

Prof dr hab. n. med. Marcin Adamczak

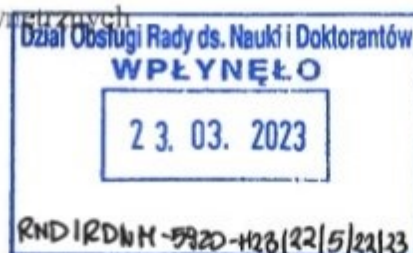
Katowice 22.03.2022

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Francuska 20-24

40-027 Katowice



Opinia dotycząca osiągnięć naukowych dr n. med. Agnieszki Wsół z Katedry i Zakładu Fiziologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych następujących materiałów:

- I/ kopii dyplomu nadania stopnia doktora nauk medycznych,
- II/ autoreferatu,
- III/ wykazu osiągnięć naukowych albo artystycznych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny,
- IV/ analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Uczelnianą Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
- V/ kopii prac wchodzących w skład monotematycznego cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe.

Dr n. med. Agnieszka Wsół przedłożyła do oceny dokumenty, zgodne z wymogami formalnymi określonymi w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, wskazując we wniosku jako jednostkę naukową do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Zostałem prawidłowo poinformowany o powołaniu w skład komisji habilitacyjnej jako recenzent (uchwała Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr 63/2023 z dnia 18.01.2023 roku dotycząca powołania na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym).

Osiągnięcia naukowe, które stanowi podstawę postępowania habilitacyjnego

Dr n. med. Agnieszka Wsół wskazała, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy, jako osiągnięcie naukowe, które stanowi podstawę postępowania habilitacyjnego cykl powiązanych

tematycznie artykułów naukowych, określając tytuł osiągnięcia naukowego jako: „Ocena aktywności i funkcji układu oksytocynergicznego w modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego SHR i pozawałowej niewydolności serca”.

Na osiągnięcie naukowe Habilitantki składa się cykl 5 publikacji (4 prace oryginalne, 1 przegląd piśmiennictwa) opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych, posiadających współczynnik wpływu (*impact factor* - IF). Habilitantka jest pierwszym autorem w 4 pracach a drugim w 1 pracy. Łączna wartość współczynnika wpływu tych prac wynosi 18,725 (jako pierwszy autor 12,517). Łączna punktacja MNiSW 365, a z uwzględnieniem przelicznika 450 pkt. Prace wchodzące w skład tego monotematycznego cyklu zostały opublikowane w latach 2014-2022.

Dr n. med. Agnieszka Wsół opisała szczegółowo czynności wykonane przez Habilitantkę przy tworzeniu prac wchodzących w skład cyklu. Na tej podstawie i na podstawie faktu bycia pierwszym autorem w 4 z 5 prac, należy uznać że wkład Habilitantki jest wiodący i niepodważalny.

Pod względem formalnym, ustawowy wymóg osiągnięcia naukowego został przez Habilitantkę w pełni spełniony.

Celami podjętych przez Habilitantkę badań było poszerzenie wiedzy na temat udziału oksytocyny w modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego SHR oraz pozawałowej niewydolności serca.

Oksytocyna (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂ – OT) jest nonapeptydem syntetyzowanym głównie w jądrach podwzgórza (jądro nadwzrokowym - SON; przykomorowym - PVN i nadskrzyżowaniowym - SCN). Następnie oksytocyna jest przenoszona wzdłuż połączeń aksonalnych do tylnego płata przysadki, skąd wydzielana jest do krążenia wrotnego przysadki mózgowej. Najważniejszym fizjologicznym działaniem oksytocyny jest regulacja przebiegu porodu i laktacji, oraz zachowań seksualnych i macierzyńskich. Ponadto oksytocyna jest neurohormonem uczestniczącym w regulacji reakcji organizmu na stres. Reakcjom stresowym towarzyszy zwiększenie wydzielania oksytocyny z podwzgórza. Oksytocyna może pełnić rolę adaptującą odpowiedzi stresowych. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują na udział oksytocyny w regulacji czynności układu krążenia. Występowanie receptorów oksytocyny stwierdzono w obszarach mózgu związanych z regulacją czynności układu krążenia, jak również w sercu i dużych naczyniach. Wykazano, że w śródbłonku naczyń receptory oksytocyny są zlokalizowane w pobliżu śródbłonkowej syntazy tlenu azotu i w efekcie ich pobudzenia obserwuje się zwiększenie wydzielania tlenu azotu. Zaburzenia czynności ośrodkowego układu oksytocynergicznego wykazano w różnych modelach zwierzęcych nadciśnienia tętniczego, m.in. u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym SHR. W ostatnich latach zwrócono również

na potencjalnie ochronną rolę oksytocyny w patogenezie uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mięśnia sercowego.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty temat badań podjęty przez Habilitantkę w cyklu prac uważam za aktualny, jak i istotny z punktu widzenia poznawczego i w przyszłości może klinicznego.

W pierwszej, wchodzącej w skład cyklu, publikacji zatytułowanej „*Oxytocin differently regulates pressor responses to stress in WKY and SHR rats: the role of central oxytocin and V1a receptors*”; Stress. 2014;17(1):117-25., autorstwa Wsol A, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Puchalska L, Cudnoch-Jedrzejewska A., Habilitantka przedstawiła wyniki badań nad wpływem oksytocyny podawanej od ośrodkowego układu nerwowego na regulację czynności układu krążenia w warunkach spoczynkowych i w sytuacji ekspozycji na bodziec stresowy u szczurów Wistar-Kyoto (WKY) i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR. Habilitantka wykazała, że u szczurów SHR dokomorowa infuzja oksytocyny zmniejsza reakcje presyjną na ostry bodziec stresowy.

W drugiej, wchodzącej w skład cyklu, publikacji zatytułowanej „*Impaired hypotensive effects of centrally acting oxytocin in SHR and WKY rats exposed to chronic mild stress*”; Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2020;318(1):R160-R172., autorstwa: Wsol A, Wojno O, Puchalska L, Wrzesien R, Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A. Habilitantka poddała analizie zagadnienie wpływu ciągłego 4-tygodniowego podawania oksytocyny (przy użyciu pompy osmotycznej) do ośrodkowego układu nerwowego na regulację ciśnienia tętniczego u szczurów Wistar-Kyoto (WKY) i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR, poddanych procedurze przewlekłego łagodnego stresu przez 4 tygodnie. Habilitantka wykazała, że przewlekłe podawanie oksytocyny do ośrodkowego układu nerwowego w dawce nie wywołującej istotnych efektów hemodynamicznych u szczurów SHR i WKY w warunkach podstawowych skutkowało zmniejszeniem ciśnienia tętniczego u obu szczepów podczas ekspozycji na przewlekłe działanie bodźców stresowych. Wyniki tego doświadczenia wskazują, że działająca ośrodkowo oksytocyna zapobiega podwyższeniu ciśnienia tętniczego w wyniku zadziaływania przewlekłych bodźców stresowych.

W trzeciej, wchodzącej w skład cyklu, publikacji zatytułowanej „*Increased Activity of the Intracardiac Oxytocinergic System in the Development of Postinfarction Heart Failure*”; Biomed Res Int. 2016; 2016:3652068 autorstwa Wsol A., Kasarello K, Kuch M, Gala K, Cudnoch-Jedrzejewska A. Habilitantka przedstawiła wyniki badania którego celem było określenie czy w przebiegu pozawałowej niewydolności serca dochodzi do zmian aktywności jednego z obwodowych układów oksytocynergicznym tj. sercowego układu oksytocynergicznego. W badaniu tym wykazano, że w przebiegu pozawałowej niewydolności serca obserwuje się

zwiększenie ekspresji mRNA oraz stężenia oksytocyny jak i jej receptora. Na podstawie wyników tego doświadczenia Habilitantka wnioskuje, że w przebiegu pozawałowej niewydolności serca dochodzi do wzrostu aktywności układu oksytocynergicznego w sercu.

W czwartej, wchodzącej w skład cyklu, publikacji zatytułowanej „*Increased oxytocinergic system activity in the cardiac muscle in spontaneously hypertensive SHR rats*”. Arch Med Sci. 2019. doi:10.5114/aoms.2019.85446., autorstwa: Wsol A, Gondek A, Podobinska M, Chmielewski M, Sajdel-Sułkowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A. Habilitantka opisała badania nad udziałem oksytocyny w przebudowie nadciśnieniowej serca. Celem tej pracy było zbadanie czy przerost mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR jest związany ze zmienioną ekspresją oksytocyny i jej receptora. Habilitantka wykazała, zwiększenie aktywności układu oksytocynergicznego, w uległym przerostowi sercu u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR.

Piąta, wchodząca w skład cyklu publikacja, zatytułowana “*Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation*” Int J Mol Sci. 2021; 22(21):11465. autorstwa: Szczepanska-Sadowska E, Wsol A, Cudnoch-Jędrzejewska A, Żera T. jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącym znaczenia oksytocyny i wazopresyny w patogenezie chorób układu krążenia. W pracy tej omówiono m.in. wyniki badań przeprowadzonych przez habilitantkę i będących treścią pierwszych czterech publikacji, stanowiących cykl.

Na zakończenie omówienia osiągnięcia, które stanowi podstawę postępowania habilitacyjnego, Habilitantka podkreśliła poznawcze i mogące mieć w przyszłości zastosowanie kliniczne znaczenie obserwacji będących treścią osiągnięcia naukowego. Do głównych i nowatorskich wniosków cyklu badań będących osiągnięciem naukowym, które stanowi podstawę postępowania habilitacyjnego, Habilitantka zaliczyła m.in. wykazanie, że w przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR dochodzi do zaburzenia działania endogennego układu oksytocynergicznego a przewlekła ciągła dokomorowa infuzja oksytocyny skutkuje zmniejszeniem ciśnienia tętniczego w spoczynku, jak również, że w przebiegu pozawałowej niewydolności serca i w przebiegu nadciśnieniowej przebudowy mięśnia lewej komory serca dochodzi do zwiększenia aktywności układu oksytocynergicznego w sercu.

Wyniki doświadczeń będących treścią cyklu prac wskazują, że endogenna oksytocyna odgrywa rolę w zapobieganiu nadmiernym przyrostom ciśnienia w odpowiedzi na silne bodźce stresowe. Może mieć to w przyszłości implikacje terapeutyczne. Badania przeprowadzone przez habilitantkę rzucają nowe światło na potencjalne możliwości wykorzystania oksytocyny lub jej agonistów w terapii nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Lektura wszystkich prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr n. med. Agnieszki Wsół pozostawia bardzo dobre wrażenie. Prezentacja wyników jest przejrzysta, a całość przedstawia zwięzłą, a jednocześnie urozmaiconą konstrukcję myślową. Na podkreślenie zasługuje duża różnorodność metod doświadczalnych zastosowanych w badaniach będących podstawą osiągnięcia naukowego.

Podsumowując, cykl publikacji jest zbiorem powiązanych tematycznie ze sobą wątków badawczych i należy uznać jednoznacznie, że „osiągnięcie naukowe” stanowiące znaczny wkład autora w rozwój dyscypliny naukowej, którą reprezentuje.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych w dorobku naukowym

Poza pracami wyszczególnionymi w „osiągnięciu naukowym”, Habilitantka jest autorem lub współautorem 12 prac oryginalnych, 10 prac poglądowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach, o łącznej punktacji 654 pkt MNiSW i łącznej wartości współczynnika wpływu (IF) wynoszącym 35,641 punktów. Dorobek uzupełnia autorstwo lub współautorstwo 20 rozdziałów w podręcznikach, oraz autorstwo lub współautorstwo 4 przypadków klinicznych i współautorstwo 3 monografii.

Liczba cytowań całego dorobku naukowego dr n. med. Agnieszki Wsół wynosi 142, a indeks *Hirsh* 8 (wg bazy Web of Science Core Collection).

Zainteresowania naukowe dr n. med. Agnieszki Wsół koncentrują się na kilku wątkach badawczych dotyczących patofizjologii układu krążenia i chorób układu krążenia.

Pierwszy z nich, którego kontynuacją jest osiągnięcie naukowe Habilitantki, stanowią badania nad znaczeniem oksytocyny w regulacji czynności układu krążenia. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych zespół, którego członkiem była Habilitantka wykazał, że endogennie wydzielana w mózgu oksytocyna uczestniczy w hamowaniu reakcji układu krążenia na bodźce stresowe, oraz, że po zawale serca ochronne działanie oksytocyny jest upośledzone, ale może być przywrócone za poprzez ośrodkowe podanie egzogennej oksytocyny.

Drugi wątek badawczy podejmowany przez Habilitantkę, dotyczył znaczenia wazopresyny i angiotensyny w patogenezie chorób układu krążenia. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano w badaniach na zwierzętach doświadczalnych, że po zawale mięśnia sercowego dochodzi do nasilenia wpływu mózgowego układu angiotensynergicznego na czynność układu krążenia oraz, że po zawale mięśnia sercowego ujawnia się interakcja między działaniem ośrodkowego układu angiotensynergicznego i wazopresynergicznego. Stwierdzono ponadto w badaniach na zwierzętach doświadczalnych, że po zawale mięśnia sercowego dochodzi do anhedonii związanej z pobudzeniem ośrodkowych receptorów V1 wazopresyny.

Trzeci obszar badań dr n. med. Agnieszki Wsół dotyczył zagadnień związanych z

wpływem apeliny na czynność układu krążenia. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych zespół, którego członkiem była Habilitantka wykazała, że ośrodkowo podana apelina ma właściwości hipertensynogenne oraz, że zarówno dieta wysokokaloryczna, jak i ekspozycja na przewlekły stres powoduje zahamowanie tego działania ośrodkowo podanej apeliny.

Kolejny wątek badawczy, podejmowany przez Habilitanta stanowią badania doświadczalne nad ośrodkową interakcją między oreksyną A a wazopresyną w regulacji ciśnienia tętniczego. Wykazano m.in., że u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR obserwuje się zwiększenie ekspresji mRNA oraz wyższe stężenia receptora oreksyny A w pniu mózgu,

Kolejny obszar badań dr n. med. Agnieszki Wsół stanowią badania nad wpływ diety wysokosodowej na przebudowę mięśnia sercowego u szczurów po zawale serca. Wykazano, że dieta wysokosodowa nasila przerost kardiomiocytów lewej komory w obszarze poza blizną pozawałową u szczurów z zawałem serca.

Kolejny wątek badawczy, Habilitantki, tym razem kliniczny, stanowią badania nad oceną przydatności analizy zmienności załamka P w teście wysiłkowym w przewidywaniu istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych. W badaniu tym przeprowadzono prospektywną obserwację 255 pacjentów, poddanych diagnostyce choroby wieńcowej, stwierdzając, że ocena zmienności załamka P w czasie testu wysiłkowego może być wykorzystywana jako nowy wykładnik niedokrwienia mięśnia sercowego.

• Za swoje badania naukowe Habilitantka została nagrodzona w roku 2011 Nagrodą Zespołową Ministra Zdrowia, oraz w roku 2022 Nagrodą Zespołową JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy naukowej

Habilitantka od 2007 jest zatrudniona jako nauczyciel akademicki na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym prowadząc zajęcia z fizjologii człowieka dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, Wydziału *English Division*, Analityki medycznej, Elektroradiologii i Audiofonologii. Ponadto habilitantka była opiekunem naukowym studentów zagranicznych w ramach praktyk wakacyjnych *International Federation of Medical Students Association (IFMSA)*. Dr n. med. Agnieszka Wsół była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim i była promotorem 6 prac licencjackich.

Oceniając dorobek organizatorski Habilitantki należy nadmienić, że pełniła liczne funkcje na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym będąc m.in. Członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Członkiem Kolegium Elektorów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Przewodniczącą Rady Pedagogicznej 2 roku

Wydziału Lekarskiego. Ponadto dr n. med. Agnieszka Wsół była kierownikiem 2 grantów uczelnianych.

Habilitationka jest członkiem: *American Physiology Society*, *European Society of Cardiology*, Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, „Klubu 30” Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego PTK.

Dr n. med. Agnieszka Wsół była recenzentem licznych artykułów w wielu renomowanych czasopismach naukowych m.in. *American Journal Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, *American Journal Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Nutrients*, *Cells*, *Journal of Clinical Medicine*, *Brain Sciences*, *Frontiers in Physiology*.

Na podkreślenie zasługuje międzynarodowa współpraca naukowa Habilitationki. Odbędzie ona staż na Uniwersytecie w Ratyzbonie, Niemcy w laboratoriach behawioralnych Katedry Neurobiologii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii i Medycyny Przedklinicznej (*Lehrstuhl Neurobiologie und Tierphysiologie, Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin*). Ponadto 3 prace z jej dorobku naukowego powstały w ramach współpracy międzynarodowej (współpraca z *Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA*; z Narodowym Uniwersytetem Medycznym Pirogova w Winnicy, Ukraina oraz z Wojskową Akademią Medyczną w Kijowie; Ukraina)

Wniosek końcowy:

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Wsół pt. „Ocena aktywności i funkcji układu oksytocynergicznego w modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego SHR i pozawałowej niewydolności serca”, w postaci cyklu 5 publikacji stanowi istotny wkład Habilitationki w rozwój wiedzy dotyczącej patofizjologii układu krążenia.

Biorąc pod uwagę osiągnięcie naukowe i pozostałą aktywność naukową wraz z innymi elementami działalności uważam, że dr n. med. Agnieszka Wsół spełnia kryteria określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Uważam Habilitationkę za dojrzałego i samodzielnego pracownika naukowego.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Wsół do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.