



15-230 Białystok  
ul. Mickiewicza 2A  
skr. pocztowa 15

**UNIWERSYTET MEDYCZNY  
W BIAŁYMSTOKU  
ZAKŁAD ANATOMII PRAWIDŁOWEJ CZŁOWIEKA**

Kierownik: Prof. dr hab. Janusz Dziecioł



tel. (+48) 85 748 5661  
tel/fax. (+48) 85 748 5664  
e-mail: [anatomia@umb.edu.pl](mailto:anatomia@umb.edu.pl)

Białystok, 20.03.2023r.

Ocena osiągnięć naukowych w postępowaniu habilitacyjnym dr Haliny Dobrzynski

Ocena osiągnięcia naukowego

„Makro- i mikro- anatomiczne oraz molekularne mapowanie węzła zatokowo-przedsionkowego w celu polepszenia terapii zaburzeń rytmu serca”.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie trzech prac :

1. Stephenson RS, Atkinson A, Kottas P, Perde F, Jafarzadeh F, Bateman M, Iuzzo PA, Zhao J, Zhang H, Anderson RH, Jarvis JC, Dobrzynski H: High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling. „Scientific Reports” 2017,7,7188,.doi:10.1038/s41598-017-07694-8
2. Soattin L, Borbas Z, Caldwell J, Prendergast B, Vohra A, Saeed Y, Hoschtitzky A, Yanni J, Atkinson A, Logantha SJ, Borbas B, Garratt C, Morris GM, Dobrzynski H: Structural and Functional Properties of Subsidiary Atrial Pacemakers in a Goat Model of Sinus Node Disease. „Frontiers in Physiology” 2021,12, : 592229.doi : 10.3389 / fphys. 2021.592229
3. Petkova M, Atkinson AJ, Yanni J, Stuart L, Aminu AJ, Ivanova AD, Pustovit KB, Geraghty C, Feather A, LiN, Zhang Y, Oceandy D, Perde F, Moleaar P, D’Souza A, Fedorov VV, Dobrzynski H: Identification of Key Small Non-Coding MicroRNAs Controlling Pacemaker Mechanisms in the Human Sinus Node. „Journal of American Heart Association” 2020,9(20):e016590.doi:10.1161/JAHA.120.016590

Cykl prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe jest powiązany tematycznie. Obejmuje zagadnienia związane z oceną węzła zatokowo-

przedsionkowego i układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca. Wartość IF tych prac wynosi 14,19.

W pierwszej pracy „High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling” przedstawiona została metoda wizualizacji układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca w 3D w ludzkim, pośmiertnym sercu z wykorzystaniem mikro-CT. Metoda ta umożliwiła kolorystyczne zróżnicowanie elementów układu przewodzącego serca i komórek mięśniowych. Uzyskane wyniki umożliwiły opracowanie modeli matematycznych depolaryzacji elektrycznej i mapowanie regionów z różnymi właściwościami elektrycznymi. Wykazano precyzyjną lokalizację węzła zatokowo-przedsionkowego z jego złożonym kształtem i występowanie obszaru określonego jako „paranodal” . Obszar ten może funkcjonować jako zastępczy rozrusznik serca w stosunku do węzła SA.

Szczegółową analizę funkcji tego węzła i obszaru „paranodal” przedstawiono w pracy drugiej: „Structural and Functional Properties of Subsidiary Atrial Pacemakers in a Goat Model of Sinus Node Disease”.

W pracy tej w oparciu o serca kozie, o zbliżonej do serc ludzkich anatomii i funkcji, potwierdzono obecność analogicznego, jak w sercach ludzkich, obszaru „paranodal”. Wykazano, że w przypadku wypadnięcia funkcji węzła SA jego funkcję przejmuje w znacznym stopniu obszar „paranodal” a nie węzeł przedsionkowo-komorowy. Obserwacja ta, w powiązaniu ze stwierdzonym szerokim rozprzestrzenieniem komórek węzła zatokowo-przedsionkowego, wyjaśnia występujący u części chorych nieskuteczny efekt przeprowadzonej ablacji tego węzła. Dzięki uzyskanym wynikom wykazano, że komórki węzła zatokowo-przedsionkowego, podobnie jak komórki zastępcze obszaru „paranodal”, posiadają wysoką ekspresję izoformy kanałów HCN4 uczestniczących w spontanicznym generowaniu impulsu, a kodowanych przez rodzinę genów HCN1-4. Obecność HCN4 stwierdzono w komórkach węzła zatokowego u ludzi i kozy, a także w komórkach zapasowego rozrusznika w obszarze „paranodal”.

W kolejnej pracy „Identification of Key Small Non-Coding MicroRNAs Controlling Pacemaker Mechanisms in the Human Sinus Node” wykazano, że obniżona ekspresja genu HCN4 w komórkach mięśnia sercowego w stosunku do komórek węzła zatokowo-przedsionkowego uwarunkowana jest między innymi obecnością miR-486-3p. Został on zdefiniowany jako główny miR warunkującym

funkcję węzła zatokowo-przedsionkowego, jako naturalnego rozrusznika serca. Wykazano, że może on także kontrolować ekspresję HCN4 i w efekcie szybkość impulsów serca. W przypadkach z niewydolnością serca ekspresja miR-486-3p była podwyższona.

We wszystkich trzech pracach, stanowiących osiągnięcie naukowe, dr Halina Dobrzynski jest autorem korespondencyjnym, traktowanym jako równoważnym z pierwszym autorem (rekomendowanym przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne UJ).

Uważam, że przedstawione w pracach nowoczesne metody badawcze w okresie publikacji poszczególnych prac, umożliwiły wykazanie niezwykle istotnej roli węzła zatokowo-przedsionkowego i obszaru „paranodał” w występowaniu zaburzeń rytmu serca. Ma to szczególne znaczenie z uwagi na znaczny wzrost częstości tych zaburzeń w coraz młodszym wieku. Uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w rozwój nauk medycznych.

#### Ocena aktywności naukowej

O niezwyklej aktywności naukowej dr Haliny Dobrzynski świadczą sumaryczne wskaźniki: IF=520,823; współczynnik Hirscha =39, liczba cytowani = 4301. Spośród opublikowanych 103 prac w 32 była głównym autorem.

Dorobek naukowy dr Haliny Dobrzynski obejmuje zarówno prace poglądowe jak i oryginalne. Na szczególne podkreślenie zasługuje ciągłość tematyczna dorobku naukowego. Od pierwszej publikacji w roku 1999 wszystkie prace tematycznie związane są z węzłem zatokowo-przedsionkowym i układem bodźcotwórczo-przewodzącym serca. Dotyczyły one anatomii i mikroanatomii z modelowaniem 3D, fizjologii z określeniem roli poszczególnych kanałów, dysfunkcji w różnych stanach chorobowych (m.in. cukrzyca) i zróżnicowanej funkcji w zależności od wieku, mapowania molekularnego z oceną ekspresji i funkcji kluczowych mikro-RNA.

Badania prowadzone były zarówno na zwierzęcych modelach eksperymentalnych jak i w oparciu o materiał ludzki. W swoich badaniach dr Halina Dobrzynski wykorzystywała metody histologiczne, immunohistochemiczne, mikroskopii konfokalnej, tomografii mikrokomputerowej, MRI, biologii molekularnej. Wykorzystane metody umożliwiły anatomiczne i molekularne mapowanie układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca, co było przedstawione jako osiągnięcie naukowe będące podstawą postępowania habilitacyjnego.

Dr Halina Dobrzynski realizowała swoje badania w Uniwersytecie w Manchester w Dziale Nauk Sercowo-Naczyniowych, a od 2019 roku także w UJ CM jako profesor wizytujący. Współpracowała z ośrodkami w USA i Szwajcarii. Efektem tej współpracy są liczne granty naukowe, w których dr Halina Dobrzynski była liderem (13) lub współkierującą (6). W pięciu projektach była współwykonawcą. Brała także udział w ocenie/opiniowaniu zgłoszonych grantów w Holandii, Wielkiej Brytanii i Nowej Zelandii. Od 2005 roku do chwili obecnej jest recenzentem w 11 czasopismach naukowych i członkiem dwóch komitetów redakcyjnych. Jest członkiem czterech towarzystw naukowych w tym Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wielokrotnie była zapraszana do wystąpień naukowych przez organizatorów konferencji naukowych w wielu krajach.

Dr Halina Dobrzynski od roku 2000 prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami w Uniwersytecie w Manchester w Wielkiej Brytanii. Obejmują one zajęcia z histologii, immunohistochemii, mikroskopii świetlnej i konfokalnej, biologii molekularnej i biologii ogólnej z fizjologią. Prowadzi także zajęcia tematyczne w zakresie układu przewodzenia serca dla studentów kierunku lekarskiego. Za swoją działalność dydaktyczną otrzymała nagrodę, przyznaną przez studentów, jako najlepszy nauczyciel przedmiotów przedklinicznych. Pod Jej nadzorem jako głównego promotora i promotora pomocniczego doktorat ukończyło 15 osób. W ramach działalności organizacyjnej w Uniwersytecie w Manchester pełni funkcję Inspektora Ochrony przed Promieniowaniem, Inspektora Ustawy o Tkankach Ludzkich, jest członkiem Uczelnianej Komisji ds. Bezpieczeństwa i Higieny Pracy, Uczelnianej Komisji Etyki Badań Naukowych, Uczelnianej Komisji ds. Postępowania i Dyscypliny Studenckiej, Komisji rekrutacyjnej.

Osiągnięcia naukowe były także przedstawione w formie dwóch publikacji popularnonaukowych.

Uważam, że aktywność naukowa spełnia wszystkie warunki stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego i jest zgodna z kryteriami określonymi w art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574).

Prof. dr hab. n. med. Janusz Dzięcioł