

Bydgoszcz, 27.06.2022

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka
Kierownik Katedry Histologii i Embriologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Ocena dorobku naukowego i cyklu prac pt.: „Analiza mechanizmów rozkurczowego działania wybranych substancji hamujących kurczliwość ludzkich mięśni gładkich w badaniach *in vitro*”, stanowiących osiągnięcie naukowe dr n. med. Beaty Modzelewskiej z Zakładu Biofizyki, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Ważniejsze dane biograficzne Habilitantki.

Pani dr n. med. Beata Modzelewska urodziła się w 1966 roku w Wysokiem Mazowieckiem. Jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, który ukończyła w 1991 roku, otrzymując tytuł zawodowy lekarza. Po upływie 5 lat uzyskała tytuł lekarza chorób wewnętrznych I stopnia, a w roku 2004, tytuł lekarza specjalisty chorób wewnętrznych II stopnia. W 1992 roku została zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Biofizyki Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), gdzie awansowała na kolejne stanowiska: adiunkta (2005-2017), starszego wykładowcy (2017-2019), adiunkta naukowo-dydaktycznego (2020 – do chwili obecnej). Ponadto od 24 lat, tj. od roku 1998, Habilitantka pracuje w niepełnym wymiarze godzin w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku (asystent/starszy asystent).

Stopień doktora nauk medycznych, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, uzyskała w 2001 roku na podstawie rozprawy zatytułowanej „Mechanizmy hamującego działania NO na czynność skurczową myometrium nieciążarnej macicy ludzkiej – badania *in vitro*”, której promotorem była dr hab. Anna Kostrzevska. W roku 2011 ukończyła studia podyplomowe „Zarządzanie badaniami naukowymi i pracami rozwojowymi” w Wyższej Szkole Ekonomicznej w Białymstoku w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki Priorytet IV. Pani Beata Modzelewska od początku swojej kariery zawodowej i naukowej uczestniczyła w wielu kursach oraz warsztatach, m.in. takich jak: VII Kurs Zrozumienia, Diagnostyki i Leczenia Osteoporozy, Kurs Pedagogiki i Dydaktyki I i II stopnia. W 2005 roku uczestniczyła również w kursie specjalizacyjnym - Nr:05-757-00-205-2005 pod tytułem „Twardzina

Układowa i Zespoły Twardzinopodobne na progu XXI Wieku: Etiopatogeneza, Diagnostyka i Leczenie”. Habilitantka ukończyła również trzy kursy kształcące, tj.: Choroby wewnętrzne (2003, Warszawa), Kurs TVN Med - online oraz 42 kurs „Basic Ultrasound diagnosis of abdomen, retroperitoneum, thyroid and breast” organizowany przez Roztoczańską Szkołę Ultrasonografii w Krasnobrodzie. Ponadto, dr n. med. Beata Modzelewska brała udział m.in. w Międzynarodowych Warsztatach Kardiologicznych „Wschód-Zachód”, Białystok (2003, 2004, 2005, 2006) oraz XXXV Reumatologicznych Warsztatach Terapeutycznych, zorganizowanych przez Klinikę Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Białystok - Białowieża (2016).

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr n. med. Beaty Modzelewskiej, będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi cykl powiązanych tematycznie 5 publikacji naukowych o charakterze współautorskim pod wspólnym tytułem „Analiza mechanizmów rozkurczowego działania wybranych substancji hamujących kurczliwość ludzkich mięśni gładkich w badaniach *in vitro*”. Prace naukowe dokumentujące osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w latach 2008 - 2021, w czterech z nich Habilitantka jest pierwszym autorem, co potwierdza Jej wiodącą rolę w ich powstaniu. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, znajdujących się na liście Journal Citation Reports. Sumaryczny Impact Factor tych prac wynosi 13,459, a liczba punktów wg MEiN - 480.

Pani dr Beata Modzelewska jako przedmiot rozważań naukowych w swoim osiągnięciu przyjęła analizę wpływu wybranych substancji hamujących skurcze ludzkich mięśni gładkich. W przedstawionych pracach badawczych skupiła się na modelu badań funkcjonalnych, rejestrujących czynność skurczową badanych mięśni w kąpieli tkankowej, w warunkach izometrycznych. Informacje zawarte w części „Wprowadzającej” osiągnięcia naukowego wskazują, że Habilitantka zapoznała się dokładnie z piśmiennictwem dotyczącym problematyki badawczej osiągnięcia naukowego. Pozwoliło Jej to na wytyczenie celów badań przedstawionych w osiągnięciu naukowym:

- określenie roli tlenu azotu i/lub szlaku metabolicznego w regulacji napięcia naczyń,
- skuteczność różnych donorów tlenu azotu (szybko i wolno uwalniających NO) w rozkurczu różnych typów mięśni gładkich,
- ocena reakcji myometrium na działanie agonistów i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych u kobiet dotkniętych szeregiem nowotworów ginekologicznych,
- obserwacja rozkurczowego wpływu kwercetyny na kurczliwość ludzkich mięśni

gładkich żołądka w odniesieniu do szlaku metabolicznego NO i bezpośredniego wpływu kanałów potasowych.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego, opublikowanej w *Vascular Pharmacology* (48: 9-13, 2008) Habilitantka wraz z współautorami zbadała udział endogennego tlenku azotu w regulacji odpowiedzi ludzkich tętnic wewnątrzmacicznych na wazopresynę (AVP) oraz wpływ egzogennego tlenku azotu na skurcz ludzkiej tętnicy wewnątrzmacicznej wywołany przez wazopresynę. Badania wykazały, że NO bierze udział w regulacji zarówno napięcia naczyniowego ludzkich tętnic macicznych, jak i ich odpowiedzi na AVP. Ponadto wyniki wskazują na zaangażowanie kanałów potasowych zależnych od Ca^{2+} o małej i dużej przewodności w rozkurczu tętnic wywołanym przez donor tlenku azotu (SNP).

Druga praca włączona do oceny jako osiągnięcie habilitacyjne Pani dr Beaty Modzelewskiej została opublikowana w *Pharmacological Reports* (71, 5: 892-898, 2019) i dotyczyła oceny udziału długo działającego donora NO w regulacji odpowiedzi mięśni gładkich macicy nieciężarnych kobiet na endotelinę 1 (ET-1) i AVP. Habilitantka wraz z współautorami wykazała, że podwyższenie stężenia ET-1 wywołuje silniejszy od AVP, dawkozależny efekt w postaci spontanicznej czynności skurczowej mięśniówki macicy u kobiet nie będących w ciąży. Wydłużona inkubacja z donorem NO znacząco obniżyła parametry skurczów mięśnia macicy równolegle przy kumulatywnym podawaniu zarówno ET-1 jak i AVP. Ponadto wykazała, że endogennie produkowany oraz egzogennie podawany NO bierze udział w kontroli odpowiedzi na ET-1 lub AVP mięśni macicy kobiet nie będących w ciąży. Oprócz tego stwierdziła, że oba peptydy stymulują zwiększoną kurczliwość macicy, gdy zachodzi miejscowa nierównowaga między mediatorami kurczącymi jak i rozkurczowymi.

Następne dwie prace włączone do osiągnięcia naukowego Habilitantki wydane w *Journal of Physiological Sciences* (67: 711-722, 2017) i *Gynecologic and Obstetric Investigation* (86: 162-169, 2021) opisują rezultaty odpowiedzi mięśni macicy na agonistów oraz antagonistów receptorów β -adrenergicznych w przypadku złośliwych procesów nowotworowych dotyczących układu rozrodczego. Badania wchodzące w zakres tych prac wykazały, że rak jajnika, sam lub w połączeniu z rakiem endometrium (jako synchroniczny), zasadniczo zmienia kurczliwość macicy w odpowiedzi na agonistów czy też na antagonistów receptora beta-adrenergicznego. Jest to nowa, ważna obserwacja uzyskana w toku przeprowadzonych badań, według Habilitantki podkreśla ona znaczenie szlaków adrenergicznych w nowotworach ginekologicznych, zwłaszcza jajników, ale wymaga dalszego wyjaśnienia, aby

lepiej zrozumieć, w jaki sposób hormony stresu wpływają na inicjację raka, wzrost i procesy przerzutowe.

Praca piąta jako ostatnia włączona w cykl ocenianych prac, została opublikowana w *Neurogastroenterology and Motility* (33: 2021 s. e14093), a jej celem była ocena rozkurczowego działania kwercetyny na mięśnie żołądka ludzkiego. Habilitantka po raz pierwszy wykazała, że kwercetyna powoduje relaksację mięśni gładkich żołądka, we wszystkich użytych w opisywanym badaniu stężeniach. Ponadto, dodatkową wartością pracy jest fakt, że eksperymenty zostały wykonane *ex vivo* na tkankach ludzkich. Wyniki tych badań są zgodne z tymi uzyskiwanymi w innych ośrodkach badających wpływ polifenoli roślinnych na czynność mięśni gładkich. Habilitantka również podjęła się próby wyjaśnienia mechanizmu stojącego za rozkurczowym działaniem kwercetyny. Wykazała, że indukcja rozluźnienia mięśni gładkich następuje ścieżką niezależną od szlaku nitrergicznego i purynergicznego, a angażuje prawdopodobnie szlak zależny od kanałów potasowych zależnych od ATP. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do dalszych rozważań nad kwercetyną nie tylko w zakresie jej aktywności rozkurczowej, ale także potencjalnego terapeutycznego działania tego flawonoidu w układach oddechowym, krwionośnym czy nerwowym.

Omawiane osiągnięcia naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego, Habilitantka podsumowała wnioskami wynikającymi z przeprowadzonych badań oraz analizy uzyskanych wyników. W mojej opinii, zaproponowany sposób analizy mechanizmu hamującego działanie NO na czynność skurczową myometrium nieciążarnej macicy ludzkiej należy uznać za bardzo interesujący. Oceniając cel i zakres rozprawy habilitacyjnej Pani dr n. med. Beaty Modzelewskiej należy z jednej strony podkreślić nowatorskość tematu ze względu na niewielką ilość szczegółowych danych w zakresie oceny reakcji błony mięśniowej macicy w odpowiedzi na działanie agonistów i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w nowotworach ginekologicznych. Z drugiej strony wzbogacenie badań na temat kwercetyny i rozszerzenie panelu o komórki mięśni gładkich izolowanych z narządów przewodu pokarmowego zajętych przez nowotwór, bądź z występującym innym stanem patologicznym z pewnością zwiększyłyby merytoryczną wartość rozprawy habilitacyjnej. Takie szersze spojrzenie, pozwoliłoby precyzyjniej wyjaśnić mechanizm działania kwercetyny i wzmocniło przesłanki o potencjale terapeutycznym tego flawonoidu. Przedstawiona uwaga ma jednak charakter dyskusyjny i nie podważa strony merytorycznej przedstawionej do recenzji rozprawy habilitacyjnej. Należy stwierdzić, że otrzymane wyniki i ich interpretacja jest prawidłowa.

Podsumowując stwierdzam, że Pani dr Beata Modzelewska opanowała sztukę prawidłowego interpretowania otrzymanych wyników oraz posiada szeroki zasób wiedzy medycznej. Wszystkie prace wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Niosą one za sobą dużą wartość merytoryczną, a Pani dr Beata Modzelewska spełnia wymagania stawiane przez Ustawę o stopniach i tytule naukowym dla rozpraw habilitacyjnych i zasługuje na uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Dorobek naukowy.

Jak wynika z przedstawionego kompletu dokumentów, rozwój naukowy Pani dr n. med. Beaty Modzelewskiej jest ukierunkowany i systematyczny. Już przed uzyskaniem stopnia doktora n. med. do dorobku naukowego Pani Beaty Modzelewskiej należały 4 prace oryginalne, w tym 3 z IF, wydane w Biochemical and Biophysical Research Communications (IF=2.780), Human Reproduction (IF=2.997) i Medical Physics (IF=2.428). Po uzyskaniu stopnia doktora powstały 23 publikacje (18 z IF) w tym 5, włączonych w cykl prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego.

Całkowity dorobek naukowy, według załączonych danych przedstawionych przez Bibliotekę Główną, wskazuje, że obejmuje on łącznie 45 prac twórczych. W jego skład wchodzi: 27 prac oryginalnych, 3 prace poglądowe, 13 rozdziałów w monografiach, 1 podręcznik, 1 publikacja pełno-tekstowa w suplemencie czasopisma. Pani doktor w 13 pracach jest pierwszym autorem, a w 12 pracach drugim, co wskazuje na Jej wiodącą rolę w przedstawionym do oceny dorobku. Ponadto, Habilitantka przedstawiła i zreferowała do chwili obecnej 38 doniesień na zjazdach i konferencjach międzynarodowych (12) oraz krajowych (26).

Według załączonych danych łączna punktacja wszystkich publikacji wynosi 2140 pkt. MEiN (punktacja zgodna z listą z roku 2021), a wartość współczynnika oddziaływania IF powyższych prac wynosi 51.832. Sumaryczny indeks cytowań prac Pani dr n. med. Beaty Modzelewskiej wynosi wg. bazy danych Web of Science: Core Collection - 116 (97 bez autocytowań), All Databases - 138 (116 bez autocytowań) a według bazy danych Scopus suma cytowań to 145. Według bazy Web of Science Core Collection, All Databases oraz według bazy Scopus indeks Hirscha wynosi $H = 7$. Habilitantka w latach 2002-2020, zrealizowała 14 projektów badawczych, finansowanych w ramach środków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W dziewięciu z nich pełniła funkcje kierownika, a w pięciu była współwykonawcą. Ponadto, Pani dr Beata Modzelewska w 2019 roku była opiekunem naukowym dwóch projektów przyznawanych w drodze konkursu wewnętrznego ogłoszonego w ramach realizowanego przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

projektu, pod nazwą: „Strategia Doskonałości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku - Uczelnia Badawcza” (konkurs Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu pod nazwą „Strategia Doskonałości - Uczelnia Badawcza”)

Nawiązała Ona współpracę międzynarodową z czterema ośrodkami naukowymi m.in. z profesorem Satishem Batra z Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital, Lund w Szwecji. W wyniku tej współpracy powstały 3 prace naukowe.

Habilitantka współpracowała także z wieloma ośrodkami krajowymi, a efektem tej współpracy jest szereg publikacji naukowych, których Habilitantka jest współautorem.

Pani Doktor od 2017 roku jest członkiem Komitetu Redakcyjnego czasopisma naukowego Obstetrics and Gynecology Reports. Ponadto wykonała 6 recenzji dla czasopism międzynarodowych m.in. Research in Veterinary Science, Journal of Human Endocrinology, Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine. Habilitantka za osiągnięcia w dziedzinie naukowej otrzymała szereg nagród JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku - Zespołowa Nagroda Naukowa I stopnia w latach 1998, 2001, 2009, 2016, 2017, Zespołowa Nagroda Naukowa II stopnia w latach 2004, 2006, 2018, Nagroda Naukowa III stopnia w roku 2020.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna.

Od początku zatrudnienia w Zakładzie Biofizyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, do chwili obecnej, Habilitantka prowadzi lub prowadziła zajęcia dydaktyczne ze studentami kilku Wydziałów. Na Wydziale Lekarskim (kierunek lekarski i lekarsko-dentystyczny), na Wydziale Farmaceutycznym (kierunki farmacja i analityka medyczna) oraz na Wydziale Nauk o Zdrowiu (kierunki elektroradiologia, fizjoterapia, położnictwo, ratownictwo medyczne) prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z biofizyki. Na Wydziale Nauk o zdrowiu, kierunek logopedia z fonoaudiologią prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu elementy fizyki z elektroniką. Prowadzi również fakultety oraz seminaria dla kierunku lekarskiego i Oddziału Nauczania w języku angielskim - English Division. Od 2004 roku prowadzi zajęcia z przedmiotu biofizyka oraz wykłady w ramach Pre-Course z fizyki w języku angielskim dla studentów kierunku lekarskiego - English Division. Należy podkreślić, że Habilitantka jest współautorem 3 skryptów z Biofizyki opracowanych przez pracowników Zakładu Biofizyki UMB.

Pani dr n. med. Beata Modzelewska aktywnie uczestniczy w pracach Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Zakładzie Biofizyki UMB w Białymstoku. Od 2011 roku jest jego opiekunem. Efektem Jej aktywności na tym polu są prace oryginalne publikowane w wydawnictwach monograficznych dedykowanych młodym naukowcom a także dyplomy za

aktywność naukową w Rankingach Studenckich Kół Naukowych oraz w konkursach „TECHNOTALENT”. Studenci przedstawiają również swoje wyniki badań na konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych. Obecnie Habilitantka pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch otwartych przewodach doktorskich.

Za działalność w dziedzinie dydaktycznej otrzymała od Rektora UMB Zespołową Nagrodę Dydaktyczną II stopnia w latach 2005/2006, 2008/2009.

Habilitantka również zaangażowana jest w działalność popularyzującą naukę. W latach 2014-2016 brała udział w Podhalańskim Festiwalu Nauki, w 2017 roku przeprowadziła wykład na Uniwersytecie Trzeciego Wieku w Suwałkach. Brała także udział w wydarzeniu „Noc Naukowców 2018”. Habilitantka angażuje się w działania popularyzatorskie poprzez aktywność w mediach internetowych, m.in. założyła kanał na platformie YouTube pod nazwą „Popular science medicine”, który opiera się na tematyce medycznej, a także przedstawiła swoją najnowszą publikację naukową w formie popularnonaukowej na stronie UMB: „Nauka w UMB”.

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biofizycznego. W latach 2013-2015 była przewodniczącą, a od roku 2016 do chwili obecnej jest zastępcą przewodniczącego Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Biofizycznego. W latach 2016-2018 była członkiem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Dr n. med. Beata Modzelewska od wielu lat prowadzi Laboratorium Mięśni Gładkich. Wykonywane w nim badania przeprowadzane są zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, Międzynarodowej Konferencji w sprawie Harmonizacji Wytucznych Dobrej Praktyki Klinicznej oraz zgodnie z polskimi przepisami ustawowymi i wykonawczymi jak również za zgodą Komisji Bioetycznej UMB. Habilitantka odpowiedzialna jest za planowanie i przeprowadzanie eksperymentów oraz proces logistyczny.

W podsumowaniu stwierdzam, że Pani dr n. med. Beata Modzelewska posiada znaczący dorobek naukowy, który istotnie powiększyła po uzyskaniu stopnia doktora n. med. na co wskazują załączone dokumenty. Stanowi on liczący się wkład w rozwój uprawianej przez nią dyscypliny naukowej. Publikacje przedstawione do oceny przez Habilitantkę jako cykl prac w ramach osiągnięcia naukowego opublikowane zostały w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Prace są spójne pod względem podjętego tematu badawczego i charakteryzuje je wyraźny aspekt poznawczy. Po ocenie cyklu prac na tle całościowego dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego stwierdzam, że w mojej opinii Pani dr. n. med. Beata Modzelewska spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, a tym samym spełnia warunki określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2022 r. poz.

574), stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. W związku z powyższym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z prośbą o kontynuowanie postępowania habilitacyjnego dr n. med. Beaty Modzelewskiej



Kierownik
Katedry Histologii i Embriologii

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka