

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego**  
**Dr n. med. Ewy Lepiarczyk**  
**w sprawie postępowania o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego**

**Przebieg pracy zawodowej**

Dr n. med. Ewa Lepiarczyk ukończyła studia na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie w roku 2008 (UWM; studia ukończone z wyróżnieniem i najwyższą średnią ocen na roku). Uzyskała tytuł lekarza medycyny weterynaryjnej.

Po zakończeniu studiów pracowała na stanowisku asystenta w Katedrze Fizjologii Człowieka na Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (lata 2008-2016).

W roku 2016 została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Fizjologii i Patofizjologii Człowieka na Wydziale Lekarskim UWM.

W 2016 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych po obronie pracy doktorskiej zatytułowanej „*Wpływ toksyny botulinowej (BTX) i resiniferatoksyny (RTX) na plastyczność neuronów pnia współczulnego zaopatrujących pęcherz moczowy świni domowej*” (rozprawa wyróżniona). Promotorem rozprawy doktorskiej była dr hab. Agnieszka Bossowska.

W latach 2013-2014 odbyła trzy staże zagraniczne. Pierwszy z nich (16.06.2013-28.06.2013) został zrealizowany w School of Health Professions Education, Maastricht University, w Holandii, w ramach projektu: Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie, program operacyjny Kapitał Ludzki.

Drugi (22.04.2014-13.05.2014) miał miejsce w College of Medicine University of Sharjah w Zjednoczonych Emiratach Arabskich w ramach projektu współfinansowanego przez Unię Europejską „Strengthening the teaching capacity of the UWM in Olsztyn”.

Trzeci staż (20.10.2014-26.10.2014), realizowany również w ramach projektu "Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie, Program Operacyjny Kapitał Ludzki", Habilitantka odbyła w University of Antwerp, w Belgii.

**Ocena osiągnięcia naukowego, jako podstawy wniosku o nadanie stopnia dr hab. n. med.**

Swoje osiągnięcie naukowe, które jest podstawą do złożenia wniosku o postępowanie habilitacyjne, Habilitantka zatytułowała: „**Neurochemiczna charakterystyka, lokalizacja i plastyczność struktur układu nerwowego włączonych w unerwienie pęcherza moczowego - badania na modelu zwierzęcym świni domowej**” Osiągnięciem naukowym jest cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej. Sumaryczny Impact Factor (IF) przedstawianych publikacji wynosi

15,65 pkt, zaś punktów MEiN-415. We wszystkich czterech publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem.

Celem dociekań naukowych Habilitantki było poszerzenie wiedzy dotyczącej organizacji układu nerwowego, w szczególności komponenty zaopatrującej pęcherz moczowy oraz zbadanie wpływu wybranych substancji neurotoksycznych na pęcherz oraz unerwiającego włókna nerwowe. Badania przeprowadzono na świni domowej, ponieważ pęcherz moczowy świni uważany jest za bardzo dobry model eksperymentalny, który może być użyty w badaniach dotyczących unerwienia pęcherza moczowego człowieka. W części badawczej dotyczącej unerwienia pęcherza, dociekania naukowe Habilitantki skupiły się wokół trzech aspektów. Pierwszym było określenie dystrybucji i kodowania chemicznego adrenergicznych i cholinergicznym włókien nerwowych zaopatrujących ścianę trójkąta pęcherza moczowego u świń kontrolnych z wykorzystaniem techniki podwójnych barwień immunohistochemicznych. Drugim było wyznakowanie neuronów zaopatrujących jedno ze źródeł współczulnego unerwienia pęcherza moczowego czyli zwój kręzkowy tylny. Trzeci problem badawczy związany z układem nerwowym dotyczył rozmieszczenia feniksyny (ang. phoenixin; PNX) w strukturach rdzenia kręgowego świni.

W części badawczej dotyczącej wpływu wybranych substancji neurotoksycznych na pęcherz oceniono dwie substancje: resiniferatoksynę (RTX) oraz tetrodotoksynę TTX. Działanie pierwszej z nich polega na wysoce selektywnym blokowaniu aktywności receptorów waniloidowych typu 1 (TRPV1) zlokalizowanych w szczególnie dużej liczbie na zakończeniach włókien czuciowych typu C, które przekazują informację nocycyptywną z pęcherza moczowego. Mechanizm działania TTX polega na blokowaniu napięcioczulnych kanałów sodowych w błonach komórkowych neuronów, w związku z czym toksyna ta, podobnie jak RTX, zmniejsza przewodnictwo bólowe.

Pierwsza praca z cyklu artykułów poświęcona była ocenie ewentualnego wpływu RTX i TTX na rozmieszczenie, liczbę i chemiczne kodowanie adrenergicznych i cholinergicznym włókien nerwowych zaopatrujących ten narząd. W publikacji główną zastosowaną techniką badawczą były barwienia immunohistochemiczne. Badania zostały przeprowadzone na 24 samicach świń. Badania wykazały, że zarówno podanie dopęcherzowe RTX jak i TTX doprowadziło do wyraźnego spadku liczby cholinergicznym włókien nerwowych w ścianie trójkąta pęcherza moczowego (w warstwie mięśniowej, podśluzowej oraz pod urotelium). Ponadto, efektem podania RTX był spadek liczby noradrenergicznych włókien nerwowych w podśluzówce oraz pod urotelium, podczas gdy zastosowanie TTX spowodowało wyraźny wzrost liczby aksonów noradrenergicznych we wszystkich warstwach ściany pęcherza moczowego. Ponadto zarówno po zastosowaniu RTX jak i TTX zaobserwowano wzrost liczby noradrenergicznych zakończeń nerwowych immunoreaktywnych dla GAL lub nNOS. Wyniki powyższych badań ujawniły, że zarówno RTX jak i TTX istotnie modyfikują liczbę i kodowanie chemiczne autonomicznym włókien nerwowych zaopatrujących ten narząd. W związku z powyższym Habilitantka wykazała, że działanie wspomnianych neurotoksyn nie jest ograniczone tylko do komponenty czuciowej układu nerwowego.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Toxins*, w roku 2017, z punktacją IF=3,273 oraz MEiN=35.

Druga praca dotyczyła wyznakowania neuronów zaopatrujących jedno z ważnych źródeł współczulnego unerwienia pęcherza moczowego czyli zwój krezkowy tylny (ang. caudal mesenteric ganglion). W przeprowadzonym eksperymencie do tego zwoju został podany wsteczny znacznik fluorescencyjny Fast Blue (FB). Habilitantce udało się zweryfikować istnienie tzw. projekcji viscerofugalnych/centripetalnych, czyli aksonów wychodzących ze zwojów śródściennych pęcherza moczowego, zaopatrujących neurony w zwojach przedkręgowych, mogących mieć udział w modyfikacji odruchów trzewno-trzewnych. Dodatkowo w tej doświadczalnej pracy zostały wyznakowane także neurony przedzwojowe, czyli zlokalizowane w rdzeniu kręgowym, zaopatrujące CaMG, co umożliwiło określenie ich lokalizacji i cech immunohistochemicznych. Zagadnienia te nie były wcześniej opisane w literaturze.

Pracę opublikowano w czasopiśmie *J Anat* w roku 2019, z punktacją IF=2,03 oraz MEiN=140.

Trzecia praca stanowiła rezultat badań dotyczących rozmieszczenia feniksyny (ang. phoenixin; PNX) w strukturach rdzenia kręgowego świni. Rola feniksyny nie została jeszcze dokładnie zbadana, przypuszcza się jednak, że jest zaangażowana w regulację osi podwzgórze – przysadka – gonady, działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego, obniża zachowania lękowe oraz odgrywa istotną rolę w procesach związanych z pamięcią. Celem projektu było zbadanie wzoru rozmieszczenia i chemicznego kodowania neuronów i włókien nerwowych zawierających feniksynę zlokalizowanych w poszczególnych segmentach rdzenia kręgowego świni, co nie było wcześniej opisane w literaturze. Wyniki badań przedstawionych w publikacji wykazały, że feniksyna występowała we włóknach nerwowych zlokalizowanych w blaszce I i II rogu grzbietowego istoty szarej wszystkich segmentów rdzenia kręgowego. Habilitantka sugeruje, że wyznakowane włókna nerwowe stanowią wypustki neuronów czuciowych zwojów rdzeniowych, w tym także tych, które zaopatrują czuciowo pęcherz moczowy stanowiąc jeden z ważnych elementów łuku odruchowego uczestniczącego w regulacji procesu mikcji.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Ann Anat* w roku 2020, z punktacją IF=2,698 oraz MEiN=100.

W czwartej swojej pracy Habilitantka ponownie zajęła się oceną wpływu resiniferatoksyny (RTX) na pęcherz moczowy świni domowej, przy czym tym razem badania przeprowadziła w oparciu o analizę transkryptomu ściany pęcherza w warunkach oddziaływania wspomnianej neurotoksyny, z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS – Next-Generation Sequencing). Neurotoksyna była podawana zwierzętom we wlewie dopęcherzowym, a następnie z fragmentów ścian pobranych pęcherzy moczowych, pochodzących od świń kontrolnych i eksperymentalnych, wyizolowany został materiał genetyczny, który przeznaczono do sekwencjonowania. Stosując metody bioinformatyczne, dane transkryptomiczne zostały przeanalizowane pod kątem zróżnicowanej

ekspresji genów i adnotacji funkcjonalnych. Badanie to pozwoliło na lepsze zrozumienie terapeutycznego działania RTX na poziomie molekularnym.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Cells* w roku 2023, z punktacją IF=7,666 oraz MEiN=140.

Uważam, że osiągnięcie naukowe, jakim jest cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów to dzieło niewątpliwie wyjątkowe, rzetelnie opracowane i bardzo potrzebne dla lepszego poznania funkcji pęcherza moczowego. Należy pamiętać, że dolegliwości z dolnych dróg moczowych określane zwykle terminem „zepół pęcherza nadaktywnego-*overactive bladder-OAB*” dotyczą nawet ok. 30% mężczyzn i ponad 40% kobiet. Wśród mężczyzn i kobiet mieszkających w Polsce częstość występowania wynosiła odpowiednio 26,8% i 39,5%. W badaniach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych częstość występowania wynosiła 43% u kobiet i 27% u mężczyzn. Dowiedziono, że OAB negatywnie wpływa na jakość życia w sferze fizycznej, psychicznej, emocjonalnej i seksualnej.

Badania Habilitantki przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów sterujących czynnością pęcherza moczowego oraz stanowią istotny wstęp do dalszych badań związanych z nowymi sposobami leczenia tych częstych dolegliwości.

### **Ocena istotnej działalności naukowej Habilitantki**

Dorobek naukowy dr n. med. Ewy Lepiarczyk jest wartościowy i związany z różnorodnością poruszanych tematów naukowych. Według oceny bibliometrycznej sporządzonej przez Bibliotekę Uniwersytecką Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie dorobek naukowy Habilitantki obejmuje 28 prac pełnotekstowych w czasopiśmie zagranicznych (23) i polskich (5), 18 prac opisanych jako komunikat, streszczenie, plakat oraz 6 streszczeń w materiałach konferencyjnych.

Łączna suma IF publikacji wynosi 119,853 pkt, a punktacją wg. MEiN - 2655 punktów.

Ważna z punktu widzenia oceny dorobku naukowego dr n. med. Ewy Lepiarczyk jest liczba cytowań Jej publikacji, która wynosi 194 wg bazy Web of Science, a wartość indeksu Hirscha = 7. Liczba cytowań wg bazy Scopus wyniosła 201, zaś indeks Hirscha wg tej bazy wyniosła również 7.

Od roku 2008 Habilitantka nieprzerwanie zajmuje się badaniami dotyczącymi organizacji neurochemicznej składowych obwodowego układu nerwowego włączonych w regulację funkcji pęcherza moczowego oraz plastyczności wspomnianych struktur nerwowych pod wpływem wybranych substancji o działaniu neurotoksycznym. Badania Habilitantka prowadziła we współpracy z Kliniką Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Prace naukowe zespołu dotyczyły substancji neurotoksycznych, takich jak: BTX, RTX, TTX, konatokina G (CON G),

$\omega$ -konotoksyny GIVA (CTX) czy guanetydyna (GUA), które podawane były do światła pęcherza moczowego. W przeprowadzonych badaniach zastosowano metodę wstecznego znakowania neuronów przy użyciu znacznika fluorescencyjnego FB oraz metodę podwójnych barwień immunohistochemicznych w celu sprawdzenia wpływu wymienionych neurotoksyn na immunohistochemiczną charakterystykę neuronów czuciowych i autonomicznych zaopatrujących ścianę pęcherza moczowego.

Efektom wspólnym projektów naukowych były 2 publikacje naukowe oraz 20 komunikatów kongresowych i wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych, w których Habilitantka była pierwszym autorem lub współautorem. Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych Habilitantka podjęła współpracę naukową z prof. dr hab. Mariuszem Skowrońskim, Kierownikiem Katedry Nauk Podstawowych i Przedklinicznych, Instytutu Medycyny Weterynaryjnej, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (UMK). Głównym tematem prowadzonych wspólnie badań była lokalizacja i funkcja akwaporyn, należących do wysoce selektywnych białek błonowych, które odgrywają istotną rolę w transkomórkowym i przelnabłonkowym transporcie wody. Efektom tej współpracy powstały 4 publikacje naukowe których Habilitantka jest współautorem.

Habilitantka kontynuowała badania współpracując z wieloma ośrodkami naukowymi w Polsce i w Danii, m.in. z Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine, University of Aalborg, Instytutem Medycyny Weterynaryjnej, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych UMK oraz Zakładem Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Zakres prowadzonych badań oraz ich różnorodność wraz z efektami w postaci interesujących publikacji w renomowanych czasopismach przemawia za niezwyklej dociekliwością naukową Habilitantki oraz konsekwencją w rozwijaniu i doskonaleniu metod badawczych.

Pozostały dorobek naukowy dr n. med. Ewy Lepiarczyk oceniam bardzo pozytywnie nie tylko ze względu na jego wartość naukową jak i również z powodu różnorodności poruszanych tematów naukowych.

### **Ocena osiągnięć organizacyjnych i dydaktycznych Habilitanta**

Działalność dydaktyczną Habilitantka rozpoczęła w roku 2008, po podjęciu pracy na stanowisku asystenta w Katedrze Fizjologii Człowieka Wydziału Nauk Medycznych, obecnie Katedry Fizjologii i Patofizjologii Człowieka Wydziału Lekarskiego, UWM w Olsztynie. Od tego czasu nieprzerwanie prowadzi zajęcia ze studentami kierunku lekarskiego, ratownictwo medyczne oraz kierunku dietetyka i pielęgniarstwo.

Prowadziła także zajęcia w języku angielskim dla studentów kierunku lekarskiego English Division.

W latach 2012 – 2013 oraz 2016 – 2018 prowadziła wykłady z podstaw fizjologii na kursach przygotowawczych PreMed Course dla studentów zagranicznych zdających na studia

medyczne. Organizatorami tych szkoleń były m.in. Perfect Education International (USA) oraz Prometheus Medizinische Akademie GmbH (Niemcy).

Dodatkowo w latach 2018 – 2024 pełniła rolę opiekuna roku studentów kierunku lekarskiego, a także opiekuna i koordynatora zawodowej praktyki dla studentów kierunku lekarskiego. Od roku akademickiego 2019/2020 jest również koordynatorem zajęć dydaktycznych z przedmiotu „Fizjologia Człowieka z Elementami Fizjologii Klinicznej” na kierunku ratownictwo medyczne.

Była promotorem 5 prac licencjackich studentów kierunku dietetyka Szkoły Zdrowia Publicznego UWM, jak również promotorem pomocniczym 3 prac doktorskich na Wydziale Lekarskim UWM.

Od roku 2013 Hbilitantka zajmowała stanowisko członka, a następnie Przewodniczącej Wydziałowego Zespołu ds. Zapewniania Jakości Kształcenia na Wydziale Lekarskim UWM. Jest również członkiem Uczelnianego Zespołu ds. Zapewniania Jakości Kształcenia, jak również Zastępcą Przewodniczącego wydziałowego Zespołu Doradczego ds. Dobrostanu Zwierząt.

W roku 2019 zdobyła tytuł Belfra Wydziału Lekarskiego w konkursie dla najlepszego nauczyciela akademickiego Na Wydziale Lekarskim. W tym samym roku zdobyła I-sze miejsce w ogólnouczelnianym konkursie na najlepszego nauczyciela UWM.

Jest także laureatką nagród indywidualnych Rektora UWM I i II stopnia za osiągnięcia w dziedzinie dydaktycznej oraz w dziedzinie organizacyjnej i w dziedzinie naukowej.

## **Wniosek końcowy i podsumowanie**

W podsumowaniu recenzji po zapoznaniu się z cyklem powiązanych tematycznie czterech artykułów zatytułowanym „*Wpływ toksyny botulinowej (BTX) i resiniferatoksyny (RTX) na plastyczność neuronów pnia współczulnego zaopatrujących pęcherz moczowy świni domowej*” wskazanym przez Hbilitantkę jako Jej „osiągnięcie naukowe” oraz pozostałymi publikacjami naukowymi i dokonaniem stwierdzam, że dorobek naukowy i dydaktyczny dr n. med. Ewy Lepiarczyk jest znaczny i wystarczający do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego. Jestem przekonany, że Hbilitantka posiada umiejętności planowania i realizowania oryginalnych badań, jest samodzielną badaczką posiadającą dorobek naukowy świadczący o jej pracowitości, sumienności i dociekliwości. Jej nowatorskie publikacje stanowią istotny wkład w rozwoju i postępie badań dotyczących fizjologii pęcherza moczowego.

Działalność dr n. med. Ewy Lepiarczyk bardzo dobrze służy wizerunkowi polskiej medycyny również na forum międzynarodowym, a wiele Jej prac jest indeksowanych w bazie Pubmed. W związku z tym uważam, że osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji jak i całokształt pracy naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej spełniają kryteria wymagane do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Z przekonaniem przedkładam swoją ocenę Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, że dorobek naukowy dr n. med. Ewy Lepiarczyk, spełnia warunki określone w art. 219 ustawy

Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20.07.2018 (Dz.U. 2022, poz. 574 z późn. zm.)  
i wnioskuję o przeprowadzenie dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Jabłonowski

I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zbigniew Jabłonowski

Prof. dr hab. n. med.  
ZBIGNIEW JABLONOWSKI  
Specjalista Urolog  
7767023

