AV Vmax), średnia prędkość przepływu przez zastawkę aortalną (AV Vmean), maksymalny gradient ciśnień przez zastawkę aortalną (AVmaxPG) i średni gradient ciśnień przez zastawkę aortalną (AVmeanPG). Wszystkie obrazy uzyskano zgodnie z dostępną literaturą i wytycznymi dotyczącymi echokardiografii przezklatkowej u dorosłych szczurów [28].

Ponadto wyniki pomiaru skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz częstości rytmu serca pozwoliły oszacować dodatkowe parametry hemodynamiczne: 1) ciśnienie tętna jako różnica między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym – wskaźnik sztywności naczyń [29]; 2) iloczyn ciśnienia tętna i częstości rytmu serca – wskaźnik stresu i zużycia tlenu przez mięsień sercowy [29].

Bezpośrednio po badaniu echokardiograficznym szczury poddano eutanazji (potomstwo w wieku dojrzewania w 48 dniu po porodzie; potomstwo dorosłe w 225 dniu po porodzie) w celu pobrania krwi i tkanek do dalszych analiz biochemicznych. W osoczu zmierzono stężenie N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) jako markera niewydolności serca. W lewej komorze serca za pomocą RT-PCR zbadano ekspresję mRNA TrkB. W rdzeniu przedłużonym zbadano poziom wybranych aminoamin i aminokwasów za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją elektrochemiczną (HPLC-ED).

Wykazano istotnie wyższe wartości skurczowego ciśnienia krwi, ciśnienia tętna oraz iloczynu ciśnienia tętna i częstości rytmu serca u dorastającego potomstwa od samic narażonych na CMS w porównaniu z dorastającym potomstwem od samic kontrolnych, bez istotnych różnic między dorastającym potomstwem płci męskiej. Natomiast u dorosłego

potomstwa płci męskiej od samic narażonych na CMS zaobserwowano istotnie wyższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz ciśnienia tętna w porównaniu z dorosłym potomstwem płci męskiej od samic kontrolnych, bez podobnych zależności u dorosłego potomstwa płci żeńskiej.

Badanie przezklatkowej echokardiografii wykazało istotnie wyższe wartości wymiaru lewego przedsionka w rozkurczu u dorastającego potomstwa od samic narażonych na CMS w porównaniu z dorastającym potomstwem samic kontrolnych. Ponadto wymiar lewego przedsionka w rozkurczu był istotnie większy u dorosłego potomstwa w porównaniu z dorastającym potomstwem. Badanie przezklatkowej echokardiografii ujawniło także większą grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu u dorosłego potomstwa płci męskiej od samic narażonych na CMS w porównaniu z dorosłym potomstwem płci męskiej samic kontrolnych. Zaobserwowano także istotnie wyższy wymiar lewej komory w rozkurczu u potomstwa płci męskiej w porównaniu z potomstwem płci żeńskiej zarówno w wieku dorastania jak i dorosłych czy to od samic narażonych na stres czy od samic kontrolnych. Ponadto niniejsze badanie pokazuje, że skurczowa funkcja lewej komory podawana na podstawie oceny frakcji wyrzutowej i frakcji skracania była istotnie niższa u dorastającego potomstwa płci żeńskiej od samic narażonych na stres w porównaniu z dorastającym potomstwem płci żeńskiej od samic kontrolnych. Dane z badania przedstawionego w publikacji 2 wykazały istotnie wyższe tętno u dorastającego potomstwa od samic narażonych na stres niż u samic kontrolnych, jednak nie badaliśmy wówczas wpływu płci. Dane z aktualnie prezentowanego badania nie wykazały wpływu przedciążowego CMS matki na częstość rytmu serca u dorastającego i dorosłego potomstwa zarówno płci męskiej jak i żeńskiej od samic narażonych na CMS oraz od samic kontrolnych. Z drugiej strony, znacząco wyższe wartości iloczynu ciśnienia tętna i częstości rytmu serca zaobserwowano u dorastającego potomstwa płci żeńskiej od samic narażonych na CMS w porównaniu z dorastającym potomstwem płci żeńskiej od samic kontrolnych. Należy zaznaczyć, że nie wykazano podobnych zależności u dorosłego potomstwa. W niniejszej pracy wykazano istotny wpływ przedciążowego CMS matki na dysfunkcję rozkurczową lewej komory u dorosłego potomstwa. Mianowicie, dorosłe potomstwo płci męskiej od samic narażonych na CMS wykazało istotnie wyższe wartości stosunku fali E do e' w porównaniu z dorosłym potomstwem płci męskiej od samic kontrolnych. Należy zauważyć, że stosunek E/e' jest estymatorem ciśnienia napełnienia lewej komory, które zostało przyjęte jako jedno z kryteriów różnicowania niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) [30]. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory nie była związana z osoczymym stężeniem NT-proBNP, który jest uznanym markerem niewydolności

serca, co może sugerować, że dorosłe potomstwo samic narażonych na stres nie rozwinęło niewydolności serca. Zmiany w parametrach hemodynamicznych i wskaźnikach echokardiograficznych obserwowane u dojrzewającego i dorosłego potomstwa samic narażonych na przedciążowy stres były związane z różnicami w poziomie metabolitu dopaminy – kwasu homowanilinowego i stosunku poziomu kwasu homowanilinowego do dopaminy w rdzeniu przedłużonym.

W zastosowanym modelu matczynej depresja z początkiem okołoporodowym ekspozycja samic przed ciążą na stres wpływa na zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u potomstwa w sposób zależny od jego wieku i płci. Wyniki naszego badania wykazały znaczący wzrost ciśnienia krwi, powiększenie wymiaru lewego przedsionka w rozkurczu związane z ryzykiem klinicznym niekorzystnych wyników sercowo-naczyniowych, a także dysfunkcję skurczową lewej komory u dojrzewającego potomstwa samic narażonych na stres. Ponadto podwyższone ciśnienie krwi i większą grubość przegrody międzykomorowej u dorosłego potomstwa płci męskiej samic narażonych na stres. Wyniki wskazują również na spadek poziomu metabolitu dopaminy, kwasu homowanilinowego, w rdzeniu przedłużonym dorosłego potomstwa płci żeńskiej od samic narażonych na stres, co sugeruje niski poziom dopaminy, który jest związany z depresją, zaburzeniami snu, niezdolnością do radzenia sobie ze stresem i zmęczeniem. Wyniki te sugerują, że depresja okołoporodowa matki wpływa na rdzeń przedłużony i ośrodkową regulację parametrów hemodynamicznych u potomstwa płci żeńskiej i męskiej. Przeprowadzone doświadczenia wydają się mieć istotny czynnik translacyjny i stanowią podstawę dla przyszłych badań mających na celu zrozumienie potencjalnej zależności płciowej wielopokoleniowego wpływu stresu na funkcje sercowo-naczyniowe u dzieci matek chorujących podczas ciąży na depresję.

#### 2.3.4. Podsumowanie, wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników prac

- Najważniejszym dokonaniem niniejszego osiągnięcia naukowego jest opracowanie pierwszego szczerzego modelu matczynej depresji z początkiem okołoporodowym indukowanej przedciążowym łagodnym przewlekłym stresem z powtarzającym unieruchomieniem.

- Ponadto po raz pierwszy wykazano, że indukowana przedciążowym łagodnym stresem matczyna depresja okołoporodowa ma istotny wpływ na rozwój zaburzeń neurorozwojowych i behawioralnych u dorastającego potomstwa szczególnie płci żeńskiej.
- Co więcej wykazano zależny od wieku i płci wpływ matczynej depresji okołoporodowej indukowanej przedciążowym przewlekłym łagodnym stresem na funkcję układu sercowo-naczyniowego potomstwa co może wskazywać na wielopokoleniowy wpływ ekspozycji na stres w krytycznym okresie ciąży.

Otrzymane wyniki stanowią podstawę do dalszych badań, w których planowana jest ocena patofizjologicznego podłoża rozwoju zmian neurologicznych i sercowo-naczyniowych u potomstwa samic narażonych na stres z uwzględnieniem narzędzi eksperymentalnych z zakresu genomiki i proteomiki.

#### 2.3.5. Piśmiennictwo cytowane w opisie osiągnięcia naukowego

1. First MB, Gaebel W, Maj M, et al. An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry*. 2021; 20: 34-51.
2. Yang K, Wu J, Chen X. Risk factors of perinatal depression in women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2022; 22: 63.
3. Kaufman J, Khan M, Shepard Payne J, Mancini J, Summers White Y. Transgenerational Inheritance and Systemic Racism in America. *Psychiatr Res Clin Pract*. 2023; 5: 60-73.
4. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013; 18: 692-9.
5. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, Whitehead C, Hyett J, da Silva Costa F, Nicolaidis K, Menkhorst E. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9: 8.
6. Anwar MA, Saleh AI, Al Olabi R, Al Shehabi TS, Eid AH. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events. *Vascul Pharmacol*. 2016; 82: 41-50.
7. Plana-Ripoll O, Liu X, Momen NC, Parner E, Olsen J, Li J. Prenatal exposure to maternal stress following bereavement and cardiovascular disease: A nationwide population-based and sibling-matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 1018-28.
8. Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiol Stress*. 2016; 6: 3-13.
9. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000; 108 Suppl 3: 511-33.

10. Buijtendijk MFJ, Barnett P, van den Hoff MJB. Development of the human heart. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020; 184: 7-22.
11. Walder DJ, Laplante DP, Sousa-Pires A, Veru F, Brunet A, King S. Prenatal maternal stress predicts autism traits in 6½ year-old children: Project Ice Storm. *Psychiatry Res.* 2014; 219: 353-60.
12. Numakawa T, Yokomaku D, Richards M, Hori H, Adachi N, Kunugi H. Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World J Biol Chem.* 2010; 1: 133-43.
13. Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, Greengard P, Sihra TS. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci.* 2000; 3: 323-9.
14. Li J, Zhou Y, Liu BB, Liu Q, Geng D, Weng LJ, Yi LT. Nobiletin Ameliorates the Deficits in Hippocampal BDNF, TrkB, and Synapsin I Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 359682.
15. Sajdel-Sulkowska EM. Chapter 7: Modeling maternal depression during pregnancy; comorbidities and impact on offspring, Preedy – *The Neuroscience of Depression: Futures, Diagnosis and Treatment.* in: Martin CR, Hunter L-A, Patel VVB, Preedy VR, Rajendram R. (eds.), *Modeling maternal depression during pregnancy: rodent models of Major Depressive Disorder with Peripartum Onset.* Vector R. Preedy editor, Academic Press Elsevier, London, 2020, pp. 33-42.
16. Braithwaite EC, Pickles A, Sharp H, Glover V, O'Donnell KJ, Tibu F, Hill J. Maternal prenatal cortisol predicts infant negative emotionality in a sex-dependent manner. *Physiol Behav.* 2017; 175: 31-36.
17. Sutherland S, Brunwasser SM. Sex Differences in Vulnerability to Prenatal Stress: a Review of the Recent Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20: 102.
18. Allister L, Lester BM, Carr S, Liu J. The effects of maternal depression on fetal heart rate response to vibroacoustic stimulation. *Dev Neuropsychol.* 2001; 20: 639-51.
19. Dierckx B, Tulen JH, van den Berg MP, Tharner A, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. Maternal psychopathology influences infant heart rate variability: Generation R Study. *Psychosom Med.* 2009; 71: 313-21.
20. Oakley RH, Cidrowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 153: 27-34.
21. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell.* 2013; 27: 672-80.
22. Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's echocardiography (8th ed).* Wolters Kluwer, 2019, pp. 166–167.
23. Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, Poiati JR, Romão-Veiga M, Peraçoli JC, Thilaganathan B. Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51: 519-523.
24. Wei YC, Wang SR, Xu XH. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling: Functions and implications. *J Neurosci Res.* 2017; 95: 336-344.
25. Motz BA, Alberts JR. The validity and utility of geotaxis in young rodents. *Neurotoxicol Teratol.* 2005; 27: 529-33.
26. Scheggi S, De Montis MG, Gambarana C. Making Sense of Rodent Models of Anhedonia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018; 21: 1049-1065.
27. Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, Davisson RL, Hall JE; AHA Council on High Blood Pressure Research, Professional and Public Education Subcommittee. Recommendations for blood pressure measurement in animals: summary of an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research, Professional and Public Education Subcommittee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 478-9.



28. Zacchigna S, Paldino A, Falcão-Pires I, et al. Towards standardization of echocardiography for the evaluation of left ventricular function in adult rodents: a position paper of the ESC Working Group on Myocardial Function. *Cardiovasc Res.* 2021; 117: 43-59.
29. Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Pulsatile stress in middle-aged patients with type 1 or type 2 diabetes compared with nondiabetic control subjects. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2424-9.
30. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17: 1321-1360.

3. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

3.1. Wykaz prac niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego (Autor/Autorzy, Tytuł/Tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

**W tabeli podsumowana została sumarycznie analiza bibliometryczna prac.**

	<b>Przed doktoratem</b>		<b>Po doktoracie</b>	
	<b>IF</b>	<b>MEiN</b>	<b>IF</b>	<b>MEiN</b>
<b>Oryginalne prace naukowe</b>	8,696	110	76,596	2015
<b>Opisy przypadków</b>	-	-	-	-
<b>Prace poglądowe</b>	0,539	15	54,695	1415
<b>RAZEM</b>	<b>9,235</b>	<b>125</b>	<b>131,291</b>	<b>3430</b>

**Łącznie (przed i po doktoracie):**

**IF: 140,526**

**MEiN: 3555**

### Liczba cytowań

Źródło danych (baza)	Liczba cytowań		Indeks Hirsha
	Z autocytoowaniami	Bez autocytoowań	
Web of Science	610	558	13
Scopus	665	608	13

#### 3.1.1. Publikacje związane z ośrodkową regulacją układu sercowo-naczyniowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

Jednym z zagadnień badawczych, którym zajmowałam się od początku mojej pracy w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej była ośrodkowa regulacja układu sercowo-naczyniowego przez podanie do komory bocznej mózgu szczurów substancji biologicznie czynnych takich jak apelina i oreksyna A. Badania były wykonywane u czuwających zwierząt, którym za pośrednictwem cewnika doaortalnego mierzono ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca. Badania wykonywane były w różnych modelach eksperymentalnych począwszy od szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym (publikacja nr 1) przez szczury będące na diecie wysokotłuszczowej (publikacja nr 2) oraz szczury będące na diecie wysokotłuszczowej z pozawałową niewydolnością serca (publikacja nr 3 i 4).

1. Kowalewski S, **Czarzasta K** [aut. koresp.], Puchalska L, Szczepańska-Sadowska E, Wsol A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Interaction of Orexin A and Vasopressin in the Brain Plays a Role in Blood Pressure Regulation in WKY and SHR Rats. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e926825. IF: 2,649; MEiN: 140.
2. Wojno O, **Czarzasta K** [aut. koresp.], Puchalska L, Kowalczyk M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Central interaction between the apelinergic and vasopressinergic systems in the regulation of the haemodynamic parameters in rats maintained on a high-fat diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020; 47: 1902-1911. IF: 2,557; MEiN: 100.
3. **Czarzasta K** [aut. koresp.], Wojno O, Zera T, Puchalska L, Dobruch J, Cudnoch-Jędrzejewska A. The influence of post-infarct heart failure and high fat diet on the expression of apelin APJ and vasopressin V1a and V1b receptors. *Neuropeptides.* 2019; 78: 101975. IF: 2,411; MEiN: 70.

4. **Czarzasta K**, Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Fus L, Puchalska L, Gondek A, Dobruch J, Gomolka R, Wrzesien R, Zera T, Gornicka B, Kuch M. The role of apelin in central cardiovascular regulation in rats with post-infarct heart failure maintained on a normal fat or high fat diet. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016; 43: 983-994. IF: 2,010; MEiN: 20.

3.1.2. Publikacje związane z patofizjologią przebudowy mięśnia sercowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

Obszarem moich zainteresowań naukowych był także wpływ zaburzeń metabolicznych na proces zwłóknienia i przebudowy mięśnia sercowego ze szczególnym uwzględnieniem wpływu diety wysokotłuszczowej na aktywność macierzy zewnątrzkomórkowej (publikacja nr 1, 2) w tym szlaków wewnątrzkomórkowych opartych na aktywności kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK; publikacja nr 3), a także zbadanie procesu zwłóknienia i przebudowy serca pod wpływem sfingolipidów (publikacja nr 4) i aldosteronu (publikacja nr 5).

1. Kruszewska J, Cudnoch-Jedrzejewska A, **Czarzasta K** [aut. koresp.]. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. Int J Mol Sci. 2022; 23: 4195. IF: 5,600; MEiN: 140.
2. **Czarzasta K**, Koperski Ł, Fus Ł, Wojno O, Górnicka B, Cudnoch-Jędrzejewska A. The effects of a high-fat diet on left ventricular fibrosis. Kardiol Pol. 2018; 76: 802-804. IF: 1,674; MEiN: 15.
3. **Czarzasta K**, Koperski L, Segiet A, Janiszewski M, Kuch M, Gornicka B, Cudnoch-Jedrzejewska A. The role of high fat diet in the regulation of MAP kinases activity in left ventricular fibrosis. Acta Histochem. 2019; 121: 303-310. IF: 2,107; MEiN: 70.
4. Borodzicz-Jażdżyk S, Jażdżyk P, Łysik W, Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K** [aut. koresp.]. Sphingolipid metabolism and signaling in cardiovascular diseases. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 915961. IF: 3,600; MEiN: 40.
5. Sztechman D, **Czarzasta K**, Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Zera T. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. J Physiol Pharmacol. 2018; 69. IF: 2,544; MEiN: 25.

3.1.3. Publikacje związane ze szczurzym modelem kardiomiopatii takotsubo (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

Od 2017 roku uczestniczyłam w projekcie realizowanym we współpracy z I Katedrą i Kliniką Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W ramach współpracy opracowano pierwszy model kardiomiopatii Takotsubo u samic szczurów. Dotychczas efektem tej współpracy jest pięć publikacji naukowych, w których starano się wyjaśnić patofizjologię kardiomiopatii Takotsubo.

1. Borodzicz-Jażdżyk S, Kołodzińska A, **Czarzasta K**, Wojciechowska M, Głównczyńska R, Szczepankiewicz B, Puchalska L, Opolski G, Cudnoch-Jędrzejewska A. Inflammatory Forms of Cardiomyocyte Cell Death in the Rat Model of Isoprenaline-Induced Takotsubo Syndrome. *Biomedicines*. 2023; 11: 2060. IF: 3,900; MEiN: 100.
2. Kołodzińska A, **Czarzasta K**, Szczepankiewicz B, Budnik M, Głównczyńska R, Fojt A, Ilczuk T, Krasuski K, Borodzicz S, Cudnoch-Jędrzejewska A, Górnicka B, Opolski G. Isoprenaline induced Takotsubo syndrome: Histopathological analyses of female rat hearts. *Cardiol J*. 2022; 29: 105-114. IF: 3,000; MEiN: 100.
3. Borodzicz S, **Czarzasta K**, Opolski G, Cudnoch-Jędrzejewska A. Autonomic nervous system in Takotsubo syndrome. *Heart Fail Rev*. 2019; 24: 101-108. IF: 3,538; MEiN: 100.
4. Borodzicz S, **Czarzasta K**, Opolski G, Cudnoch-Jędrzejewska A. Authors' response to the letter: Takotsubo syndrome: a neurocardiac syndrome inside the autonomic nervous system. *Heart Fail Rev*. 2019; 24: 831. IF: 3,538; MEiN:0.
5. Kołodzińska A, **Czarzasta K**, Szczepankiewicz B, Głównczyńska R, Fojt A, Ilczuk T, Budnik M, Krasuski K, Folta M, Cudnoch-Jędrzejewska A, Górnicka B, Opolski G. Toll-like receptor expression and apoptosis morphological patterns in female rat hearts with takotsubo syndrome induced by isoprenaline. *Life Sci*. 2018; 199: 112-121. IF: 3,448; MEiN: 30.

3.1.4. Publikacje związane z rolą stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego w patogenezie niewydolności serca (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

Niewydolność serca jest jednym z istotnych obszarów badań prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej. Jednym z aspektów podejmowanych analiz jest ocena roli stresu nitrozacyjnego/oksydacyjnego i stresu siateczki śródplazmatycznej w patogenezie niewydolności serca. Badania mają zarówno charakter podstawowy, prowadzone są na szczurzym modelu niewydolności serca (publikacja nr 1), jak i kliniczny, prowadzone na pacjentach z niewydolnością serca (publikacja nr 2 i 3).

1. Momot K, Krauz K, **Czarzasta K**, Tomaszewski J, Dobruch J, Żera T, Zarębiński M, Cudnoch-Jędrzejewska A, Wojciechowska M. Post-myocardial infarction heart failure and long-term high-fat diet: Cardiac endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in Sprague Dawley rat model. PLoS One. 2024; 19: e0308833. IF: 2,900; MEiN: 100.
2. Momot K, Wojciechowska M, Krauz K, **Czarzasta K**, Puchalska L, Zarębiński M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Endoplasmic reticulum stress and expression of nitric oxide synthases in heart failure with preserved and with reduced ejection fraction - pilot study. Cardiol J. 2024. IF: 2,500; MEiN: 100.
3. Momot K, Krauz K, **Czarzasta K**, Zarębiński M, Puchalska L, Wojciechowska M. Evaluation of Nitrosative/Oxidative Stress and Inflammation in Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. Int J Mol Sci. 2023; 24: 15944. IF: 4,900; MEiN: 140.

3.1.5. Publikacje związane z wpływem mikrobioty jelitowej na układ sercowo-naczyniowy i mózg (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

Brałam także udział w badaniach nad osiá jelito-mózg oraz udziałem mikrobioty jelitowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

1. Kasarello K, Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K** [aut. koresp.]. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. Front Microbiol. 2023; 14: 1118529. IF: 4,000; MEiN: 140.
2. **Czarzasta K** [aut. koresp.], Dubinski P, Sztechman D, Puhalska L, Cudnoch-Jędrzejewska A. The influence of high fat diet on gut dysbiosis and myocardial function. Kardiol Pol. 2022; 80: 83-86. IF: 3,300; MEiN: 100.

3. Dubinski P, **Czarzasta K** [aut. koresp.], Cudnoch-Jedrzejewska A. The Influence of Gut Microbiota on the Cardiovascular System Under Conditions of Obesity and Chronic Stress. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23: 31. IF: 4,592; MEiN: 70.
4. Sajdel-Sulkowska EM, Makowska-Zubrycka M, **Czarzasta K**, Kasarello K, Aggarwal V, Bialy M, Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A. Common Genetic Variants Link the Abnormalities in the Gut-Brain Axis in Prematurity and Autism. *Cerebellum.* 2019; 18: 255-265. IF: 3,129; MEiN: 70.

3.1.6. Inne publikacje dotyczące układu sercowo-naczyniowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

W podrozdziale „Inne publikacje dotyczące układu sercowo-naczyniowego” umieściłam pojedyncze prace opisujące zagadnienia z zakresu układu sercowo-naczyniowego o różnej niepowiązanej tematyce.

1. Momot K, Zarębiński M, Flis K, **Czarzasta K**, Puchalska L, Wojciechowska M. Biochemical and clinical evaluation of endothelial injury after distal or traditional transradial access in percutaneous interventions. *Kardiologia Polska.* 2022; 80: 651-656. IF: 3,300; MEiN: 100.
2. Sztechman D, Żera T, **Czarzasta K**, Wojciechowska M, Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A. Transthoracic echocardiography: from guidelines for humans to cardiac ultrasound of the heart in rats. *Physiol Meas.* 2020; 41: 1-16. IF: 2,833; MEiN: 100.
3. Kowara M, Kasarek K, **Czarzasta K**, Opolski G, Cudnoch-Jedrzejewska A. Early-life inflammation pathways trigger a cascade leading to development of atherosclerotic plaque through the "butterfly effect" - An hypothesis. *Med Hypotheses.* 2019; 122: 106-110. IF: 1,375; MEiN: 40.

3.1.7. Publikacje związane z patofizjologią układu moczowego (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

Od 2013 roku uczestniczyłam w badaniach prowadzonych we współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie nad rolą układu wazopresynergicznego i szlaku związanego z tlenkiem azotu w patogenezie przewlekłej choroby nerek, przeprowadzonych na szczurzym modelu nefrektomii 5/6 (publikacja nr 1 i 2) oraz nad możliwością wykorzystania kopeptyny jako markera diagnostycznego przewlekłej choroby nerek (publikacja nr 3).

Ponadto brałam udział w pracach dotyczących patofizjologii przeszkody podpęcherzowej (publikacja nr 4 i 5) prowadzonych we współpracy z Kliniką Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

1. Saracyn M, **Czarzasta K**, Brytan M, Murawski P, Lewicki S, Ząbkowski T, Zdanowski R, Cudnoch-Jędrzejewska A, Kamiński GW, Wańkowicz Z. Role of Nitric Oxide Pathway in Development and Progression of Chronic Kidney Disease in Rats Sensitive and Resistant to its Occurrence in an Experimental Model of 5/6 Nephrectomy. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 4865-4873. IF: 1,894; MEiN: 20.
2. **Czarzasta K**, Cudnoch-Jędrzejewska A, Niemczyk L, Wrzesien R, Tkaczyk M, Puchalska L, Saracyn M, Zmudzki W, Niemczyk S. Effect of Chronic Kidney Disease on Changes in Vasopressin System Expression in the Kidney Cortex in Rats with Nephrectomy. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 2607928. IF: 2,197; MEiN: 25.
3. Niemczyk S, Niemczyk L, Żmudzki W, Saracyn M, **Czarzasta K**, Szamotulska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Copeptin Blood Content as a Diagnostic Marker of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1096: 83-91. doi: 10.1007/5584\_2018\_189. IF: 2,126; MEiN: 25.
4. Niemczyk G, Fus L, **Czarzasta K**, Jesion A, Radziszewski P, Gornicka B, Cudnoch-Jędrzejewska A. Expression of Toll-Like Receptors in the Animal Model of Bladder Outlet Obstruction. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 6632359. IF: 3,411; MEiN: 70.
5. Niemczyk G, **Czarzasta K** [aut. koresp.], Radziszewski P, Włodarski P, Cudnoch-Jędrzejewska A. Pathophysiological effect of bladder outlet obstruction on the urothelium. *Ultrastruct Pathol.* 2018; 42: 317-322. IF: 1,198; MEiN: 15.

3.1.8. Publikacje związane z rolą wybranych neuropeptydów w chorobach układu sercowo-naczyniowego i neurologicznych (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

Analiza dostępnego piśmiennictwa pozwoliła na wydanie pięciu artykułów poglądowych dotyczących roli neuropeptydów i adipokin w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego (publikacja 1, 3, 4 i 5) i neurodegeneracyjnych (publikacja 2).

1. Szczepanska-Sadowska E, **Czarzasta K**, Bogacki-Rychlik W, Kowara M. The Interaction of Vasopressin with Hormones of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis: The Significance for Therapeutic Strategies in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 7394. IF: 4,900; MEiN: 140.
2. Szczepanska-Sadowska E, Wsol A, Cudnoch-Jedrzejewska A, **Czarzasta K**, Żera T. Multiple Aspects of Inappropriate Action of Renin-Angiotensin, Vasopressin, and Oxytocin Systems in Neuropsychiatric and Neurodegenerative Diseases. *J Clin Med.* 2022; 11: 908. IF: 3,900; MEiN: 140.
3. Rozwadowski J, Borodzicz-Jażdżyk S, **Czarzasta K**, Cudnoch-Jędrzejewska A. A Review of the Roles of Apelin and ELABELA Peptide Ligands in Cardiovascular Disease, Including Heart Failure and Hypertension. *Med Sci Monit.* 2022; 28: e938112. IF: 3,100; MEiN: 140.
4. Czerwińska M, **Czarzasta K**, Cudnoch-Jędrzejewska A. New Peptides as Potential Players in the Crosstalk Between the Brain and Obesity, Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2021; 12: 692642. IF: 4,755; MEiN: 100.
5. Szczepanska-Sadowska E, **Czarzasta K**, Cudnoch-Jedrzejewska A. Dysregulation of the Renin-Angiotensin System and the Vasopressinergic System Interactions in Cardiovascular Disorders. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20: 19. IF: 3,606; MEiN: 35.

3.1.9. Publikacje realizowane w ramach współpracy z ośrodkami zagranicznymi (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

W celu dalszego rozwoju naukowego i poszerzenia kompetencji badawczych odbyłam półroczny staż w Department of Endocrinology, Diabetes and Hypertension Harvard Medical School, Boston, USA. Opiekunem naukowym mojego stażu była Pani dr Luminita Pojoga.



Odbycie stażu w renomowanym ośrodku, jakim jest w Harvard Medical School, było możliwe dzięki otrzymaniu Grantu imienia Profesora Franciszka Walczaka ufundowanego przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej. Efektem tej współpracy jest praca poglądowa w czasopiśmie Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego „Journal of Endocrinology”.

1. **Czarzasta K**, Pojoga LH. Interplay between caveolin-1 and mineralocorticoid receptor in cardiometabolic disease. *J Endocrinol.* 2024; 262: e230341. IF: 3,400; MEiN: 140.

### 3.1.10. Inne publikacje (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

W podrozdziale „Inne publikacje” umieściłam pojedyncze prace, które powstały we współpracy licznymi jednostkami naukowymi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego lub powstały w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej.

1. Łapiński M, Żarnovsky K, **Czarzasta K**, Maciąg B, Maciąg G, Adamska O, Mamcarz A, Stolarczyk A. Bone turnover markers and muscle decay indicator in patients with proximal femur fracture - a case-control study. *Reumatologia.* 2024; 62: 121-127. IF: 1,400; MEiN: 70.
2. Wójtowicz K, **Czarzasta K**, Przepiorka L, Kujawski S, Cudnoch-Jedrzejewska A, Marchel A, Kunert P. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentration Levels in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients With Glioblastoma: A Prospective, Observational, Controlled Study. *Cureus.* 2023; 15: e48237. IF: 1,000; MEiN: 20.
3. Wojciechowska M, Kleszczewska M, Trojanowska A, Ciesielski T, Borodzicz-Jażdżyk S, **Czarzasta K**, Puchalska L, Zarębiński M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Therapeutic hypothermia: a powerful tool in preventing ischemia-reperfusion-injury in rat hearts. *Folia Cardiologica (d. Folia Cardiologica Excerpta).* 2021; 16: 285-290. IF: 0; MEiN: 40.
4. Grzelka K, Gawlak M, **Czarzasta K**, Szulczyk P. Effects of  $\beta$ 3-adrenergic receptor stimulation on the resting holding current of medial prefrontal cortex pyramidal neurons in young rats. *Neurosci Lett.* 2019; 698: 192-197. IF: 2,274; MEiN: 70.
5. Jędrzejewski M, **Czarzasta K** [aut. koresp.], Wojno O, Kuch M, Andruszkiewicz P. Sepsa – merekry – aktualny stan wiedzy. *Anestezjologia i Ratownictwo.* 2019; 13: 63-68. IF: 0; MEiN: 20.
6. Grzechocińska B, Dabrowski FA, Chlebus M, Gondek A, **Czarzasta K**, Michalowski L, Cudnoch-Jedrzejewska A, Wielgos M. Expression of matrix metalloproteinase enzymes

in endometrium of women with abnormal uterine bleeding. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018; 38: 537-543. IF: 0,754; MEiN: 15.

7. Kasarełło K, Jesion A, Tyszkowska K, Matusik K, **Czarzasta K**, Wrzesień R, Cudnoch-Jedrzejewska A. Effect of dimethyl fumarate on heme oxygenase-1 expression in experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Folia Neuropathol.* 2017; 55: 325-332. IF: 1,345; MEiN: 20.
8. Gawlak M, Szulczyk B, Berłowski A, Grzelka K, Stachurska A, Pełka J, **Czarzasta K**, Małecki M, Kurowski P, Nurowska E, Szulczyk P. Age-dependent expression of Nav1.9 channels in medial prefrontal cortex pyramidal neurons in rats. *Dev Neurobiol.* 2017; 77: 1371-1384. IF: 2,598; MEiN: 35.

### 3.1.11. Opis przypadku (prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora)

We współpracy z Zakładem Stomatologii Dziecięcej i Zakładem Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego powstał opis przypadku dotyczący mutacji w genie ENAM w przebiegu wrodzonego niedoboru szkliwa.

1. **Czarzasta K**, Rydzanicz M, Shamsa-Nieckula S, Zadurska M, Jurek A, Olczak-Kowalczyk D, Płoski R, Cudnoch-Jędrzejewska A, Włodarski P. The impact of the Novel ENAM Mutatin on the Development of Hypoplastic Type of Amelogenesis Imperfecta. *Journal of Dentistry and Oral Care.*2018; 4: 1-4. IF: 0; MEiN: 0.

### 3.2. Realizacja projektów/grantów badawczych

#### 1. **Kierowanie projektami badawczymi:**

- **2021-2022: Grant imienia Profesora Franciszka Walczaka** ufundowany przez Narodową Agencją Wymiany Akademickiej na realizację badania pt.: „Longitudinal changes in cardiovascular and renal metabolism and function during the development of the metabolic syndrome (MetS) in lean caveolin-1 (Cav-1) heterozygous knockout mice (Cav-1 Het).” w Department of Endocrinology, Diabetes and Hypertension Harvard Medical School, Boston, USA. Opiekun naukowy dr Luminita Pojoga. PPN/WAL/2019/1/00010/DEC/1 (82 000,00 PLN).

- **2018-2019: Grant Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: „Wpływ depresji u ciężarnych samic szczurów Sprague Dawley na rozwój mózgu i zachowania potomstwa”. 1MA/PM2/18 (49 700,00 PLN).
- **2017-2018: Grant Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: „Rola receptorów TLR w modelu zwierzęcym przeszkody podpęcherzowej”. 1MA/PM1/17 (38 426,43 PLN).
- **2015-2016: Grant Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: „Interakcja układu wazopreesynergicznego i apelinergicznego w ośrodkowej regulacji układu krążenia u szczurów szczepu Sprague Dawley (SPRD) na diecie wysokotłuszczowej oraz standardowej”. 1MA/PM13/15 (38 320,00 PLN).
- **2014-2015: Grant Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: „Wpływ pozawałowej niewydolności serca oraz przewlekłego stresu na poziom mRNA receptorów APJ apeliny oraz V1a i V1b wazopresyny, a także stężenia apeliny i kopeptyny w osoczu u szczurów szczepu Sprague-Dawley”. 1MA/PM11/14 (25 560,00 PLN).
- **2013-2017: Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania pt.: „Wpływ pozawałowej niewydolności serca oraz diety wysokotłuszczowej na ekspresję mRNA i białka receptorów APJ apeliny oraz V1a i V1b wazopresyny u szczurów Sprague Dawley”. Nr Dec-2013/09/N/NZ4/01730 (150 000,00 PLN).

## 2. Opiekun projektów badawczych:

- **2023- 2024: Minigrant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: „The levels of myeloperoxidase and 3-nitrosine in post-myocardial infarction heart failure and high-fat diet in Sprague Dawley rat model”. 1MA/2/M/MG/N/23 (8 000,00 PLN).
- **2021-2022: Minigrant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: “iNOS expression and IRE1alpha-XBP1 pathway activity in Sprague Dawley rats with Post-Myocardial Infarction Heart Failure and/or after High-Fat Diet”. 41/M/MG/N/21 (8 000,00 PLN).

- **2021-2022: Minigrant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt. „Wpływ zaburzenia metabolizmu sfingolipidów na rozwój skurczowej i rozkurczowej niewydolności serca u szczurów”. 07/M/MG/N/21 (8 000,00 PLN).
- **2020-2021: Minigrant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: „Ocena ryzyka metabolicznego i jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy u potomstwa matek z depresją”. MG/M/8/8/20(1) (8 000,00 PLN).
- **2020-2021: Minigrant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** na realizację badania pt.: „Porównanie dwóch dostępów naczyniowych wykorzystywanych w koronografii promieniowego (TRA) i promieniowego dalszego (dTRA)”. MG/M/13/13/20(1) (6 264,00 PLN).

### **3. Udział w projektach badawczych:**

- **2022-2025: Perły Nauki Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego** na realizację badania pt.: „Wpływ profilu molekularnego egzosomów na patomechanizm kardiomiopatii cukrzycowej”. PN/01/0095/2022 (237 500,00 PLN).
- **2016-2019: Diamentowy Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego** na realizację badania pt.: „Rodzaje śmierci kardiomiocytów w kardiomiopatii Takotsubo”. Decyzja: 0030/DIA/2016/45 (220 000,00 PLN).
- **2016-2019: Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania pt.: „Wpływ interakcji układów apelinergicznego i wazopresynergicznego na ośrodkową regulację układu sercowo-naczyniowego”. Nr Dec- 2016/21/N/NZ4/03758 (150 000,00PLN).
- **2013-2016: Projekt Fundusz Badań Własnych Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie** na realizację badania pt.: „Kopeptyna jako biomarker uszkodzenia nerek i progresji zmian w przewlekłej chorobie nerek w modelu doświadczalnym i badaniu klinicznym”. 0000000307 (70 000,00 PLN).

### 3.3. Staże i Szkolenia

- **2021-2022: Staż naukowy** w Department of Endocrinology, Diabetes and Hypertension Harvard Medical School, Boston. Opiekun naukowy stażu dr Luminita Pojoga. Finansowanie: grant imienia Profesora Franciszka Walczaka Narodowa Agencja Wymiany Akademickiej. Do tej pory w ramach stażu powstała praca pogładowa opublikowana w czasopiśmie Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego „Journal of Endocrinology”. Aktualnie jestem w trakcie szykowania pracy oryginalnej przedstawiającej rezultaty badań przeprowadzonych podczas stażu.
- **2015: Szkolenie w zakresie** szkolenia dla osób odpowiedzialnych za planowanie procedur i doświadczeń oraz za ich przeprowadzenie; szkolenie dla osób wykonujących procedury; szkolenie dla osób uśmiercających zwierzęta wykorzystywane w procedurach. Jednostka prowadząca szkolenie: I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny.
- **2013: Szkolenie w zakresie Ochrony własności intelektualnej i komercjalizacji wiedzy** zorganizowane w ramach projektu „Staż Sukcesem Naukowca” w Warszawie przez Poznański Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości.

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

### 4.1. Działalność dydaktyczna

#### 4.1.1. Działalność dydaktyczna wśród studentów

- **Kierunek lekarski:** od samego początku pracy w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, tj. od 2010 roku do 2017 prowadziłam zajęcia dydaktyczne (seminaria i ćwiczenia) z zakresu fizjologii dla studentów polskojęzycznych kierunku lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Następnie w latach 2017 – 2022 zajmowałam stanowiska Adiunkta naukowego i nie prowadziłam zajęć ze studentami. Powróciłam do działalności dydaktycznej

ze studentami polskojęzycznymi na kierunku lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2022 roku.

- **Kierunek stomatologia:** w latach 2010-2014 prowadziłam zajęcia dydaktyczne (seminaria i ćwiczenia) z zakresu fizjologii ze studentami polskojęzycznymi na kierunku stomatologia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
- **Kierunek elektroradiologia:** w latach 2010-2017 prowadziłam zajęcia dydaktyczne (seminaria) z zakresu fizjologii wśród studentów kierunku elektroradiologia tryb dzienny i wieczorowy Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

#### 4.1.2. Działalność w ramach studenckiego koła naukowego

Od 2010 roku współpracuję ze studenckim kołem naukowym SKN Fizjo działającym przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej. W 2017 roku otrzymałam nagrodę specjalną indywidualną Jego Magnificencji Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za sprawowanie opieki merytorycznej nad pracami badawczymi Studenckiego Koła Naukowego prowadzonymi w Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej.

Bardzo blisko współpracuję także z drugim studenckim kołem naukowym SKN Zespół QRS działającym przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W ramach współpracy z SKN Fizjo i SKN Zespół QRS byłam/jestem opiekunem pięciu minigrantów studenckich Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Byłam także promotorem dwóch prac doktorskich (lek. Sonia Borodzicz-Jażdzyk; lek. Grzegorz Niemczyk). Doktoranci zaczynali swoją karierę naukową pod moim kierunkiem w studenckim kole naukowym SKN Fizjo. Aktualnie jestem promotorem pomocniczym dwóch słuchaczy Szkoły Doktorskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (lek. Miłosz Majka; lek. Kamil Krauz), którzy swoje pierwsze kroki w nauce stawiali w kole naukowym SKN Zespół QRS.

#### 4.1.3. Rozdziały w monografiach/podręcznikach

1. Szczepańska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K.** Insulina i przyczyny nadciśnienia tętniczego w hiperinsulinemii. W: Nadciśnienie tętnicze: patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. Medycyna Praktyczna, 2018: 87-95.
2. Szczepańska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K.** Przyczyny nadciśnienia tętniczego w otyłości. W: Nadciśnienie tętnicze: patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. Medycyna Praktyczna, 2018: 78-83.
3. Szczepańska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K.** Przyczyny nadciśnienia tętniczego w otyłości. W: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna 2015: 84-89.
4. Szczepańska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K.** Insulina i przyczyny nadciśnienia tętniczego w hiperinsulinemii. W: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna 2015: 98-105.
5. Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K.**, Szczepańska-Sadowska E. Przyczyny nadciśnienia tętniczego w hiperinsulinemii. W: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, 2011: 114-119.

#### 4.1.4. Promotorstwo prac dyplomowych

Od momentu uzyskania przeze mnie tytułu doktora wspierałam młode osoby w ich rozwoju naukowym. Byłam promotorem pomocniczym dwóch doktorantów, którzy obronili swoje dyplomy z sukcesem:

- lekarz Grzegorz Niemczyk, obrona pracy doktorskiej pt.: „Ekspresja receptorów TLR w modelu zwierzęcym przeszkody podpęcherzowej” w 2020 roku. Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska, Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
- lekarz Sonia Borodzicz-Jażdżyk, obrona pracy doktorskiej pt.: „Analiza echokardiograficzna w szczurzym modelu uszkodzenia serca indukowanego isoprenalina” w 2021 roku. Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Aktualnie jestem promotorem pomocniczym dwóch słuchaczy Szkoły Doktorskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

- lekarz Miłosz Majka, praca doktorska pt.: „The functional role of distinct extracellular vesicles cargo in type 2 diabetes and diabetic-associated heart failure”. Promotor: dr hab. n. med. Małgorzata Czystowska-Kuźmich, Katedra i Zakład Biochemii Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
- student medycyny Kamil Krauz, praca doktorska pt.: „ The impact of post-myocardial infarction heart failure and high-fat diet on apoptosis and cellular senescence in the heart”. Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

#### 4.1.5. Recenzje prac dyplomowych

Czynnie udzielam się także jako Recenzent wielu prac magisterskich jak i licencjackich. Począwszy od 2017 roku byłam Promotorem dziesięciu prac magisterskich. *Osiem z nich było wykonanych na Kierunku Pielęgniarstwo Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego* (Pani Olga Krakowska, obrona pracy magisterskiej: 2017 rok; Pani Joanna Wycech, obrona pracy magisterskiej: 2019 rok; Pani Marta Kaczmarczyk, obrona pracy magisterskiej: 2019 rok; Emilia Baran, obrona pracy magisterskiej: 2019 rok; Anna Kocemba, obrona pracy magisterskiej: 2019 rok; Aleksandra Wieczorek, obrona pracy magisterskiej: 2022 rok; Magdalena Michoń, obrona pracy magisterskiej: 2022 rok; Anita Rybak, obrona pracy magisterskiej: 2024 rok); *jedna na Kierunku Dietetyka Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego* (Paulina Cagara, obrona pracy magisterskiej: 2023 rok); *jedna na Kierunku Położnictwo Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego* (Agata Górka, obrona pracy magisterskiej: 2023 rok).

Byłam Promotorem dziewięciu prac licencjackich na Kierunku Dietetyka Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Aleksandra Głowienko, obrona pracy licencjackiej: 2017 rok; Iga Piasecka; obrona pracy licencjackiej: 2017 rok; Barbara Izabela Kuśmierska, obrona pracy licencjackiej: 2018 rok; Elwira Gliwska, obrona pracy licencjackiej:



2018 rok; Magdalena Koniar, obrona pracy licencjackiej: 2018 rok; Katarzyna Anna Ziętał, obrona pracy licencjackiej: 2019 rok; Paulina Ewa Rogalska, obrona pracy licencjackiej: 2019 rok; Karolina Aleksandra Turlńska, obrona pracy licencjackiej: 2019 rok; Magdalena Sikorska, obrona pracy licencjackiej: 2019 rok).

#### 4.2. Działalność organizacyjna

- **2015 - do teraz:** Członek zespołu doradczego do spraw dobrostanu zwierząt w Centrum Badań Przedklinicznych CePT Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
- **2016-2017:** Członek Wydziałowej Komisji ds. zatrudnienia Nauczycieli Akademickich. I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny. UP/0151/9/2017. Nadanie przez: Dziekana I Wydziału Lekarskiego prof. dr hab. n. med. Pawła Włodarskiego.
- **2016:** Członek komitetu organizacyjnego XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Rynia 13-15 października 2016 roku.
- **2023:** Członek komitetu organizacyjnego XXVII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk przy udziale Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Żyrardów, 26-28 października 2023.
- **2022:** Sekretarz w Komisji Doktorskiej na obronie pracy doktorskiej lek. Wiktora Bogackiego-Rychlika. Tytuł pracy doktorskiej: „Parametryzacja neurobehawioralnych składowych aktywności seksualnej samców szczurów w kontekście badań podstawowych i przedklinicznych”. Promotor: dr hab. n. med. Michał Biały.
- **2023:** Sekretarz w Komisji Doktorskiej na obronie pracy doktorskiej lek. Aleksandry Marii Sobiborowicz-Sadowskiej. Tytuł pracy doktorskiej: „Ocena roli nepryliny i farmakologicznego zahamowania jej aktywności w zwierzęcym modelu kardiotoxyczności antracyklin”. Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska.

#### 4.3. Działalność popularyzująca naukę

##### 4.3.1. Recenzje artykułów naukowych

Jestem aktywnym recenzentem w czasopismach indeksowanych o wysokim współczynniku oddziaływania. W latach 2018-2024 byłam recenzentką 5 publikacji zgłoszonych do renomowanych czasopism naukowych: „Neuroscience Letters” [Impact Factor: 2,5 (2023)]; “American Journal of Physiology CELL PHYSIOLOGY” [5-Year Impact Factor: 5,2 (2023)]; “Circulation” [5-Year Impact Factor: 32,7 (2023)]; “Hypertension” [5-Year Impact Factor: 8,4 (2023)]; “American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology” [5-Year Impact Factor: 2,8 (2023)].

##### 4.3.2. Udział w Konferencjach naukowych

Wyniki prowadzonych przeze mnie badań prezentowałam na konferencjach międzynarodowych i krajowych jako pierwszy autor, współautor lub jako opiekun naukowy współpracujących ze mną studentów dwóch studenckich kół naukowych: SKN Zespół QRS oraz SKN Fizjo, działających przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

#### **1. Konferencje i Sympozja zagraniczne:**

**17-20 listopad 2013:** Wsól A, Szczepańska-Sadowska E, Kowalewski S, Puchalska L, **Czarzasta K.** Opposite effects of centrally applied oxytocin on pressor responses to stress in Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive rats. Ontario Agencies Supporting Individuals with Special Needs (OASIS) Conference, Dallas, USA.

**21-25.04.2018:** Cudnoch-Jędrzejewska A, Wojno O, **Czarzasta K.**, Kowalczyk M. Central interaction between apelinergic and vasopressinergic systems in the regulation of the hemodynamics parameters in rats maintained on high fat diet. Annual Meeting of American Physiological Society, Experimental Biology, San Diego, CA, SA

**6-9.04.2019:** Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K**, Koperski Ł, Segiet A, Górnicka B. The effect of high fat diet in the regulation of MAP kinase in left ventricle fibrosis. Annual Meeting of American Physiological Society, Experimental Biology, Orlando, FL, USA.

**6-9.04.2019:** Cudnoch-Jędrzejewska A, **Czarzasta K**, Wojciechowska M, Segiet A, Makowska-Zubrycka M, Kasarełło K, Tyszkowska K, Matusik K, Sajdel-Sułkowska E. The role of apelinergic system during the development of the cardiovascular system in the offspring of rat dams with depressive-like behaviour during pregnancy. Annual Meeting of American Physiological Society, Experimental Biology, Orlando, FL, USA.

**19-22.11.2021:** Kruszewska K, Sztechman D, Segiet-Święcicka A, **Czarzasta K**, Sajdel-Sułkowska E. Long-term cardiovascular impact of maternal depression with peripartum onset: gender-based differences in adult offspring. New Trends in Sex and Gender Medicine. On-line presentation. American Physiological Society, USA.

**9-12.03.2023:** Majka M, **Czarzasta K**, Wojciechowska M, Czystowska-Kuźmich M. Optimized protocol for isolation of extracellular vesicles (EV) - carried microRNAs from platelet-free plasma using size-exclusion chromatography (SEC) and phenol – guanidine extraction. The International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) 2024 Annual Meeting, Melbourne, Australia.

## **2. Konferencje i Sympozja krajowe:**

**9-12.05.2013:** Borowik O, **Czarzasta K**, Gomółka R, Fus Ł. The role of apelin central cardiovascular regulation in rats with the post-infarct heart failure maintained on the normal or high fat diet. 9th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa.

**26-28.09.2013:** **Czarzasta K**, Cudnoch-Jędrzejewska A, Gomółka R, Fus Ł, Puchalska L, Borowik O, Szczepańska-Sadowska E. The role of apelin in central regulation of the cardiovascular system in rats with post-infarct heart failure and maintained on high fat diet” 17th International Congress of the Polish Cardiac Society, Wrocław.

**7-9.11. 2013:** **Czarzasta K**, Cudnoch-Jędrzejewska A, Dobruch J, Puchalska L, Szczepańska Sadowska E. Wpływ kaptoprilu na odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na ostry stres u szczurów chronicznie stresowanych i u szczurów z pozawałową niewydolnością serca. XVIII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Szczyrk.

**18-20.09.2014:** Borowik O, **Czarzasta K**, Kolaszyńska K, Szczepańska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A. The role of V1a receptors in the central blood pressure regulation by apelin in Sprague Dawley rats. 26th Congress of the Polish Physiological Society, Szczecin.

**18-20.09.2014:** Cudnoch-Jędrzejewska A, Czarzasta K. The role of adipokines in pathogenesis of cardiovascular diseases. 26th Congress of the Polish Physiological Society, Szczecin.

**6-8.09.2014:** Borowik O, Kolaszyńska K, Czarzasta K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Rola ośrodkowej interakcji między układem apelinergicznym i wazopresynergicznym w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego. XIX Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Gdańsk.

**19-21.11.2015:** Czarzasta K, Wojno O, Gondek A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Wpływ zawału serca oraz diety wysokotłuszczowej na ekspresję układu apelinergicznego i wazopresynergicznego. XX Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk przy udziale Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Tomaszowice k. Krakowa

**19-21.11.2015:** Kołodzińska A, Szczepankiewicz B, Czarzasta K, Budnik M, Głowczyńska R, Fojt A, Borodzicz S, Koperski Ł, Cudnoch-Jędrzejewska A, Górnicka B, Opolski G. Kardiomiopatia takotsubo w modelu indukowanym isoprenalina – naliza histopatologiczna serc szczurów płci żeńskiej. XX Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk przy udziale Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Tomaszowice k. Krakowa.

**19-21.11.2015:** Kołodzińska A, Czarzasta K, Budnik M, Głowczyńska R, Fojt A, Borodzicz S, Cudnoch-Jędrzejewska A, Górnicka B, Opolski G. Kardiomiopatia takotsubo indukowana isoprenalina w modelu szczurzym – różnice zależne od płci. XX Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk przy udziale Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Tomaszowice k. Krakowa.

**13-15.10.2016:** Borodzicz B, Kasarełło K, Czarzasta K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Mirowska-Guzel D. Increased expression of cardiac and medullar neuropeptide Y Y1 receptor in the rat model of multiple sclerosis. XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Rynia.

**13-15.10.2016:** Kołodzińska A, **Czarzasta K**, Szczepankiewicz B, Budnik M, Głowczyńska R, Ilczuk T, Fojt A, Folta M, Cudnoch-Jędrzejewska A, Górnicka B, Opolski G. Toll-like receptor 4 expression and apoptosis in the hearts of female rats with Takotsubo cardiomyopathy induced by isoprenaline. XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Rynia.

**13-15.10.2016:** Kowara M, Paskal W, Gondek G, Głowczyńska R, **Czarzasta K**, Opolski G, Włodarski P, Cudnoch-Jędrzejewska A. The relative expression of hsa-miR-21-5p in serum in patients with myocardial infarction comparing to patients with stable coronary disease and healthy volunteers. XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Rynia.

**21-22.09.2017:** Wojno O, **Czarzasta K**, Cudnoch-Jędrzejewska A. Central Interaction between the apelinergic and vasopressinergic systems in the regulation of the cardiovascular system in rats maintained on standard or high fat diet. 27th Congress of the Polish Physiological Society, Białystok.

**15-17.11.2018:** **Czarzasta K**, Koperski Ł, Segiet A, Fus Ł, Górnicka B, Cudnoch-Jędrzejewska A. Wpływ diety wysokotłuszczowej na aktywność kinaz MAP w procesie włóknienia lewej komory serca. XXIII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Łódź.

**15-17.11.2018:** **Czarzasta K**, Wojciechowska M, Segiet A, Makowska-Zubrycka M, Kasarełło K, Niedziela M, Tyszkowska K, Matusik K, Jesion A, Sajdel-Sułkowska E. Wpływ depresji u matek w czasie ciąży i laktacji na rozwój układu sercowo-naczyniowego u ich potomstwa. XXIII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Łódź.

**15-17.11.2018:** Borodicz S, Wojciechowska M, **Czarzasta K**, Głowczyńska R, Kołodzińska A, Puchalska L, Opolski G, Cudnoch-Jędrzejewska A. Echocardiographic and biomarker evaluation of female rat model of Takotsubo syndrome. XXIII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Łódź.

**15-17.10.2021:** Kruszewska J, Sztechman D, Skital V, Malik J, Segiet-Święcicka A, **Czarzasta K**, Sajdel-Sułkowska E. Long-term effect of peripartum depression on the

cardiovascular system observed in the adult rat female offspring. 28th Congress of the Polish Physiological Society, Gdańsk.

**26-28.10.2023:** Momot K, **Czarzasta K**, Krauz K, Puchalska L, Zarębiński M, Wojciechowska M. Wpływ diety wysokotłuszczowej i pozawałowej niewydolności serca na stres nitrozacyjny, stres siateczki śródplazmatycznej oraz odpowiedzi na błędnie sfałdowane białka w lewej komórce – badanie na modelu szczurzym Sprague Dawley. XXVII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk przy udziale Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Żyrardów.

#### 4.3.3.      Udział w towarzystwach naukowych

Od 2022 roku jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego.

#### 4.4.      Uzyskane nagrody i wyróżnienia

##### Prace nagrodzone przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

- **2017 rok:** nagroda specjalna indywidualna za sprawowanie opieki merytorycznej nad pracami badawczymi Studenckiego Koła Naukowego prowadzonymi w Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej.
- **2019 rok:** nagroda naukowa trzeciego stopnia za współautorstwo w publikacji naukowej opisującej rolę układu angiotensynergicznego i wazopresynergicznego w chorobach układu sercowo-naczyniowego.
- **2023 rok:** nagroda zespołowa za osiągnięcia naukowe trzeciego stopnia za pracę opisującą różnicę między płciami potomstwa w krótko- i długoterminowym wpływie depresji matki po przewlekłym łagodnym stresie przed ciążą.
- **2023 rok:** nagroda zespołowa za osiągnięcia naukowe trzeciego stopnia za pracę przeglądową dotyczącą patogenezy remodelingu i zwłóknienia mięśnia sercowego w przebiegu otyłości.
- **2023 rok:** nagroda zespołowa za specjalne osiągnięcia na rzecz uczelni za wzorowe prowadzenie ośrodka badań przedklinicznych z udziałem zwierząt.

- **2024 rok:** nagroda zespołowa za osiągnięcia naukowe trzeciego stopnia za pracę opisującą rolę stresu nitrozacyjnego/oksydacyjnego i stanu zapalnego w niewydolności serca z zachowaną i zmniejszoną frakcją wyrzutową.
- **2024 rok:** nagroda zespołowa za osiągnięcia naukowe trzeciego stopnia za pracę opisującą zapalne formy śmierci kardiomiocytów w szczurzym modelu zespołu takotsubo wywołanego izoprenalina.

Katarzyna Czarzasta

Podpis wnioskodawcy