

AUTOREFERAT



Dr n. med. Agnieszka Barbara Wsól
Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 2022

1. DANE PERSONALNE:

AGNIESZKA BARBARA WSÓŁ

Zajmowane stanowisko i adres: adiunkt w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Banacha 1b, 02-097 Warszawa

Telefon: (0-22) 116-61-13

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ:

- 2007 **dyplom lekarza**, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2012 **stopień naukowy doktora nauk medycznych**, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tytuł rozprawy doktorskiej: „**Rola oksytocyny w neurogennej regulacji układu krążenia u szczurów z niewydolnością serca oraz u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR**”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ewa Szczepańska-Sadowska

Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz

- 2014 **specjalista chorób wewnętrznych**, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch
- 2019 **specjalista kardiologii**, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, kierownik specjalizacji: dr n. med. Marek Chmielewski

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH:

- **Od 2007** asystent, następnie od 2012 adiunkt w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- **2009 – 2022** Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych II Wydziału Lekarskiego Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa;

- **2018** staż na Uniwersytecie w Ratyźbonie, Niemcy w laboratoriach behawioralnych Katedry Neurobiologii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii i Medycyny Przedklinicznej (Lehrstuhl Neurobiologie und Tierphysiologie; Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin) – szkolenie z zakresu procedur do badania reakcji stresowych, wygłoszenie wykładów na temat „Oxytocin in the regulation of cardiovascular functions”;

4. DANE BIBLIOMETRYCZNE:

- Dorobek naukowy na dzień wykonania dołączonej do autoreferatu analizy bibliometrycznej (22.08.2022) obejmuje:
 - 16 prac oryginalnych (w tym 13 w czasopismach z IF, 10 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora); z czego 10 jako pierwszy/korespondujący autor;
 - 11 prac poglądowych i przeglądów piśmiennictwa (w tym 5 w czasopismach z IF, z czego 6 jako pierwszy/korespondujący autor)
 - 4 przypadków klinicznych
 - Współautor 3 monografii
 - Rozdziały do książek/podręczników: 20

Źródło danych (baza)	LICZBA CYTOWAŃ		INDEKS HIRSCHA
	Z autocyтовaniami	Bez autocyтовaniami	
<i>Web of Science</i>	142	111	8
<i>Scopus</i>	158	129	8

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MEiN	IF	MEiN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	8,369	87	24,443	500
Opis Przypadków	-	5	0,519	23
Prace poglądowe	-	-	18,414	495
RAZEM	8,369	92	43, 366	1018
Łącznie (przed i po doktoracie): IF = 51,735; MEiN = 1110				

Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism	2,631	20		
Łącznie: IF = 54,366; MEiN = 1130				

5. 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.).

a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Ocena aktywności i funkcji układu oksytocynergicznego w modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego SHR i pozawałowej niewydolności serca”

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

Publikacja nr 1

Wsol A [autor korespondujący], Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Puchalska L, Cudnoch-Jedrzejewska A. 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. doi: 10.3109/10253890.2013.872620.

Praca oryginalna IF 2.715 Punktacja MNiSW 30 w momencie publikacji, wg przelicznika 70

Wkład: Autorka uczestniczyła w opracowaniu koncepcji i założeń badania, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu planu doświadczeń, wykonaniu doświadczeń pilotażowych, przygotowaniu operacyjnym zwierząt do doświadczeń, udziale w doświadczeniach, opracowaniu wyników badania i analizie statystycznej, przygotowaniu manuskryptu, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny.

Publikacja nr 2

Wsol A [autor korespondujący], Wojno O, Puchalska L, Wrzesien R, Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A. 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. doi: 10.1152/ajpregu.00050.2019

Praca oryginalna IF 3.619 Punktacja MNiSW 70

Wkład: Autorka uczestniczyła w opracowaniu koncepcji i założeń badania, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu planu doświadczeń, przeprowadzeniu procedur operacyjnych u szczurów poddanych doświadczeniom, przeprowadzeniu procedur stresowych wchodzących w skład łagodnego przewlekłego stresu, przeprowadzeniu pomiarów hemodynamicznych na czuwających zwierzętach, opracowaniu wyników i analizie statystycznej, przygotowaniu manuskryptu, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny.

Publikacja nr 3

Wsol A[autor korespondujący], Kasarello K, Kuch M, Gala K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Increased Activity of the Intracardiac Oxytocinergic System in the Development of Postinfarction Heart Failure. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3652068. doi: 10.1155/2016/3652068

Praca oryginalna IF 2.476 Punktacja MNiSW 25 w momencie publikacji, wg przelicznika 70

Wkład: Autorka uczestniczyła w opracowaniu koncepcji i założeń badania, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu planu doświadczeń, przeprowadzeniu procedur operacyjnych (pobranie tkanek), udziale w przygotowaniu tkanek do badań i analizie wyników badań molekularnych (rtPCR, ELISA), opracowaniu wyników i analizie statystycznej, przygotowaniu manuskryptu, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny.

Publikacja nr 4

Wsol A [autor korespondujący], Gondek A, Podobinska M, Chmielewski M, Sajdel-Sułkowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A. Increased oxytocinergic system activity in the cardiac muscle in spontaneously hypertensive SHR rats. *Arch Med Sci.* 2022; 18(4):1088–1094. doi:10.5114/aoms.2019.85446.

Praca oryginalna IF 3,707 Punktacja MNiSW 100

Wkład: Autorka uczestniczyła w opracowaniu koncepcji i założeń badania, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu planu doświadczeń, przeprowadzeniu procedur operacyjnych (pobranie tkanek), udziale w przygotowaniu tkanek do badań i analizie wyników badań molekularnych (rtPCR, ELISA), analizie obrazów z mikroskopu konfokalnego, opracowaniu wyników i analizie statystycznej,

przygotowaniu manuskryptu, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu jako autor korespondencyjny.

Publikacja nr 5

Szczepanska-Sadowska E, **Wsol A**, Cudnoch-Jedrzejska A, Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. Int J Mol Sci. 2021; 22(21):11465.

Praca pogładowa IF 6,208 Punktacja MNiSW 140

Wkład: Autorka uczestniczyła we współtworzeniu manuskryptu (część o oksytocynie), analizie piśmiennictwa, krytycznej recenzji, zaakceptowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, przygotowywaniu odpowiedzi na recenzje.

Łącznie IF z cyklu 18,725

Łączna punktacja **MNiSW 365**; z uwzględnieniem przelicznika **450 pkt**

c) Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wstęp

Oksytocyna (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂ – OT) jest nonapeptydem syntetyzowanym, obok wazopresyny, głównie w podwzgórze. W zakresie budowy chemicznej oksytocyna (OT) przypomina swoją strukturą wazopresynę. Niemniej jednak peptydy te różnią się dwoma aminokwasami: fenyloalaniną, występującą w wazopresynie zamiast izoleucyny w pozycji 3 oraz argininą w miejscu leucyny w pozycji 8. U kręgowców OT powstaje z pre-prooksytocyny przede wszystkim w podwzgórze (w jądrze nadwzrokowym - SON; przykomorowym - PVN, i nadskrzyżowaniowym - SCN). Gen dla OT u ludzi, myszy i szczurów zlokalizowany jest na odpowiednio na chromosomach: 20p13 (www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/551), 2 (www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11998) i 3 (www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/24221). W wyniku rozpadu pre-prooksytocyny powstaje oksytocyna i neurofizyna – białko, będące nośnikiem OT. Następnie oksytocyna transportowana jest wzdłuż połączeń aksonalnych do tylnego płata przysadki (*neurohypophysis*), skąd wydzielana jest do krążenia wrotnego przysadki mózgowej (Freeman i wsp. 2016; Gimpl i Fahrenholz 2001; Ivell i Russell 1996; Jurek i Neumann 2018; Murphy i wsp. 2016). Sekrecja OT zwiększa się za pośrednictwem klasycznych bodźców, tj: w przebiegu porodu, laktacji i karmienia piersią, opieki matki nad potomstwem, aktów seksualnych, jak również w przebiegu

odwodnienia, hipowolemii, hiperosmolarności osocza, krwotoku i ekspozycji na bodźce stresowe (Bealer i wsp. 2010; de Kock i wsp. 2003; Ivell i Russell 1996; Jurek i Neumann 2018; Kim i wsp. 2017).

Dotychczas opisano jeden rodzaj receptora dla oksytocyny (OTR), dla którego gen zlokalizowano na chromosomie 3p25–3 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5021>). OTR należy do grupy białek Gq/11 i jego pobudzenie prowadzi do aktywacji fosfolipazy C i szlaku związanego z obrotem fosfatydyloinozytolu i diacyloglicerolu (Gimpl i Fahrenholz wsp. 2001; Michellini i wsp. 1995).

Na przestrzeni wielu lat badań eksperymentalnych potwierdzono udział oksytocyny nie tylko w regulacji prawidłowego przebiegu porodu i laktacji, ale również w wytwarzaniu prawidłowych zachowań seksualnych i macierzyńskich (Ivell i Russell 1996). Dalsze obserwacje eksperymentalne i kliniczne przyniosły dowody wskazujące na udział OT i jej receptora w nocycepcji, regulacji procesów kognitywnych, emocjonalnych i socjalnych zarówno u zwierząt, jak i ludzi oraz w zaburzeniach zachowań mentalno-socjalnych, takich jak: reakcje lękowe, agresja, stres, depresja, schizofrenia czy autyzm (Jezova i wsp. 1995; Leng i wsp. 2005; Nishioka i wsp. 1998; Pinol i wsp. 2014; Tobin i wsp. 2010). Badania kliniczne wykazały, że donosowo podawana OT przynosi korzystne efekty w schorzeniach cechujących się dysfunkcją socjalną, przede wszystkim w autyzmie, ale również w zaburzeniach lękowych oraz zwiększa skuteczność leków przeciwdepresyjnych (np. escitalopramu) (Szczepańska-Sadowska i wsp. 2022). W ostatnich latach pojawiło się wiele prac eksperymentalnych wskazujących na udział OT w regulacji funkcji układu krążenia (Gutkowska i wsp. 2008; Szczepańska-Sadowska i wsp. 2021; Thibbonier i wsp. 1988).

Obecność receptorów dla oksytocyny potwierdzono w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację funkcji układu sercowo-naczyniowego (m.in. jądro pasma samotnego, grzbietowa część pnia mózgu), jak również w sercu, dużych naczyniach i nerkach. Co więcej wykazano, że w śródbłonku naczyniowym i mikrokrążeniu wieńcowym receptory oksytocynergiczne lokalizują się w pobliżu śródbłonkowej syntazy tlenu azotu i w efekcie ich pobudzenia obserwuje się wzrost wydzielania tlenu azotu i zależny od niego rozkurcz naczyń (Barberis i wsp. 1996; Boccia i wsp. 2013; Buijs i wsp. 1978; Higa-Taniguchi i wsp. 2009; Szczepańska-Sadowska i wsp. 2021).

Zaburzenia funkcji ośrodkowego układu oksytocynergicznego opisano w modelach zwierzęcych nadciśnienia tętniczego. Mianowicie w przebiegu spontanicznego nadciśnienia tętniczego SHR (*spontaneously hypertensive rats*) obserwowano zmniejszoną ilość oksytocyny w przysadce mózgowej w porównaniu do normotensyjnych szczurów WKY (*Wistar-Kyoto*). U szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR wykazano również spadek ekspresji mRNA dla OT w PVN, SON, tylnej części przysadki mózgowej, jądrze pasma samotnego oraz spadek ekspresji mRNA dla OTR w grzbietowych regionach pnia mózgu (Gaida i wsp. 1985; Higa-Taniguchi i wsp. 2009; van Tol i wsp. 1988). W innym zwierzęcym modelu nadciśnienia tętniczego w przebiegu zespołu obturacyjnego bezdechu sennego wykazano zmniejszone uwalnianie OT z PVN do pnia mózgu w odpowiedzi na przemijające epizody hipoksji/hiperkapnii (Jameson i wsp. 2016).

W ostatnich latach zwrócono uwagę na potencjalnie ochronną rolę OT w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym (Faghihi i wsp. 2012; Gonzales-Reyes i wsp. 2015; Jankowski i wsp. 2020; Ondrajecakova i wsp. 2012; Yu i wsp. 2018). W badaniach *ex-vivo* na izolowanych sercach eksponowanych na godziną procedurę niedokrwienia z następczą reperfuzją, OT redukowała obszar uszkodzenia (blizny), ryzyko migotania komór. Mechanizm działania oksytocyny wiązał się ze redukcją markerów stanu zapalnego, m.in. zaobserwowano zmniejszenie produkcji wolnych rodników tlenowych (ROS), cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Jednocześnie w wyniku podania OT obserwowano zwiększony poziom peptydów natriuretycznych i fosforylowanego białka szoku cieplnego Hsp27 (Jankowski i wsp. 2010a). Oksytocyna może odgrywać rolę w rozwoju przebudowie nadciśnieniowej lewej komory, bowiem zablokowanie receptorów OTR prowadziło do włóknienia i redukcji frakcji wyrzutowej lewej komory u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR (Jankowski i wsp. 2010b).

Oksytocyna jest uznanym neurohormonem biorącym udział w regulacji reakcji organizmu na stres. W licznych badaniach eksperymentalnych zauważono, że reakcjom stresowym towarzyszy wzrost syntezy i uwalniania OT z podwzgórza oraz wzrost jej stężenia we krwi (Jezova i wsp. 1995; Jurek i Neumann 2018; Petersson i Uvnas-Moberg 2007; Skopek i wsp. 2012). Wydaje się, że oksytocyna pełni rolę buforującą w reakcjach behawioralnych i humoralnych podczas odpowiedzi stresowych. Dowodzi tego fakt, że podskórne podawanie OT zmniejszało stężenie kortykosteronu, wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego w ośrodkowym układzie nerwowym oraz aktywność układu współczulnego w odpowiedzi na bodźce stresowe (Windle i

wsp. 1997). Istotne znaczenie w patogenezie chorób układu krążenia oraz w ich dalszym rokowaniu odgrywa jednoczesne narażenie na stres. Dowiedziono bowiem, że zarówno stres ostry, jak i stres przewlekły zwiększają odsetek zgonów z powodu chorób układu krążenia. Nawet krótkotrwały epizod stresowy prowadzi do przewagi napięcia układu współczulnego i osłabienia napięcia nerwu błędnego, co objawia się zwiększoną spoczynkową częstością skurczów serca, redukcją dobowej zmienności rytmu i wzrostem ciśnienia tętniczego. Bardzo dobrym przykładem oddziaływania ostrego stresu na układ sercowo-naczyniowy jest analiza związku katastrof a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych (Kario i wsp. 2003).

Wiadomo, że w pozawałowej niewydolności serca oraz nadciśnieniu tętniczym dochodzi do zmian w neurogennej regulacji układu krążenia, które mogą przyczyniać się do wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Równocześnie ma miejsce aktywacja mechanizmów kompensujących narastającą niewydolność serca. Analizując dotychczasowe piśmiennictwo postawiono hipotezę dotyczącą udziału oksytocyny w tych procesach.

Celem cyklu publikacyjnego było poszerzenie wiedzy na temat udziału oksytocyny w modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego SHR oraz pozawałowej niewydolności serca.

Badania będące przedmiotem cyklu publikacyjnego były kontynuacją pracy naukowej nad udziałem oksytocyny w regulacji czynności układu krążenia rozpoczętej przez Autorkę cyklu w toku przygotowań rozprawy doktorskiej (Wsol i wsp. 2008, 2009). Przedstawiany cykl publikacyjny składa się z 4 prac oryginalnych i 1 stanowiącej przegląd piśmiennictwa na temat udziału m.in. oksytocyny w regulacji układu krążenia w warunkach fizjologicznych i w chorobach sercowo-naczyniowych.

Publikacja nr 1). *Wsol A [autor korespondencyjny], Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Puchalska L, Cudnoch-Jedrzejewska A. 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. doi: 10.3109/10253890.2013.872620. PMID: 24308490.*

Na podstawie wcześniejszych wyników doświadczeń, w których wykazaliśmy zaburzenie ośrodkowej regulacji układu krążenia u szczurów z pozawałową

niewydolnością serca (Wsol i wsp. 2009) zaplanowano dalsze badania, których wyniki przedstawiono w niniejszej publikacji. Zakładaliśmy, że oksytocyna może być ważnym czynnikiem buforującym reakcje układu krążenia na bodziec stresowy zarówno u szczurów normotensyjnych, jak i u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR. Niemniej jednak od dawna wiadomo, że w przebiegu nadciśnienia tętniczego reakcje presyjne na różne bodźce stresowe są potęgowane.

Badania zostały oparte na hipotezie, że oksytocyna może wpływać ośrodkowo na regulację czynności układu krążenia w warunkach spoczynkowych i w sytuacji ekspozycji na ostry (alarmowy) bodziec stresowy u szczurów normotensyjnych Wistar-Kyoto (WKY) i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR (ang. *spontaneously hypertensive rats*). Po wstępnej analizie zaskakujących wyników badań konieczne było zaplanowanie dodatkowego eksperymentu mającego na celu sprawdzenie założenia, na ile reakcja układu krążenia u szczurów normotensyjnych WKY na ostry bodziec stresowy otrzymujących egzogenną oksytocynę jest zależna od pobudzenia receptorów V1a dla wazopresyny, a na ile od pobudzenia receptorów OTR.

Badania przeprowadzono w grupie 40 normotensyjnych samców szczepu WKY i 28 samców z nadciśnieniem tętniczym SHR (wiek 10-12 tygodni) przydzielonych do dwóch eksperymentów. W *Eksperymentie 1* zwierzęta otrzymywały 1) dokomorową infuzję soli fizjologicznej, 2) oksytocyny i 3) antagonisty receptora dla oksytocyny (OTR-ANT) w ciągu 50 min. W *Eksperymentie 2* w grupie 18 szczurów normotensyjnych WKY dokomorowy wlew soli fizjologicznej, OT lub OTR-ANT poprzedzony był 15 minutową infuzją antagonisty receptora V1a dla wazopresyny (V1aR-ANT). Pomiar parametrów hemodynamicznych prowadzony był na szczurach czuwających, metodą bezpośrednią (krwawą), po uprzednim implantowaniu kaniuli do tętnicy udowej.

W wyniku przeprowadzonych doświadczeń potwierdzono, że w przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR dochodzi do nadmiernej reakcji presyjnej na ostry bodziec stresowy [SHR vs WKY; $F(5,44) = 6.91$; $p < 0,001$] oraz po raz pierwszy wykazano, że:

- 1) U szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR dokomorowa infuzja egzogennej oksytocyny wywołała zmniejszenie reakcji presyjnej na ostry bodziec stresowy [SHR-NaCl vs SHR-OT; $p < 0,05$] oraz paradoksalne potęgowanie reakcji presyjnej u szczurów normotensyjnych WKY [WKY-NaCl vs WKY-OT; $p < 0,05$].
- 2) Podawanie egzogennej oksytocyny u szczurów normotensyjnych WKY (zapewne dawki ponadfizjologicznej) powoduje potęgowanie reakcji presyjnej na ostry

bodziec stresowy w wyniku nieswoistego łączenia się oksytocyny z receptorami V1a dla wazopresyny, ponieważ przy dokomorowej infuzji oksytocyny poprzedzonej infuzją antagonisty V1a receptora dla wazopresyny nie obserwowaliśmy nadmiernych wzrostów ciśnienia tętniczego po ekspozycji na ostry bodziec stresowy [WKY -V1aR-ANT+ NaCl vs WKY- V1aR-ANT+ OT; $p < 0,001$].

- 3) Jednocześnie w niniejszej pracy nie wykazano wpływu oksytocyny na spoczynkowe wartości ciśnienia tętniczego.

Wyniki niniejszej pracy istotnie poszerzyły dotychczasową wiedzę w zakresie ośrodkowej regulacji układu krążenia przez oksytocynę w nadciśnieniu tętniczym SHR i normotensji. Dodatkowo po raz pierwszy *in vivo* wykazano ośrodkowe działanie presyjne oksytocyny wynikające z nieswoistego oddziaływania na receptory wazopresynergiczne V1a u szczurów normotensyjnych WKY. Wcześniejsze doniesienia wskazywały jedynie na skurcz obwodowych naczyń przy podaniu wysokich dawek oksytocyny dożylnie (Miller i wsp. 2002).

Warto podkreślić, że powyższe wyniki mają też wartość metodologiczną, ponieważ wskazują na konieczność uwzględnienia możliwości interakcji OT z receptorami V1a dla wazopresyny na etapie planowania eksperymentów z OT, np. w celu dobrania odpowiedniej dawki OT, która nie wywołuje efektów presyjnych bądź niespecyficznego wiązania przeciwciał anty OTR z receptorem V1a (np. ELISA, badania immunohistochemiczne).

W niniejszym badaniu po raz pierwszy wykazano, że u szczurów SHR dokomorowa infuzja oksytocyny istotnie zmniejsza reakcje presyjną na ostry bodziec stresowy. W swoich badaniach Gutkowska i wsp. (2016) uzyskała hipotensyjny efekt OT u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR, ale był to efekt obwodowy wynikający z podskórnego podawania oksytocyny przez 5 dni. Z kolei we wcześniejszych obserwacjach Petersson i wsp. (1996 i 2007) uzyskano obniżenie spoczynkowego ciśnienia tętniczego po dokomorowych krótkich infuzjach OT w ciągu 5 dni, ale jedynie w grupie szczurów normotensyjnych. Uwzględniając wspomniane we wstępie dane z piśmiennictwa wskazujące na zmniejszenie ekspresji mRNA dla oksytocyny i jej receptora w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR wydaje się, że nadmierna reakcja presyjna w odpowiedzi na silny bodziec stresowy i jej redukcja po podaniu oksytocyny – mogą wynikać ze zmniejszenia i w efekcie braku buforującego wpływu oksytocyny na ośrodki krążeniowe w odpowiedzi na bodźce stresowe przy

jednoczasowej nadmiernej aktywności układu współczulnego u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR (Krieger i wsp. 1999).

Publikacja nr 2). *Wsol A [autor korespondencyjny], Wojno O, Puchalska L, Wrzesien R, Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A. 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. doi: 10.1152/ajpregu.00050.2019.*

Z uwagi na brak reakcji spoczynkowych wartości ciśnienia tętniczego w trakcie krótkiej infuzji oksytocyny, które obserwowano w poprzednich doświadczeniach opracowany został nowy model doświadczalny, mający na celu ocenę wpływu ośrodkowego układu oksytocynergicznego na parametry hemodynamiczne u szczurów normotensyjnych i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR w warunkach przewlekłego stresu. Przewlekła ekspozycja na rozmaite bodźce stresogenne pozwala na zaobserwowanie działania oksytocyny nie tylko w warunkach izolowanego nadciśnienia tętniczego, ale również przy oddziaływaniu zewnętrznych czynników stresujących, co zgodnie w kontekście idei medycyny translacyjnej zbliża badania eksperymentalne do obserwacji na ludziach z nadciśnieniem tętniczym, którzy na co dzień poddawani są różnorodnym bodźcom stresogennym o zmiennym nasileniu i co ma istotny wpływ na kontrolę ciśnienia tętniczego w tym najczęściej występującym populacyjnie schorzeniu sercowo-naczyniowym.

Celem eksperymentu było określenie wpływu ciągłego 4-tygodniowego dokomorowego podawania oksytocyny (pompa osmotyczna) na regulację ciśnienia tętniczego u szczurów normotensyjnych WKY i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR, poddanych procedurze przewlekłego łagodnego stresu (*chronic mild stress – CMS*) przez okres 4 tygodni. Ekspozycja na CMS wynikała z istniejących licznych dowodów na wpływ oddziaływania rozmaitych bodźców stresowych stosowanych w badaniach eksperymentalnych (np. stres immobilizacyjny, test wymuszonego pływania, niekontrolowany stres typu *footshock*) na wzrost oksytocynergicznego aktywności neuronalnej (Jurek i Neumann, 2018; Neumann i Slattery, 2016; Nishioka i wsp. 1998). Uwzględniając obserwacje z poprzedniego eksperymentu przed rozpoczęciem badań przeprowadzono szereg pomiarów wstępnych, mających na celu: 1) pomiar ciśnień na ogonach u wszystkich szczurów włączonych do eksperymentu w celu potwierdzenia

obecności nadciśnienia tętniczego u szczurów SHR oraz prawidłowych ciśnień u szczurów WKY oraz 2) ustalenie odpowiedniej dawki OT i wykluczenie oddziaływania OT przez receptor V1a.

Eksperyment przeprowadzono w grupie 36 szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR oraz 38 szczurów normotensyjnych WKY. Szczury losowo podzielono na dwie grupy:

- grupę (n = 33) poddaną procedurze przewlekłego stresu (WKY-S i SHR-S)
- grupę kontrolną (n = 41), nie stresowaną (WKY-C i SHR-C)

Wszystkim zwierzętom dobę przed rozpoczęciem eksperymentu implantowano do komory bocznej mózgu kaniulę połączoną z pompą osmotyczną wypełnioną odpowiednio: 0,9% NaCl, OT lub OTR-ANT. Każdą z grup doświadczalnych podzielono na podgrupy otrzymujące dokomorowy wlew 1) 0,9% NaCl, 2) OT, 3) OTR-ANT przez okres 4 tygodni.

Procedura przewlekłego łagodnego stresu polegała na losowym zastosowaniu jednego z pięciu czynników stresujących (1 czynnik stresujący/dziennie przez 5 dni w tygodniu) przez okres 4 tygodni. W procedurze CMS stosowano: 1) ekspozycję na światło z lampy stroboskopowej (300 błysków/minutę przez 5 godzin), 2) ustawienie klatki pod kątem 40 stopni przez 6 godzin, 3) umieszczenie drugiego osobnika w klatce przedzielonej transparentną ścianką w celu uniknięcia socjalizacji przez okres 3 godzin, 4) brak dostępu do wody przez 18 godzin, a następnie umieszczenie pustej butelki na kolejne 6 godzin, 5) test immobilizacyjny w małej klatce (30 x 30 x 30 cm) przy jednoczesnej ekspozycji na obcy, intensywny bodziec zapachowy przez 4 godziny. Skuteczność zastosowanych procedur stresowych potwierdzono testem preferencji sacharozy w celu określenia obecności anhedoni oraz pomiarem stężenia osoczowego kortykosteronu 36-48 godzin po zakończeniu CMS u wszystkich stresowanych i kontrolnych (nie stresowanych) szczurów. Pomiar parametrów hemodynamicznych prowadzony był na szczurach czuwających, metodą bezpośrednią (krwawą), po uprzednim implantowaniu kaniuli do tętnicy udowej.

Po zakończeniu CMS stwierdzono wyższe stężenie kortykosteronu zarówno w grupie stresowanych szczurów SHR (SHR-C-NaCl vs SHR-S-NaCl; $p < 0,01$), jak i WKY (WKY-C-NaCl vs WKY-S-NaCl; $p < 0,01$). Jednak stężenie kortykosteronu było wyższe u stresowanych szczurów SHR w porównaniu do normotensyjnej kontroli ($p < 0,05$).

Wyniki przeprowadzonych doświadczeń dostarczyły kolejnych cennych informacji dotyczących wpływu oksytocyny na regulację ciśnienia w warunkach normotensji i w nadciśnieniu tętniczym SHR u szczurów poddanych CMS i szczurów kontrolnych.

Tym razem udało się nam wykazać, że ośrodkowa infuzja egzogennej oksytocyny istotnie obniża spoczynkowe wartości ciśnienia tętniczego zarówno z nadciśnieniem tętniczym SHR, jak i u normotensyjnych szczurów WKY, ale tylko w grupie szczurów poddanych CMS [(SHR-S-OT vs SHR-S-NaCl: $F(2,14)=7.467$, $p < 0,05$; WKY-S-OT vs WKY-S-NaCl: $F(2,14)=8.534$, $P < 0,01$]. Co więcej, dokomorowa infuzja OT spowodowała większy spadek ciśnienia tętniczego w grupie normotensyjnych szczurów WKY poddanych procedurze CMS, otrzymujących (WKY-S-OT) w porównaniu do niestresowanej kontroli (WKY-C-OT) [WKY-S-OT vs WKY-C-OT: 94 ± 2.18 vs 114 ± 4.58 mmHg, $F(2,14)=15.712$, $p < 0,01$]. Podobnego efektu nie obserwowaliśmy u zwierząt nie poddanych ekspozycji na przewlekły stres. Dokomorowa przewlekła infuzja oksytocyny istotnie zmniejszyła reakcję na ostry bodziec stresowy u szczurów SHR poddanych ($p < 0,01$), jak i niepoddanych ekspozycji na przewlekły stres ($p < 0,05$) oraz szczurów normotensyjnych WKY ekspozowanych na przewlekły stres (WKY-S-NaCl vs WKY-S-OT, $p < 0,05$). Podobnego efektu nie zaobserwowano u szczurów normotensyjnych WKY nie poddanych działaniu przewlekłych bodźców stresowych. Przewlekła infuzja antagonisty OTR skutkowała potęgowaniem reakcji presyjnej po ekspozycji na ostry bodziec stresowy jedynie u szczurów normotensyjnych WKY przewlekłe stresowanych (WKY-S-NaCl vs WKY-S-OTR-ANT, $p < 0,05$) i kontrolnych (WKY-C-NaCl vs. WKY-C-OTR-ANT, $p < 0.01$).

Powyższe wyniki dostarczyły nowych dowodów na istotny udział ośrodkowego układu oksytocynergicznego regulacji ciśnienia tętniczego w warunkach ekspozycji na przewlekły i ostry stres zarówno w nadciśnieniu tętniczym SHR, jak i u szczurów normotensyjnych WKY.

W szczególności w toku eksperymentu wykazano:

- Przewlekła dokomorowa infuzja oksytocyny w dawce nie wywołującej istotnych efektów hemodynamicznych u nie stresowanych szczurów SHR i WKY skutkowała obniżeniem spoczynkowych wartości ciśnienia tętniczego u obu szczepów ekspozowanych na przewlekłe działanie bodźców stresowych, co oznacza że działająca ośrodkowo oksytocyna zapobiega podwyższeniu ciśnienia w wyniku zadziałania przewlekłych bodźców stresowych. Uwzględniając dane z literatury wskazujące na wzrost ekspresji mRNA dla OTR w obszarze PVN, SON, ciała

migdałowatego i przegrody (Guzman i wsp 2013; Jezova i wsp. 1995; Neumann i Landgraf 2012) w wyniku działania rozmaitych bodźców stresowych, można przypuszczać, że ekspozycja na przewlekły stres zwiększa wrażliwość na podanie egzogennej oksytocyny.

- O ile szczury z nadciśnieniem tętniczym SHR wykazywały silniejszą reakcję presyjną na ostry bodziec stresowy, tak ekspozycja na przewlekły łagodny stres wywoływała większe przyrosty ciśnienia w odpowiedzi na ostry bodziec stresowy jedynie u normotensyjnych szczurów WKY. Ten wniosek był mocno zaskakujący dla autorów pracy. Być może mechanizmy patofizjologiczne w nadciśnieniu tętniczym SHR są na tyle rozwinięte w spoczynku, że dodatkowe bodźce w postaci łagodnych bodźców stresowych nie prowadzą do dalszych wzrostów wartości ciśnienia w spoczynku.
- Blokada ośrodkowych receptorów dla oksytocyny (OTR-ANT) nie miała wpływu na spoczynkowe wartości ciśnienia, ale potęgowała presyjną reakcję na ostry bodziec stresowy u normotensyjnych szczurów WKY (stresowanych i kontroli). Można przypuszczać, że endogenna oksytocyna nie odgrywa kluczowej roli w utrzymaniu spoczynkowego ciśnienia w warunkach przewlekłego stresu, natomiast jest niezbędna do zapobiegania nadmiernym przyrostom ciśnienia w odpowiedzi na ostry bodziec stresowy normotensyjnych szczurów WKY zarówno poddanych działaniu przewlekłych bodźców stresowych, jak i niestresowanej kontroli. Brak reakcji na podanie OTR-ANT w szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR wskazuje na defekt endogenego układu oksytocynergicznego, będącego prawdopodobnie ośrodkowym mechanizmem zapobiegającym nadmiernym przyrostom ciśnienia w odpowiedzi na ostre bodźce stresowe w nadciśnieniu tętniczym SHR.
- Przewlekła ośrodkowa infuzja OT znosiła odpowiedź presyjną na stres bodziec stresowy u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR (stresowanych i kontroli) oraz normotensyjnych szczurów WKY poddanych procedurom stresowym, podczas gdy u szczurów WKY nie poddanych CMS była nieefektywna. Powyższa reakcja może sugerować zmniejszenie ilości endogennej oksytocyny, na co również wskazuje brak reakcji po podaniu OTR-ANT, w przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR.

W toku przeprowadzonych eksperymentów wykazano skuteczność działania ośrodkowo podanej OT w zapobieganiu przyrostom ciśnienia w odpowiedzi na

ekspozycję na przewlekle działające bodźce stresowe. Ponadto w pracy wykazano istotne zaburzenie ochronnego/buforującego wpływu endogennej oksytocyny w przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR, co może tłumaczyć wyższe przyrosty ciśnień w odpowiedzi na ostre bodźce stresowe w nadciśnieniu tętniczym SHR w stosunku do kontrolnych szczurów normotensyjnych WKY. Dotychczas przeprowadzone doświadczenia wskazywały na hipotensyjne działanie podskórnie/obwodowo podawanej oksytocyny w warunkach normotensji i nadciśnienia tętniczego oraz ośrodkowo podawanej oksytocyny w jedynie normotensji. Powyższe doświadczenia dowodzą hipotensyjnego działania oksytocyny i zaburzenia tego działania w nadciśnieniu tętniczym.

Publikacja nr 3). *Wsol A[autor korespondencyjny], Kasarello K, Kuch M, Gala K, Cudnoch-Jedrzejska A. Increased Activity of the Intracardiac Oxytocinergic System in the Development of Postinfarction Heart Failure. Biomed Res Int. 2016; 2016:3652068. doi: 10.1155/2016/3652068*

Istnieją liczne dowody na obwodowe działanie oksytocyny. Podskórnie podawana OT obniżała ciśnienie tętnicze u szczurów normotensyjnych i szczurów a nadciśnieniem tętniczym SHR (Gutkowska i wsp. 2016; Petersson i wsp. 1996). Działanie hipotensyjne oksytocyny wykazano także u kobiet w trakcie cesarskiego cięcia (Sartain i wsp. 2002). Wydaje się, że efekty obserwowane po obwodowym podaniu oksytocyny mogą być związane zarówno ze stymulacją wydzielania tlenu azotu, jak i pobudzenie syntezy i wydzielania peptydów netriuretycznych (Favaretto i wsp. 1997; Gutkowska i wsp. 1997). W swoich badaniach Jankowski i wsp. wskazali na serce (1998) i duże naczynia (2000) jako miejsce produkcji oksytocyny. Aktywność układu oksytocynergicznego była najwyższa w prawym przedsionku serca, w żyłach głównych i naczyniach płucnych. W kolejnych latach pojawiły się doniesienia na temat potencjalnego działania ochronnego oksytocyny w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym (Faghihi i wsp. 2012; Jankowski i wsp. 1998; Ondrejacakova i wsp. 2012). Niemniej jednak wszystkie te badania prowadzone były *ex vivo* (izolowane, perfundowane serca) i nie dotyczyły niewydolności serca.

W powyższej pracy zbadano, czy w przebiegu pozawałowej niewydolności serca dochodzi do zmian aktywności sercowego układu oksytocynergicznego. Badania

przeprowadzono w grupie 30 szczurów Sprague-Dawley, u których wywołano zawał mięśnia sercowego przez podwiązanie lewej tętnicy wieńcowej (gałąź przednia zstępująca; LAD n = 20) lub wykonano operację pozorowaną (n = 10). Wskaźnik przeżycia w grupie zawałowej wyniósł 50% (n = 10) i 90% w grupie operacji pozorowanej (n = 9). Do dalszych badań pobrane zostały lewa i prawa komora serca i krew w celu oznaczenia ekspresji genów *Ot* i *Oxtr* dla oksytocyny i jej receptora, poziomu białka OT i OTR w komorach serca. Obecność niewydolności serca oceniono na podstawie ekspresji genów *Nppa* i *Nppb* odpowiednio przedsiorkowego peptydu natriuretycznego (ANP) i peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w lewej komorze serca oraz osoczowego stężenia końcowego fragmentu prekursora BNP (NT-proBNP). Powierzchnia zawału w grupie zawałowej wyniosła $47.3 \pm 5.74\%$ powierzchni lewej komory. W badaniach wykazano istotnie wyższy poziom ekspresji *Nppa* i *Nppb* w mięśniu lewej komory ($p < 0,001$ dla obu genów) oraz wyższe osoczowe stężenia NT-proBNP szczurów po zawale serca ($p < 0,001$).

W grupie szczurów z zawałem serca wykazano wzrost ekspresji mRNA dla OT ($p < 0,05$) i wzrost poziomu białka OT ($p < 0,05$) w prawej komorze serca. Jednocześnie wykazano mniejszą ekspresję mRNA dla OTR zarówno w lewej ($p < 0,05$) i prawej komorze serca ($p < 0,05$), podczas gdy poziom białka dla OTR był wyższy zarówno w lewej ($p < 0,001$) i prawej ($p < 0,001$) komorze serca w grupie szczurów z zawałem serca ($p < 0,001$).

W niniejszym badaniu po raz pierwszy wykazano, że w przebiegu pozawałowej niewydolności serca dochodzi do istotnych zmian ekspresji mRNA oraz poziomu białka dla sercowej frakcji oksytocyny i jej receptora. Uwzględniając podwyższone poziomy białka dla oksytocyny i jej receptora w sercu można wnioskować, że w przebiegu pozawałowej niewydolności serca dochodzi do wzrostu aktywności „sercowego” układu oksytocynergicznego.

Można dyskutować, czy jest to związane z ochronnym działaniem oksytocyny i stymulowaniem wydzielania peptydów natriuretycznych w przebiegu niewydolności serca. Po opublikowaniu niniejszej pracy pojawiły się prace, w których wykazano (ponownie *ex vivo* w perfundowanych sercach), że modelu niedokrwienno-reperfuzyjnym ochronne działanie oksytocyny wiązało się z uruchomieniem dwóch kardioprotekcyjnych mechanizmów: szlaku RISK (*Reperfusion Injury Salvage Kinase*) oraz szlaku SAFE (*Survivor Activating Factor Enhancement*). (Polshekan i wsp. 2016 i

2019). Dalsze badania w tym obszarze są niewątpliwie potrzebne w celu potwierdzenia ochronnej roli oksytocyny w rozwoju niewydolności serca. Istnieją bowiem doniesienia, w których wykazano, że nadmierna ekspresja receptora OTR u transgenicznych myszy α -MHC-Oxtr wiązała się z pogorszeniem funkcji skurczowej lewej komory, nasilonym włóknieniem serca i wyższą śmiertelnością wśród tych transgenicznych myszy (Jung i wsp. 2018). Sam model pozawałowej niewydolności serca jest modelem trudnym i czasochłonnym, gdyż związany jest z blisko 50% śmiertelnością zwierząt, a każda dodatkowa procedura operacyjna dodatkowo zwiększają ten odsetek.

Publikacja nr 4). *Wsol A [autor korespondujący], Gondek A, Podobinska M, Chmielewski M, Sajdel-Sulkowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A. Increased oxytocinergic system activity in the cardiac muscle in spontaneously hypertensive SHR rats. Arch Med Sci. 2019. doi:10.5114/aoms.2019.85446.*

Niezależnie od omówionych wcześniej hipotensyjnych efektów związanych z podaniem oksytocyny i dysfunkcji endogennego układu oksytocyny w nadciśnieniu tętniczym SHR wydaje się, że oksytocyna może brać również udział w przebudowie nadciśnieniowej mięśnia sercowego. W badaniach *ex vivo* na izolowanych kardiomiocytach zaobserwowano, że OT i jej prekursor OT-Gly-Lys-Arg (OT-GKR) hamowały rozwój hipertrofii kardiomiocytów przez aktywację szlaku cGMP/kinaza białkowa G (Menaouar i wsp. 2014). Z kolei Garrot i wsp. (2017) w zwierzęcym modelu ciśnieniowego przeciążenia lewej komory TAC (*trans-ascending aortic constriction* polegającym na zwężeniu aorty przez założenie szwu na aortę u tygodniowych szczurzych osesków) zaobserwowali, że stymulacja neuronów PVN wywołała szereg korzystnych efektów, m.in. efekt hipotensyjny, zahamowanie hipertrofii kardiomiocytów, zmniejszenie włóknienia mięśnia sercowego.

Celem niniejszej pracy były zbadanie czy obecność przerostu mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia SHR wiąże się ze zmienioną ekspresją OT i jej receptora.

W badaniu wykazano wzrost ekspresji mRNA OT zarówno w lewej ($F[1,10] = 13.155$; $p < 0,01$), jak i prawej komorze serca ($F[1,12] = 21.454$; $p < 0,01$) szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR. Wzrostowi ekspresji mRNA dla OT u szczurów SHR towarzyszył podwyższony poziom białka OT w lewej ($F[1,12] = 157.35$; $p < 0,001$) i prawej komorze serca ($F[1,12] = 9.314$; $p < 0,01$). Z kolei dla receptora oksytocyny OTR wykazano zmniejszenie ekspresji mRNA dla OTR w lewej ($F[1,11] = 8.579$; $p <$

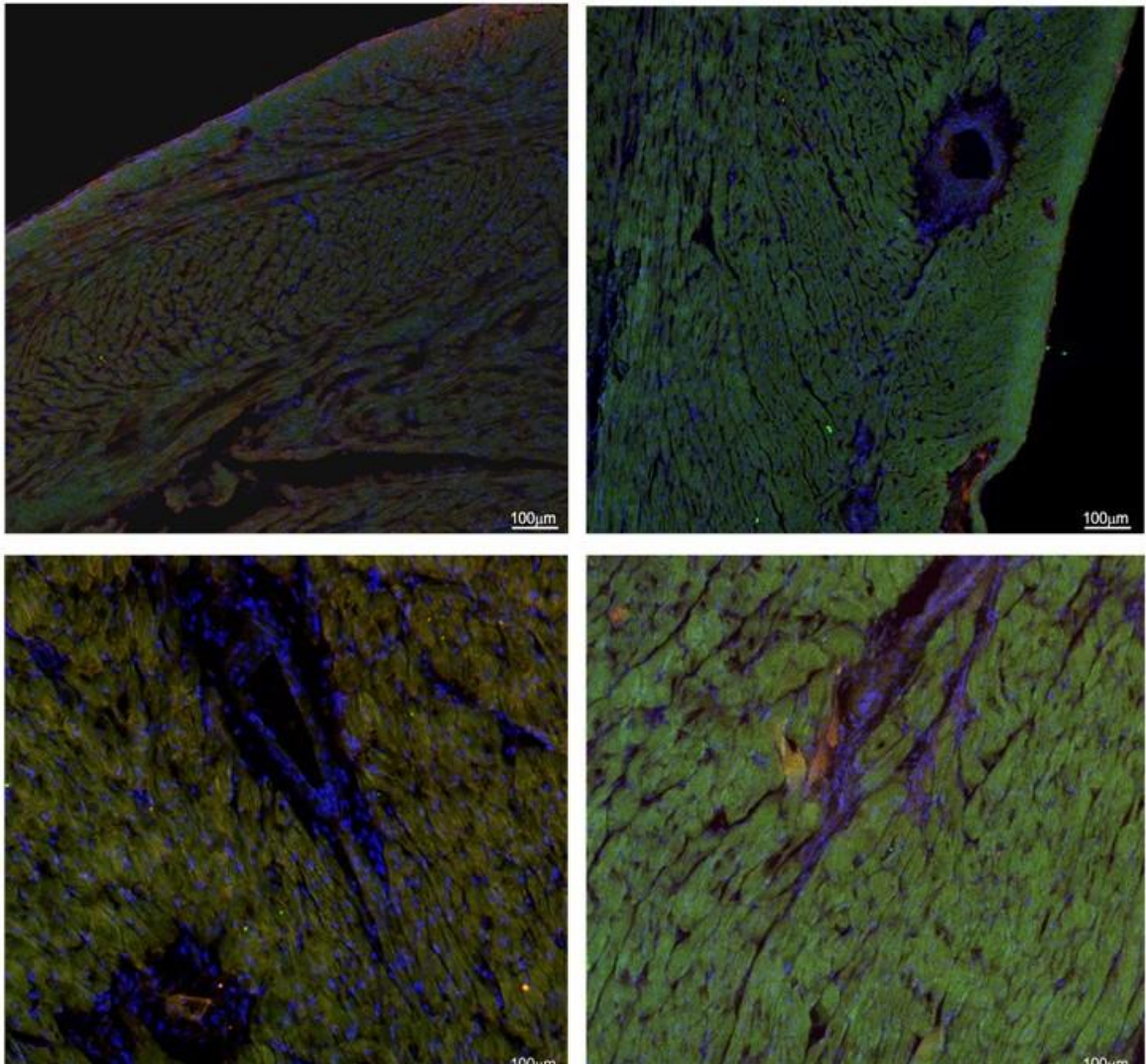
0,05) i prawej ($F[1,12] = 17.255; p < 0,01$), przy podwyższonym poziomie białka jedynie w mięśniu lewej komory serca szczurów SHR ($F[1,12] = 20.464; p < 0,001$).

Po licznych próbach wykluczających krzyżową interakcję z receptorem V1a dla wazopresyny, udało się nam również po raz pierwszy przy pomocy mikroskopii konfokalnej zobrazować różnicę ekspresji receptora OTR w mięśniu lewej komory szczurów WKY oraz SHR (Ryc. 1).

Reasumując w niniejszej pracy po raz pierwszy wykazaliśmy wzrost aktywności sercowego układu oksytocynergicznego, w szczególności wysoki poziom białka dla OT i jej receptora w hipertroficznym mięśniu lewej komory szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR.

WKY

SHR



Ryc. 1. Badanie immunohistochemiczne mięśnia lewej komory szczurów normotensyjnych WKY (lewy panel) i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR (prawy panel). Widoczny przerost pojedynczych kardiomiocytów u szczurów SHR oraz wysoki poziom ekspresji receptora dla oksytocyny (zielony kolor).

Publikacja nr 5). Szczepanska-Sadowska E, Wsol A, Cudnoch-Jedrzejewska A, Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. Int J Mol Sci. 2021; 22(21):11465.

Niniejsza praca stanowi podsumowanie dotychczasowych badań nad oksytocyną i wazopresyną w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego w kontekście badań ogólnoswiatowych i komplementarności działań obu peptydów.

Szczegółowo w pracy opisano syntezę, receptor dla oksytocyny i jego ekspresję, działanie oksytocyny na układ sercowo-naczyniowy w warunkach fizjologicznych i chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowanie

Przedstawione powyżej prace stanowiące cykl publikacyjny przyniosły wiele nowatorskich wniosków:

- Endogenna oksytocyna odgrywa kluczową rolę w zapobieganiu nadmiernym przyrostom ciśnienia w odpowiedzi na silne, alarmujące bodźce stresowe w warunkach fizjologicznych;
- W przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR dochodzi do zaburzenia działania endogennego układu oksytocynergicznego;
- Krótkotrwała ośrodkowa infuzja oksytocyny zmniejsza reakcję presyjną na ostry bodziec stresowy u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR;
- Krótkotrwała ośrodkowa infuzja egzogennej oksytocyny w warunkach fizjologicznych u szczurów normotensyjnych WKY powoduje potęgowanie reakcji presyjnej na ostry bodziec stresowy w wyniku nieswoistego łączenia się oksytocyny z receptorami V1a dla wazopresyny. Wobec powyższego przy planowaniu eksperymentów z podawaniem oksytocyny należy uwzględnić możliwość interakcji OT z receptorami V1a dla wazopresyny;
- U zwierząt eksponowanych na łagodne bodźce stresowe przez okres 4 tygodni przewlekła ciągła dokomorowa infuzja oksytocyny skutkuje obniżeniem spoczynkowych wartości ciśnienia tętniczego zarówno w nadciśnieniu tętniczym SHR, jak i u szczurów normotensyjnych;
- Przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR przewlekła ekspozycja na przewlekły łagodny stres nie wywołuje dalszego potęgowania odpowiedzi presyjnej na ostry bodziec stresowy;
- W przebiegu pozawałowej niewydolności serca dochodzi do istotnych zmian ekspresji mRNA oraz poziomu białka dla sercowej frakcji oksytocyny i jej receptora. Uwzględniając podwyższone poziomy białka dla oksytocyny i jej receptora w sercu wysnuto wniosek, że w przebiegu pozawałowej

niewydolności serca dochodzi do wzrostu aktywności „sercowego” układu oksytocynergicznego;

- W przebiegu nadciśnieniowej przebudowy mięśnia lewej komory serca u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR dochodzi zwiększenia aktywności sercowego układu oksytocynergicznego:

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią rosnący problem w krajach rozwiniętych całego świata. Dzięki postępowi metod leczniczych (kardiologia interwencyjna, kardiochirurgia, farmakoterapia) skutecznie wydłużono życie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym, które są najczęstszymi przyczynami rozwoju niewydolności serca. Aktualnie w krajach rozwiniętych Europy oraz Ameryki Północnej obserwuje się stały wzrost zapadalności i chorobowości związanej z niewydolnością serca. Coraz większą uwagę zwraca się na prewencję, wczesne rozpoznawanie i leczenie niewydolności serca oraz schorzeń będących jego najczęstszą przyczyną, do których należą, m.in. nadciśnienie tętnicze oraz choroba niedokrwienna serca. Pomimo szerokiej wiedzy w zakresie patofizjologii niewydolności serca, nadal nie wszystkie przyczyny jej rozwoju i zróżnicowanej wrażliwości pacjentów na leki zostały poznane.

Istotne znaczenie patofizjologii chorób układu krążenia oraz rokowaniu pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi odgrywa jednoczesne narażenie na rozmaite bodziec stresowe (przewlekłe i ostre). Dowiedziono, że zarówno stres ostry, jak i stres przewlekły zwiększają odsetek zgonów z powodu chorób układu krążenia.

Powyższe badania rzucają nowe światło na potencjalne możliwości wykorzystania oksytocyny lub jej agonistów w terapii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca. Nagłe przyrosty ciśnienia w przebiegu nadciśnienia tętniczego wiążą się ze wzrostem nagłych powikłań nadciśnienia tętniczego: udary, zawały serca oraz ostre zespoły aortalne. Wykorzystanie ochronnego działania głównie ośrodkowej oksytocyny może pozwolić lepszą kontrolę ciśnień, spowolnienie rozwoju przebudowy lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo:

- 1) Barberis, C.; Tribollet, E. Vasopressin and oxytocin receptors in the central nervous system. *Crit Rev Neurobiol.* 1996; 10(1):119-54. doi: 10.1615/critrevneurobiol.v10.i1.60.
- 2) Bealer, S.L.; Armstrong, W.E.; Crowley, W.R. Oxytocin release in magnocellular nuclei: neurochemical mediators and functional significance during gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299(2): R452-R458. doi:10.1152/ajpregu.00217.2010.
- 3) Boccia, M.L.; Petrusz, P.; Suzuki, K.; Marson, L.; Pedersen, C.A. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience.* 2013; 253:155-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.048.
- 4) Buijs, R.M.; Swaab, D.F.; Dogterom, J.; van Leeuwen, F.W. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell Tissue Res* 1978;192:423-435, doi:10.1007/BF00224932.
- 5) de Kock, C.P.; Wierda, K.D.; Bosman, L.W.; Min, R.; Koksmá, J.J.; Mansvelder, H.D.; Verhage, M.; Brussaard, A.B. Somatodendritic secretion in oxytocin neurons is upregulated during the female reproductive cycle. *J Neurosci.* 2003;23(7):2726-2734. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-07-02726.2003.
- 6) Faghihi, M.; Alizadeh, A.M.; Khorí, V.; Latifpour, M.; Khodayari, S. The role of nitric oxide, reactive oxygen species, and protein kinase C in oxytocin-induced cardioprotection in ischemic rat heart. *Peptides.* 2012;37(2):314-9. doi: 10.1016/j.peptides.2012.08.001.
- 7) Favaretto, A.L.; Ballejo, G.O.; Albuquerque-Araújo, W.I.; Gutkowska, J.; Antunes-Rodrigues, J.; McCann, S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. *Peptides.* 1997;18(9):1377-81. doi: 10.1016/s0196-9781(97)00209-x.
- 8) Freeman, S.M.; Young, L.J. Comparative Perspectives on Oxytocin and Vasopressin Receptor Research in Rodents and Primates: Translational Implications. *J Neuroendocrinol.* 2016; 28(4):10.1111/jne.12382. doi:10.1111/jne.12382.
- 9) Garrett, K.; Dyavanapalli, J.; Cauley, E.; Dwyer, M.K.; Kuzmiak-Glancy, S.; Wang, X.; Mendelowitz, D.; Kay, M.W. Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(11):1318-1328. doi: 10.1093/cvr/cvx084.
- 10) Gimpl, G.; Fahrenholz, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81:629-683. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.629.
- 11) Gonzalez-Reyes, A.; Menaouar, A.; Yip, D.; Danalache, B.; Plante, E.; Noiseux, N.; Gutkowska, J.; Jankowski, M. Molecular mechanisms underlying oxytocin-induced cardiomyocyte protection from simulated ischemia-reperfusion. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 412:170-81. doi: 10.1016/j.mce.2015.04.028.
- 12) Gutkowska, J.; Aliou, Y.; Lavoie, J.L.; Gaab, K.; Jankowski, M.; Broderick, T.L. Oxytocin decreases diurnal and nocturnal arterial blood pressure in the conscious unrestrained spontaneously hypertensive rat. *Pathophysiology.* 2016; 23(2):111-21. doi:10.1016/j.pathophys.2016.03.003.
- 13) Gutkowska, J.; Jankowski, M. Oxytocin revisited: It is also a cardiovascular hormone. *J Am Soc Hypertens.* 2008; 2(5):318-325. doi: 10.1016/j.jash.2008.04.004.
- 14) Gutkowska, J.; Jankowski, M.; Lambert, C.; Mukaddam-Daher, S.; Zingg, H.H.; McCann, S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(21):11704-11709. doi: 10.1073/pnas.94.21.11704.
- 15) Higa-Taniguchi, K.T.; Felix, J.V.; Michelini, L.C. Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. *Exp Physiol.* 2009, 94, 1103-13. doi: 10.1113/expphysiol.2009.049262.
- 16) Ivell, R.; Russell, J.A. Oxytocin: cellular and molecular approaches in medicine and research. *Rev Reprod.* 1996;1(1):13-18. doi:10.1530/ror.0.0010013.

- 17) Jameson, H.; Bateman, R.; Byrne, P.; Dyavanapalli, J.; Wang, X.; Jain, V.; Mendelowitz D. Oxytocin neuron activation prevents hypertension that occurs with chronic intermittent hypoxia/hypercapnia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(11):H1549-557. doi:10.1152/ajpheart.00808.2015.
- 18) Jankowski, M.; Bissonauth, V.; Gaom L.; Gangal, M.; Wang, D.; Danalache, B.; Wang, Y.; Stoyanova, E.; Cloutier, G.; Blaise, G.; Gutkowska, J. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2010a;105(2):205-18. doi: 10.1007/s00395-009-0076-5.
- 19) Jankowski, M.; Broderick, T.L.; Gutkowska, J. The Role of Oxytocin in Cardiovascular Protection. *Front Psychol.* 2020;11:2139. doi:10.3389/fpsyg.2020.02139.
- 20) Jankowski, M.; Hajjar, F.; Kawas, S.A.; Mukaddam-Daher, S.; Hoffman, G.; McCann, S.M.; Gutkowska, J. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(24):14558-14563. doi: 10.1073/pnas.95.24.14558.
- 21) Jankowski, M.; Wang, D.; Hajjar, F.; Mukaddam-Daher, S.; McCann, S.M.; Gutkowska, J. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(11):6207-6211. doi:10.1073/pnas.110137497.
- 22) Jankowski, M.; Wang, D.; Danalache, B.; Gangal, M.; Gutkowska, J. Cardiac oxytocin receptor blockade stimulates adverse cardiac remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010b;299(2):H265-74. doi: 10.1152/ajpheart.00487.2009.
- 23) Jezova, D.; Skultetyova, I.; Tokarev, D.I.; Bakos, P.; Vigas, M. Vasopressin and oxytocin in stress. *Ann NY Acad Sci.* 1995; 771:192-203. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb44681.x.
- 24) Jung, C.; Wernly, B.; Bjursell, M.; Wiseman, J.; Admyre, T.; Wikström, J.; Palmér, M.; Seeliger, F.; Lichtenauer, M.; Franz, M.; Frick, C.; Andersson, A.K.; Elg, M.; Pernow, J.; Sjöquist, P.O.; Bohlooly-Y, M.; Wang, Q.D. Cardiac-Specific Overexpression of Oxytocin Receptor Leads to Cardiomyopathy in Mice. *J Card Fail.* 2018; 24(7):470-478. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.05.004.
- 25) Jurek, B.; Neumann, I.D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev.* 2018; 98:1805-1908. doi:10.1152/physrev.00031.2017.
- 26) Kario, K.; McEwen, B.S.; Pickering, T.G. Disasters and the heart: a review of the effects of earthquake induced stress on cardiovascular disease. *Hypertens. Res.* 2003; 26: 355-67. doi: 10.1291/hypres.26.355.
- 27) Kim, S.H.; Bennett, P.R.; Terzidou, V. Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;449:56-63. doi:10.1016/j.mce.2017.01.034.
- 28) Krieger, E.M.; Brum, P.C.; Negrão, C.E. Influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34:720-723. doi: 10.1161/01.hyp.34.4.720.
- 29) Leng, G.; Caquineau, C.; Sabatier, N. Regulation of oxytocin secretion. *Vitam Horm.* 2005;71:27-58. doi:10.1016/S0083-6729(05)71002-5.
- 30) Menaouar, A.; Florian, M.; Wang, D.; Danalache, B.; Jankowski, M.; Gutkowska, J. Anti-hypertrophic effects of oxytocin in rat ventricular myocytes. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):38-49. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.174.
- 31) Michelini, S.; Urbanek, M.; Dean, M.; Goldman, D. Polymorphism and genetic mapping of the human oxytocin receptor gene on chromosome 3. *Am J Med Genet.* 1995; 60(3):183-7. doi: 10.1002/ajmg.1320600303.
- 32) Miller, M.E.; Davidge, S.T.; Mitchell, B.F. Oxytocin does not directly affect vascular tone in vessels from nonpregnant and pregnant rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282(4):H1223-8. doi: 10.1152/ajpheart.00774.2001.
- 33) Murphy, D.; Konopacka, A.; Hindmarch, C.; Patonm J.F.; Sweedler, J.V.; Gillette, M.U.; Ueta, Y.; Grinevich, V.; Lozie, M.; Japundzic-Zigon, N. The hypothalamic-neurohypophyseal system: from genome to physiology. *J Neuroendocrinol.* 2012, 24(4):539-53. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02241.x.
- 34) Nishioka, T.; Anselmo-Franci, J.A.; Li, P.; Callahan, M.F.; Morris, M. Stress increases oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.* 1998; 781(1-2):57-61. doi: 10.1016/s0006-8993(97)01159-1

- 35) Ondrejčáková, M.; Barancik, M.; Barteková, M.; Ravingerová, T.; Jezová, D. Prolonged oxytocin treatment in rats affects intracellular signaling and induces myocardial protection against infarction. *Gen Physiol Biophys.* 2012;31(3):261-70. doi: 10.4149/gpb_2012_030.
- 36) Petersson, M.; Alster, P.; Lundeberg, T.; Uvnäs-Moberg, K. Oxytocin causes a long-term decrease of blood pressure in female and male rats. *Physiol Behav.* 1996; 60(5):1311-1315. doi: 10.1016/s0031-9384(96)00261-2.
- 37) Petersson, M.; Lundeberg, T.; Uvnäs-Moberg, K. Oxytocin decreases blood pressure in male but not in female spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst.* 1997, 66, 15-8. doi: 10.1016/s0165-1838(97)00040-4.
- 38) Petersson, M.; Uvnäs-Moberg, K. Effects of an acute stressor on blood pressure and heart rate in rats pretreated with intracerebroventricular oxytocin injections. *Psychoneuroendocrinology.* 2007 ;32(8-10):959-65. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.06.015.
- 39) Piñol, R.A.; Jameson, H.; Popratiloff, A.; Lee, N.H.; Mendelowitz, D. Visualization of oxytocin release that mediates paired pulse facilitation in hypothalamic pathways to brainstem autonomic neurons. *PLoS One.* 2014; 9(11):e112138. doi: 10.1371/journal.pone.0112138.
- 40) Polshakan, M.; Jamialahmadi, K.; Khori, V.; Alizadeh, A.M.; Saeidi, M.; Ghayour-Mobarhan, M.; Jand, Y.; Ghahremani, M.H.; Yazdani, Y. RISK pathway is involved in oxytocin postconditioning in isolated rat heart. *Peptides.* 2016; 86:55-62. doi: 10.1016/j.peptides.2016.10.001.
- 41) Polshakan, M.; Khori, V.; Alizadeh, A.M.; Ghayour-Mobarhan, M.; Saeidi, M.; Jand, Y.; Rajaei, M.; Farnoosh, G.; Jamialahmadi, K. The SAFE pathway is involved in the postconditioning mechanism of oxytocin in isolated rat heart. *Peptides.* 2019;111:142-151. doi: 10.1016/j.peptides.2018.04.002.
- 42) Skopek, P.; Hynie, S.; Chottova-Dvorakova, M.; Sida, P.; Slavikova, J.; Mistrova, E.; Klenerova, V. Effects of acute stressors on the expression of oxytocin receptor mRNA in hearts of rats with different activity of HPA axis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012; 33(2):124-32.
- 43) 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(4):908. doi: 10.3390/jcm11040908.
- 44) Szczepanska-Sadowska, E.; Cudnoch-Jedrzejewska, A.; Wsol, A. The role of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of heart failure in pregnancy and in fetal and neonatal life. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318(3):H639-H651. doi: 10.1152/ajpheart.00484.2019.
- 45) Thibonnier, M.; Conarty, D.M.; Preston, J.A.; Plesnicher, C.L.; Dweik, R.A.; Erzurum, S.C. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology.* 1999; 140(3):1301-1309. doi: 10.1210/endo.140.3.6546.
- 46) van Tol, H.H.; van den Buuse, M.; de Jong, W.; Burbach, J.P. Vasopressin and oxytocin gene expression in the supraoptic and paraventricular nucleus of the spontaneously hypertensive rat (SHR) during development of hypertension. *Brain Res.* 1988; 464(4):303-311. doi: 10.1016/0169-328x(88)90039-3.
- 47) Windle, R.J.; Shanks, N.; Lightman, S.L.; Ingam, C.D. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology* 1997; 138: 2829-34. doi: 10.1210/endo.138.7.5255.
- 48) Wsol, A.; Wojno, O.; Puchalska, L.; Wrzesien, R.; Szczepanska-Sadowska, E.; Cudnoch-Jedrzejewska, A. 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. doi: 10.1152/ajpregu.00050.2019.
- 49) Wsol, A.; Cudnoch-Jedrzejewska, A.; Szczepanska-Sadowska, E.; Kowalewski, S.; Dobruch, J. Central oxytocin modulation of acute stress-induced cardiovascular responses after myocardial infarction in the rat. *Stress.* 2009; 12, 517-525. doi: 10.3109/10253890802687688.

- 50) Wsol, A.; Gondek, A.; Podobinska, M.; Chmielewski, M.; Sajdel-Sułkowska, E.; Cudnoch-Jędrzejewska, A. Increased oxytocinergic system activity in the cardiac muscle in spontaneously hypertensive SHR rats. *Archives of Medical Science*. 2019. doi:10.5114/aoms.2019.85446. (in press)
- 51) Wsol, A.; Kasarello, K.; Kuch, M.; Gala, K.; Cudnoch-Jędrzejewska, A. Increased Activity of the Intracardiac Oxytocinergic System in the Development of Postinfarction Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:3652068. doi:10.1155/2016/3652068.
- 52) Wsol, A.; Szczepanska-Sadowska, E.; Kowalewski, S.; Puchalska, L.; Cudnoch-Jędrzejewska, A. Oxytocin differently regulates pressor responses to stress in WKY and SHR rats: the role of central oxytocin and V1a receptors. *Stress*. 2014; 17(1):117-125. doi: 10.3109/10253890.2013.872620.
- 53) Yu, R.; Wang, F.; Yin, J.; Shi, Y.; Wang, Y.; Wen, S.; Hu, H.; Yan, S. Expression of oxytocin receptor in the rat superior cervical ganglion after myocardial infarction. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(2):739-747.

OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

- **Badania nad oksytocyną w regulacji układu krążenia:**

Wsol A, Cudnoch-Jędrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Puchalska L. Oxytocin in the cardiovascular responses to stress. J Physiol Pharmacol. 2008; 59 Suppl 8:123-7.

W niniejszym badaniu wykazaliśmy, że podanie antagonisty receptora dla oksytocyny w grupie szczurów Sprague-Dawley wywołuje potęgowanie reakcji presyjnej na stres i tym samym wykazaliśmy, że endogennie wydzielana w mózgu oksytocyna bierze istotny udział w hamowaniu reakcji sercowo-naczyniowych na bodźce stresowe.

Wsól A, Cudnoch-Jędrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Dobruch J. Central oxytocin modulation of acute stress-induced cardiovascular responses after myocardial infarction in the rat. Stress. 2009; 12(6): 517-25. doi: 10.3109/10253890802687688.

Wyniki pracy wskazały na ochronny wpływ ośrodkowo działającej oksytocyny w odpowiedzi na bodźce stresowe. W okresie po zawale serca ochronne działanie oksytocyny jest upośledzone, ale może być przywrócone za pośrednictwem ośrodkowej infuzji egzogennej oksytocyny.

Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, Wsol A. The role of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of heart failure in pregnancy and in fetal and neonatal life. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020; 318(3):H639-H651. doi: 10.1152/ajpheart.00484.2019.

W powyższej pracy przedstawiono szeroki przegląd piśmiennictwa na temat fizjologicznych i patologicznych obwodowych i ośrodkowych zmian aktywności oksytocyny i wazopresyny w trakcie ciąży, w życiu płodowym i początkowym okresie życia. W szczególności w pracy poruszono następujące zagadnienia: 1) regulacja wydzielania i zmian ekspresji oksytocyny i wazopresyny oraz ich receptorów w okresie ciąży i u dzieci; 2) bezpośrednie i pośrednie efekty wywierane przez oba neuropeptydy na układ krążenia kobiety ciężarnej i płodu; 3) skutki nieprawidłowego wydzielania oksytocyny i wazopresyny w kontekście rozwoju patologii układu krążenia w ciąży i potomstwa z niewydolnością serca.

Na podstawie istniejących dowodów w powyższej pracy wykazaliśmy, że o ile umiarkowane pobudzenie receptorów wazo- i oksytocynergicznych przynosi korzystne efekty dla przebiegu ciąży i rozwoju płodu, tak nieprawidłowe działanie obu układów wywiera negatywne efekty na układ krążenia kobiety ciężarnej i płodu, co może przyczyniać się do rozwoju niewydolności serca we wczesnym życiu (płód, noworodek).

- **Układ renina-angiotensyna, oksytocyna i wazopresyna w chorobach psychiatrycznych i neurodegeneracyjnych**

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(4):908. doi: 10.3390/jcm11040908.

W pracy przedstawiono szczegółowy przegląd piśmiennictwa na temat genetycznej predyspozycji oraz zaburzeń aktywności układu renina-angiotensyna (RAA) oraz neuropeptydów oksytocyny i wazopresyny w rozwoju zaburzeń depresyjnych, lękowych, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, autyzmu, schizofrenii. Zaburzenia układu RAA rozpatrzono także w kontekście objawów psychiatrycznych i amnestycznych (tzw. „mgła covidowa”) związanych z zachorowaniem na COVID-19.

- **Badania nad wazopresyną i angiotensyną II**

Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Dobruch J, Puchalska L, Ufnal M, Kowalewski S, Wsól A. Differential sensitisation to central cardiovascular effects of angiotensin II in rats with a myocardial infarct: relevance to stress and interaction with vasopressin. Stress. 2008; 11(4):290-301. doi: 10.1080/10253890701794445.

W niniejszej pracy badano rolę ośrodkowego układu angiotensynergicznego i jego interakcję z mózgowym układem wazopresynergicznym w zaburzeniach regulacji układu krążenia obserwowanych po zawale serca w warunkach podstawowych i podczas stresu.

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano:

- 1) po zawale mięśnia sercowego dochodzi do istotnego potęgowania wpływu mózgowego układu angiotensynergicznego za pośrednictwem receptorów AT1 na czynność układu sercowo – naczyniowego;
- 2) podwyższona aktywność układu angiotensynergicznego mózgu po zawale serca jest związana ze zwiększoną stymulacją receptorów AT1, które w większym stopniu biorą udział w utrzymaniu spoczynkowego ciśnienia tętniczego po zawale mięśnia sercowego niż u zwierząt z operacją pozorowaną (kontrola) i są odpowiedzialne za intensyfikację wzrostów ciśnienia tętniczego i częstości skurczów serca w odpowiedzi na ostry alarmujący bodziec stresowy;
- 3) w okresie pozawałowym ujawnia się wyraźna interakcja między działaniem ośrodkowego układu angiotensynergicznego i wazopresynergicznego.

Zaburzenia ośrodkowej regulacji układu krążenia przez układ angiotensynergiczny i wazopresynergiczny mózgu w okresie pozawałowym mogą przyczyniać się do pojawienia się objawów i progresji niewydolności serca, występowania powikłań sercowo - naczyniowych, zwłaszcza podczas stresu.

Cudnoch-Jedrzejewska A, Puchalska L, Szczepanska-Sadowska E, Wsol A, Kowalewski S, Czarzasta K. The effect of blockade of the central V1 vasopressin receptors on anhedonia in chronically stressed infarcted and non-infarcted rats. Physiol Behav. 2014; 135:208-14. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.06.011.

W pracy wykazano, że po zawale serca oraz i pod wpływem przewlekłych bodźców stresowych dochodzi do rozwoju anhedonii. W przypadku zawału serca anhedonia jest przejściowa. Rozwój anhedonia w odpowiedzi na przewlekłą ekspozycję na bodźce stresowe zależy od pobudzenia ośrodkowych receptorów V1 dla wazopresyny.

- **Badania nad ośrodkowym działaniem apelinu**

Cudnoch-Jedrzejewska A, Gomolka R, Szczepanska-Sadowska E, Czarzasta K, Wrzesien R, Koperski L, Puchalska L, Wsol A. High-fat diet and chronic stress reduce

central pressor and tachycardic effects of apelin in Sprague-Dawley rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015; 42(1):52-62. doi: 10.1111/1440-1681.12324.

Wiadomo, że apelina – stosunkowo niedawno odkryty peptyd, będący ligandem dla receptora APJ - bierze udział w regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, immunologicznego, gospodarki wodno-elektrolitowej, a także w embriogenezie i rozwoju narządów w życiu płodowym. W układzie sercowo-naczyniowym obecność apeliny i jej receptora opisano w sercu, śródbłonku oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń. Apelina wywiera efekt inotropowy dodatni, zwiększa syntezę i uwalnianie wydzielanie tlenku azotu w naczyniach. Działając na mięśniówkę gładkich naczyń prowadzi do jej skurczu.

W niniejszym badaniu oceniano efekty ośrodkowego podania apeliny na parametry sercowo naczyniowe w zależności od obecności diety wysokokalorycznej i/lub przewlekłych bodźców stresowych. W badaniu potwierdzono presyjne działanie ośrodkowo podanej apeliny. Dodatkowo wykazano, że zarówno dieta wysokokaloryczna, jak i ekspozycja na przewlekły stres powoduje zahamowanie presyjnego działania ośrodkowo podanej apeliny.

- **Ośrodkowa interakcja między oreksyną A a wazopresyną w regulacji ciśnienia tętniczego**

Kowalewski S, Czarzasta K, 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. doi: 10.12659/MSM.926825.

Wiadomo, że zarówno oreksyna A i wazopresyna wywierają ośrodkowe działanie presyjne przez zwiększenie napięcia układu współczulnego. Celem pracy było zbadanie, czy w przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR i w warunkach fizjologicznych ośrodkowe działanie oreksyny A zależy od pobudzenia ośrodkowych receptorów V1a dla wazopresyny. Wyniki powyższej pracy wskazują na interakcję pomiędzy ośrodkowym układem wazopresynergicznym i oreksyną. Mianowicie wykazano, że:

- 1) ośrodkowo podana oreksyna działa presyjnie jedynie u szczurów normotensyjnych;
- 2) zablokowanie receptora V1a w mózgu hamuje zależny od oreksyny efekt presyjny u szczurów normotensyjnych;

3) ośrodkowa infuzja oreksyny A znosi hipotensyjny efekt związany z zablokowaniem receptora V1a dla wazopresyny u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR;

4) w przebiegu nadciśnienia tętniczego SHR obserwuje się wzrost ekspresji mRNA oraz wyższe poziomy białka receptora dla oreksyny A w pniu mózgu.

- **Wpływ diety wysokosodowej na gospodarkę wodno-elektrolitową i przebudowę mięśnia sercowego u szczurów po zawale serca**

*Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepańska-Sadowska E, Dobruch J, Morton M, Koperski L, Wasiutyński A, **Wsół A**, Kowalewski S. Fluid consumption, electrolyte excretion and heart remodeling in rats with myocardial infarct maintained on regular and high sodium intake. J Physiol Pharmacol. 2005; 56(4):599-610. PMID: 16391417.*

W badaniu oceniono wpływ diety wysokosodowej na gospodarkę wodno-elektrolitową i przebudowę mięśnia sercowego w pozawałowej niewydolności serca. Uzyskane w toku eksperymentu wyniki wskazują, że szczury z zawałem serca redukują przyjmowanie pokarmu i sodu w diecie. Dodatkowo wykazano, że dieta wysokosodowa promuje przerost kardiomiocytów lewej komory w obszarze poza blizną pozawałową u szczurów z zawałem serca.

- **Ocena przydatności analizy zmienności załamka P w teście wysiłkowym w przewidywaniu istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych**

*Wydra W, **Wsół A**, Kuch M. Zmienność załamka P jako wykładnik niedokrwienia mięśnia sercowego. Kardiologia w Praktyce. 2014;8(3):41–46.*

***Wsol A [autor korespondujący]**, Wydra W, Chmielewski M, Swiatowiec A, Kuch M. Increased sensitivity of prolonged P-wave during exercise stress test in detection of angiographically documented coronary artery disease. *Cardiol J.* 2017;24(2):159-166. doi: 10.5603/CJ.a2016.0099.*

Choroba niedokrwienna serca jest jedną z głównych przyczyn umieralności w krajach rozwiniętych. Uznaną metodą wykrywania niedokrwienia mięśnia sercowego jest analiza odcinka ST w czasie elektrokardiograficznego testu wysiłkowego (TW) ze szacowaną średnią czułością 45-50% i swoistością 85-90%. Inne badania użyteczne w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca, mimo większej wartości diagnostycznej, są rzadziej stosowane z uwagi na mniejszą dostępność oraz wyższy koszt badania.

Ograniczeniem TW jest stosunkowo niska czułość, szczególnie u kobiet. W związku z tym poszukuje się nowych parametrów mogących podwyższyć czułość testu wysiłkowego w diagnostyce niedokrwienia mięśnia sercowego.

Podstawy patofizjologiczne kaskady niedokrwienia mięśnia sercowego, wpływ niedokrwienia na ciśnienie i wymiar lewego przedsionka, a przez to na długość załamka P stały się filarem koncepcji oceny zmienności załamka P (*P-wave alternans*) w czasie elektrokardiograficznego testu wysiłkowego jako potencjalnie nowego wykładnika niedokrwienia mięśnia sercowego.

Do badania włączono prospektywnie 265 pacjentów, którzy celem diagnostyki choroby wieńcowej mieli wykonany TW, a następnie w okresie do 6 miesięcy – koronarografię. Wszystkich pacjentów oceniano pod kątem występowania nadciśnienia tętniczego, otyłości lub nadwagi oraz przerostu lewej komory w badaniu echokardiograficznym.

Wyniki badania wskazują, że 1) ocena zmienności załamka P w czasie TW może być wykorzystywana jako nowy wykładnik niedokrwienia mięśnia sercowego 2) dodanie oceny zmienności załamka P w czasie TW do oceny dotychczasowych parametrów niedokrwienia mięśnia sercowego (tj. istotne obniżenie odcinka ST, ból w klatce piersiowej, arytmia komorowa, hipotensja, pojawienie się bloku lewej odnogi pęczka Hisa) istotnie zwiększa czułość badania 3) Zwiększenie wartości diagnostycznej TW przy wykorzystaniu oceny zmienności załamka P stwierdza się zwłaszcza u kobiet 4) Ocena zmienności załamka P jest przydatna u osób z „ujemnym” TW, co pozwala na wykrycie istotnego zwężenia w tętnicach wieńcowych w tej grupie pacjentów, szczególnie u kobiet 5) Zmienność załamka P w czasie TW jest czynnikiem prognostycznym ciężkości choroby wieńcowej: najwyższą czułość wykazano dla choroby trójnaczyńcowej 6) Zmienność załamka P ma większą wartość diagnostyczną dla istotnego zwężenia lewej tętnicy wieńcowej w porównaniu z prawą tętnicą wieńcową 7) występowanie nadciśnienia tętniczego, nadwagi/otyłości, przerostu mięśnia lewej komory nie wpływa istotnie na zmianę morfologii załamka P w teście wysiłkowym.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.

- **Praca nad aktywnością układu oksytocynergicznego w sercu w modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego SHR była prowadzona we współpracy z prof. Elizabeth Sajdel-Sulkowską** Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

Wsol A [autor korespondujący], Gondek A, Podobinska M, Chmielewski M, Sajdel-Sulkowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A. Increased oxytocinergic system activity in the cardiac muscle in spontaneously hypertensive SHR rats. Arch Med Sci. 2022; 18(4):1088–1094. doi:10.5114/aoms.2019.85446.

- **Opracowanie antropogenicznej koncepcji wpływu stresu grawitacyjnego na przeciążenie i rozwój patologii układu krążenia (współpraca z Narodowym Uniwersytetem Medycznym Pirogova w Winnicy, Ukraina)**

Belkaniya GS, Dilenyan LR, Konkov DG, Wsol A [autor korespondujący], Martusevich AK, Puchalska LG. An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of pathological anthropology. J Physiol Anthropol. 2021; 40(1):9. doi: 10.1186/s40101-021-00260-2.

Powyższa koncepcja została opracowana we współpracy z badaczami z Uniwersytetu Medycznego w Winnicy (Ukraina), którzy od lat zajmują się wpływem grawitacji na parametry układu krążenia.

Przystosowanie człowieka do warunków panujących na Ziemi (grawitacja), przyjęcie wyprostnej postawy, bipedalizm w toku ewolucji może mieć istotny wpływ na rozwój patologii układu krążenia u ludzi. Przemawia za tym fakt, że w porównaniu do zwierząt, ludzie częściej zapadają na schorzenia układu krążenia. Z antropogenicznego punktu widzenia warto rozpatrywać przyjęcie wyprostnej postawy i inne adaptacje organizmu ludzkiego do ziemskiej grawitacji jako czynnik zwiększający podatność na zaburzenia funkcji układu krążenia. Może to wynikać z fundamentalnych odrębności w funkcjonowaniu i regulacji układu krążenia w

pozycji wyprostnej w ziemskim polu grawitacyjnym. Odrębności te można rozpatrywać z punktu ewolucji hominidów, ale też indywidualnej ontogenezy (od leżącego noworodka, przez siedzące, raczkujące niemowlę do chodzącego człowieka dorosłego).

- **Ocena rokowania i opracowanie skali ryzyka zgonu po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) na podstawie analizy populacji rejestru STIMUL (współpraca z Wojskową Akademią Medyczną w Kijowie; Ukraina)**
Korol S, Wsol A [autor korespondujący], Reshetnik A, Krasnyuk A, Marushchenko K, Puchalska L. Evaluation and Comparison of the STIMUL Extended and Simplified Risk Scores for Predicting Two-Year Death in Patients Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Medicina (Kaunas). 2021; 57(12):1349. doi: 10.3390/medicina57121349.

Celem pracy było przygotowanie skali oceny ryzyka zgonu w okresie 2 lat po zawale z uniesieniem odcinka ST (STEMI) na podstawie danych rejestru STIMUL (*ST-segment elevation Myocardial Infarctions in Ukraine and their Lethality*) obejmującego 1103 pacjentów. Na podstawie danych z rejestru opracowano skalę STIMUL oceny ryzyka zgonu po zawale STEMI [statystyka C 0,89 (95% CI 0.84-0.93; $p < 0,001$)].

Skala STIMUL składa się z 7 niezależnych czynników ryzyka: wiek, klasa Killipa \geq II przy przyjęciu, zresuscytowane zatrzymanie krążenia, brak reperfuzji tętnicy dozawałowej, stężenie troponiny I \geq 150.0 ng/L, cukrzyca, wywiad niewydolności serca. W uproszczonym modelu skali STIMUL [statystyka C 0,86 (95% CI 0.83-0.99; $p < 0,001$)] nie uwzględniono stężenia troponiny. Skala została zwalidowana w odniesieniu do populacji polskiej.

SKALA RYZYKA STIMUL					
Niezależny czynnik prognostyczny	OR	95% CI		Śmiertelność %	Punkty
Wiek, lata < 40 40–59	–	–	–	< 1	0.5

60–69 ≥ 70	1,8	1,2	1,9	21,0	1,0
	2,1	1,2	2,7	26,0	2,5
	3,7	2,1	4,8	52,0	3,5
Klasa Killipa 0–I ≥ II					
	–	–	–	–	0
	15,5	8,6	28,1	82,0	4,0
Reperfuzja TAK NIE					
	–	–	–	–	0
	5,7	3,0	10,8	17,0	2,0
Troponina I ≥ 150.0 ng/L	2,1	1,7	5,1	46,0	2,0
Zresuscytowane zatrzymanie krążenia	8,3	7,0	12,3	7,0	2,0
Cukrzyca	3,0	1,9	4,9	43,0	2,5
Wywiad niewydolności serca przez zawałem	4,0	2,5	6,3	50,2	3,5

PUNKTY	RYZIKO ZGONU %	GRUPA RYZYKA
0–4,5	5	NISKIE
5,0–10,0	40	POŚREDNIE
≥ 10,5	70	WYSOKIE

Korol S, Wsol A [autor korespondujący], Puchalska L, Reshetnik A. Medication adherence and its impact on the average life expectancy after ST-segment elevation myocardial infarction: the results of the Ukrainian STIMUL registry. Wiad Lek. 2022; 75(3):563-569. doi: 10.36740/WLek202203101.

W pracy analizowano przestrzeganie zaleceń dotyczących farmakoterapii i wpływ adherencji terapeutycznej na rokowanie pacjentów po zawale z uniesieniem odcinka ST w populacji rejestru STIMUL w czasie dwuletniej obserwacji.

W okresie 2 lat po zawale STEMI adherencja terapeutyczna stopniowo spadała, co wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu.. Brak regularnego przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i statyn pogarszał rokowanie i w okresie 2 letniej obserwacji skracał życie o rok.

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.

DYDAKTYKA

- Od 2007 nauczyciel akademicki prowadzący zajęcia z fizjologii człowieka dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, Wydziału English Division, Analityki medycznej, Elektroradiologii i Audiofonologii;
- Od 2015 roku koordynator egzaminów z przedmiotu fizjologia z patofizjologią w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- Organizacja i udział w zajęciach fakultatywnych w Warszawskim Uniwersytecie Medycznych, m.in. Przypadki Kliniczne (we współpracy z Katedrą i Kliniką Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych), Pisanie Prac Naukowych (we współpracy z I Katedrą i Kliniką Kardiologii);
- 2-ktotny opiekun naukowy studentów zagranicznych w ramach praktyk wakacyjnych International Federation of Medical Students Association (IFMSA);
- Prowadzenie wykładów szkoleniowo-dydaktycznych dla lekarzy i farmaceutów:
 - 1) Zakopiańskie Dni Kardiologiczne: „Jak zmniejszyć ryzyko operacji: „zaćmy”, „pęcherzyka”, „tętniaka aorty” u chorego kardiologicznego?”, „Co KARDIOLOG – LEKARZ PRAKTYK powinien wiedzieć o sercu w ciąży?” 14 - 17.04.2011, Zakopane.
 - 2) XIII Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej 2011: „Co Kardiolog - lekarz praktyk powinien wiedzieć o sercu w ciąży?” 9-10 czerwca 2011, Zakopane.
 - 3) Ordynatorskie Zakopiańskie Dni Kardiologiczne: „SUPLEMENTY OLEJU RYBNEGO U CHORYCH KARDIOLOGICZNYCH – dowody i wątpliwości”, „Forum Przypadków Klinicznych” 29.09-02.10.2011, Zakopane.
 - 4) XI KONGRES MEDYCZYNY RODZINNEJ „Medycyna rodzinna: z wiatrem i pod wiatr” Mikołajki, 2-5 czerwca 2011, Mikołajki. Sesja satelitarna: AKADEMIA PIERWSZEJ

POMOCY KARDIOLOGICZNEJ. NAGLE STANY W GABINECIE LEKARZA RODZINNEGO.

- 5) Jesienne Ordynatorskie Zakopiańskie Dni Kardiologiczne 9-12.10.2014, Zakopane. Układ krążenia w ciąży – FIZJO-PATOLOGIA!
- 6) Jubileuszowe Zakopiańskie Dni Kardiologiczne 9-12.04.2015, Zakopane.
- 7) SESJA: Jak skutecznie i bezpiecznie blokować oś renina-angiotensyna-aldosteron w chorobach serca. WYKŁAD: Blokery receptora dla angiotensyny – wybór czy alternatywa.
- 8) SESJA: Choroba w rodzinie – czy jestem skazany - od kiedy się badać/leczyć? WYKŁAD: Otyłość – taka była babcia, dziadek, rodzice, kiedy ja? Diagnostyka, postępowanie.
- 9) Europejski Program Edukacyjny Farmacja (EPE) - edycje 2011, 2014, 2015;

• Prezentacje na konferencjach krajowych i zagranicznych:

- 1) Kowalewski S, **Wsol A**, Cudnoch-Jędrzejewska A, Dobruch J, Szczepanska-Sadowska E „Wpływ diety wysokosodowej na pobieranie płynów, wydalanie elektrolitów oraz przebudowę mięśnia sercowego u szczurów Sprague-Dawley po zawale mięśnia sercowego – Ogólnopolski Kongres Naukowy Młodych Medyków, Warszawa 22-23 kwietnia 2005;
- 2) **Wsol A**, Kowalewski S, Cudnoch-Jędrzejewska A, Dobruch J, Szczepanska-Sadowska E. „Effect of chronic stress on hedonic behavior of the sham-operated and infarcted rats” – Międzynarodowy Kongres Naukowy Młodych Medyków, Warszawa 12-13 maja 2006;
- 3) „Tip-Top heart journey through S/E Poland” Międzynarodowy Kongres Naukowy Młodych Medyków, Warszawa 12-13 maja 2006;
- 4) Cudnoch-Jędrzejewska A, Dobruch J, **Wsol A**, Kowalewski S, Szczepanska-Sadowska E., „Hedonic behavior determined by sucrose preference test in the infarcted and sham-operated rats subjected to chronic stress” XXIII Congress of the Polish Physiological Society „Physiology without limits”, Warszawa 2006;
- 5) Cudnoch-Jędrzejewska A, Dobruch J, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, **Wsol A**. „Wpływ układu angiotensynergicznego i wazopresynergicznego na ośrodkową regulację układu sercowo-naczyniowego u szczurów po zawale mięśnia sercowego”, XI Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wrocław 2007;
- 6) Szczepanska-Sadowska E, **Wsol A**, Kowalewski S, Cudnoch-Jędrzejewska A, Dobruch J. „Oxytocin reduces pressor and tachycardic response to the alarming stress in the infarcted rats” Congress of Experimental Biology 2008, San Diego, CA, USA. April 5-9 2008;
- 7) **Wsol A**, Kowalewski S, Cudnoch-Jędrzejewska A, Puchalska L, Dobruch J, Szczepanska-Sadowska E. “Cardiovascular responses to centrally administered oxytocin in infarcted and non-infarcted rats” XXV Congress of the Polish Physiological Society „Physiology without limits”, Lublin, Poland. 11-13 wrzesień 2008;
- 8) Kowalewski S, **Wsol A**, Puchalska L, Szczepanska-Sadowska E. „Interakcja między układem oreksynergicznym a wazopresynergicznym w regulacji układu krążenia w warunkach spoczynkowych i podczas stresu immobilizacyjnego u szczurów

normotensyjnych WKY i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR.” XV SYMPOZJUM Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej SOPOT 2010; 18-20 listopada 2010.

- 9) **Wsól A**, Kowalewski S, Puchalska L, Szczepańska-Sadowska E. „Óśrodkowa infuzja oksytocyny obniża reakcję presyjną w odpowiedzi na ostry bodziec stresowy w nadciśnieniu tętniczym.” XVI Sympozjum Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Poznań, 24-26 listopada 2011.
- 10) Cudnoch- Jędrzejewska A, Puchalska L, **Wsól A**, Kowalewski S, Szczepańska – Sadowska E. Wpływ óśrodkowej blokady receptorów V1 wazopresyny na redukcję anhedonii u chronicznie stresowanych szczurów z pozawałową niewydolnością serca. XVII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; Wrocław 26-28.09.2013 Kardiologia Pol. 2013; 71 Suppl VI: 34
- 11) **Wsól A**, Puchalska L, Kuch M, Cudnoch-Jędrzejewska A. „Wzrost aktywności układu oksytcynergicznego w przebiegu pozawałowej niewydolności serca.” XX Sympozjum Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Tomaszowice k. Krakowa, 19-21 listopada 2015. Folia Med Cracov. 2015, LV Suppl. I: 66.
- 12) **Wsól A**, Czarzasta K, Puchalska L, Cudnoch – Jędrzejewska A, Kuch M. Rozwój pozawałowej niewydolności serca wiąże się ze wzrostem syntezy sercowej frakcji oksytocyny. XIX Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; Wrocław 3-4.10.2015 (sesja prac oryginalnych nominowanych do nagrody Komitetu Naukowego PTK 2015) Kardiologia Pol. 2015; 73 Suppl. IV: 14-5.
- 13) Kowalewski S, Czarzasta K, Puchalska L, Szczepańska-Sadowska E, **Wsól A**, Cudnoch-Jędrzejewska A. „Óśrodkowa interakcja między oreksyną A i wazopresyną w regulacji ciśnienia tętniczego u normotensyjnych szczurów WKY i szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR.” XXV Sympozjum Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Kazimierz Dolny, 19-21 listopada 2021. Folia Med Cracov. 2021, LXI Suppl. I: 29.
- 14) Binkiewicz-Orluk M., **Wsól A**, Konopka M, Kostarska-Srokosz E, Król W, Petryka-Mazurkiewicz J, Kusmierczyk M, Braksator W, Kuch M. A large thrombus within the right ventricle due to Loeffler syndrome – a case study . XXIII Ogólnopolska Konferencja Asocjacji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego POL-ECHO; 6-7.05.2022, Katowice.

PROMOTOR POMOCNICZY W DOKTORATACH I LICENCJATACH:

- **2018** - Promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim dr n. med. Wioletty Wydry, Warszawski Uniwersytet Medyczny „Ocena zmienności załamka P w czasie elektrokardiograficznego testu wysiłkowego jako nowego wykładnika elektrokardiograficznego testu wysiłkowego”; Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

- Promotor 6 licencjatów; I Wydział Lekarski, Kierunek: Elektroradiologia
Warszawski Uniwersytet Medyczny:
2014 – „Rola mammografii we wczesnej diagnostyce raka sutka – założenia
Narodowego Programu Zdrowia i dane epidemiologiczne” lic. Katarzyna
Kordowska
2014 – „Radiochirurgia stereotaktyczna guzów mózgu” lic. Monika Jeruzal
2016 – „Techniki radiologiczne w obrazowaniu guzów piersi” lic. Kinga
Jarzębowska
2016 – „Obrazowanie serca i naczyń w technikach radiologicznych – geneza i
współczesne kierunki rozwoju” lic. Dominika Juszcuk
2016 – „Wpływ radioterapii na jakość życia pacjenta onkologicznego” lic. Ewa
Chmielak
2017 – „Bezpieczeństwo nieinwazyjnych badań obrazowych we współczesnej
kardiologii” lic. Monika Barbara Szczeblewska

KONFERENCJE NAUKOWE

- Konferencja Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa
Kardiologicznego w Poznaniu 10-11.06.2016; Przewodnicząca sesji: „Czego nie
ma w standardach - najnowsze doniesienia w zakresie niewydolności serca w
2015/2016”;
- Komitet Organizacyjny IV Ogólnopolskiego Konkursu Wiedzy Fizjologicznej
„Wielka Synapsa” w dn. 22-23.05.2022
(<http://fizjologia.wum.edu.pl/synapsa/komitet-organizacyjny-wielka-synapsa-2022>);
- Recenzent w kategorii *Basic and Preclinical Science Sessions* podczas 15th, 16
th, 17 th Warsaw International Medical Congress organizowanego przez
Samorząd Studencki WUM;

WSPÓLAUTOR MONOGRAFII

- 1) Rawdanowicz J, Wydra W, Dyrła W, **Wsół A**, Kuch M. Nebiwolol – ważne pytania i
odpowiedzi. Medical Education, Warszawa 2014.
- 2) **Wsół A**, Rawdanowicz J, Kuch M. Leki beta-adrenolityczne – wybrane zagadnienia.
33 pytania i odpowiedzi. Medical Education, Warszawa 2011.

- 3) Dyrła W, **Wsól A**, Rawdanowicz J, Kuch M. Niewydolność serca -trudne zagadnienia 44 pytania i odpowiedzi. Medical Education, Warszawa 2011.

ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH I PODRĘCZNIKACH:

- 1) **Wsól A**, Kuch M. Fizjologia krążenia krwi, przepływ krwi w niektórych obszarach naczyniowych i regulacja ciśnienia tętniczego krwi. W: Fizjologia człowieka w zarysie. Red. Badowska-Kozakiewicz A. PZWL, 2019:219-246.
- 2) **Wsól A**, Szczepańska-Sadowska E. Zmiany adaptacyjne układu sercowo-naczyniowego u kobiet w ciąży. W: Nadciśnienie tętnicze. Patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. Red: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Narkiewicz K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Litwin M, Prejbisz A. Medycyna Praktyczna, Karków, 2018: 547-553.
- 3) **Wsól A**. Fizjologia wysiłku fizycznego. W. Sport wyczynowy i rekreacyjny. Problemy internisty i kardiologa. Wydanie uaktualnione. Red Dłużniewski M, Kalarus Z, Pikto-Pietkiewicz W, Piotrowicz R, Średniawa B. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2017: 1-12.
- 4) **Wsól A**. Cudnoch-Jędrzejewska A. Fizjologia układu bodźco-przewodzącego u sportowców. W. Kardiologia Sportowa w praktyce klinicznej. Red. Braksator W, Mamcarz A. PZWL, Warszawa 2016: 19-22.
- 5) **Wsól A**, Kuch M. Test wysiłkowy w kardiologii sportowej. W: Testy wysiłkowe: stanowisko ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku, Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Sekcji Kardiologii Sportowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Red. Bednarz B, Piotrowicz R, Straburzyńska-Migaj E. Via Medica, Gdańsk 2016: 71-77.
- 6) Szczepańska-Sadowska E, **Wsól A**. Zmiany adaptacyjne układu sercowo-naczyniowego u kobiet w ciąży. W: Hipertensjologia. Patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Red: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Narkiewicz K, Prejbisz A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Medycyna Praktyczna, Karków, 2015: 124-129.
- 7) **Wsól A**. Fizjologia wysiłku fizycznego. W. Sport wyczynowy i rekreacyjny. Problemy internisty i kardiologa. Red Dłużniewski M, Kalarus Z, Pikto-Pietkiewicz W, Piotrowicz R, Średniawa B. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2014: 1-12.
- 8) **Wsól A**. Anatomia serca i układu naczyniowego W: Rehabilitacja kardiologiczna. Red. Kuch M, Janiszewski M, Mamcarz A. Medical Education, Warszawa 2014:17-25.
- 9) **Wsól A**, Dłużniewski M. Elektropatofizjologia arytmii. W: Migotanie przedsionków. Red. Dłużniewski M, Syska-Sumińska J, Kalarus Z. Czelej, Lublin 2013: 65-71.
- 10) **Wsól A**, Kuch M. Zaburzenia rytmu serca. Bloki przewodnictwa. W: Patofizjologia człowieka. Red. Badowska-Kozakiewicz A. PZWL, 2013:167-188.

- 11) **Wsól A.** Krążenie wieńcowe-fizjologia-patologia. W: Kardiologia dla lekarzy praktyków i studentów medycyny. Red. Dłużniewski M, Grzywanowska-Łaniewska I, Pikto-Pietkiewicz W, Syska-Sumińska J. Czelej, Lublin 2014: 70-77.
- 12) **Wsól A, Braksator W.** Ocena ryzyka operacyjnego zabiegów niekardiochirurgicznych. W: Kardiologia dla lekarzy praktyków i studentów medycyny. Red. Dłużniewski M, Grzywanowska-Łaniewska I, Pikto-Pietkiewicz W, Syska-Sumińska J. Czelej, Lublin 2014: 376-384.
- 13) **Wsól A.** Elektrokardiografia wysiłkowa w diagnostyce kardiologicznej. W: Kardiologia dla lekarzy praktyków i studentów medycyny. Red. Dłużniewski M, Grzywanowska-Łaniewska I, Pikto-Pietkiewicz W, Syska-Sumińska J. Czelej, Lublin 2013: 21-27.
- 14) Wojciechowska M, **Wsól A**, Szukiewicz D. Fizjologia układu krążenia w czasie ciąży. W: Ciąża – problemy internisty i kardiologa. Red. Dłużniewski M, Grzywanowska-Łaniewska I, Wielgoś M. Czelej, Lublin. 2012:1-10.
- 15) **Wsól A** , Kuch M, Światowiec A. Leki antyarytmiczne. W: Farmakoterapia kardiologiczna A-L Tom 1. Red. Mamcarz A. Medical Eductaion, Warszawa, 2011:362-370.
- 16) Kuch M, Światowiec A, **Wsól A.** Karwedilol. W: Farmakoterapia kardiologiczna A-L Tom 1. Red. Mamcarz A. Medical Eductaion, Warszawa, 2011:339-345.
- 17) **Wsól A**, Szczepańska-Sadowska E. Zmiany adaptacyjne układu sercowo-naczyniowego u kobiet w ciąży. W: Hipertensjologia. Patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Red: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E. Medycyna Praktyczna, Karków, 2011: 152-157.
- 18) Szczepańska-Sadowska E, **Wsól A.** Udział wazopresyny i oksytocyny w neurogennych zaburzeniach regulacji układu krążenia. W: Układ nerwowy a choroby układu sercowo-naczyniowego. Red. Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E. Rużyło W, Januszewicz W, Januszewicz A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 63-120.
- 19) Szczepańska-Sadowska E, **Wsól A**, Kowalewski S. Neurotransmittery, neuropeptydy i inne związki regulujące pracę serca i ciśnienie tętnicze. W: Układ nerwowy a choroby układu sercowo-naczyniowego. Red. Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E. Rużyło W, Januszewicz W, Januszewicz A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 63-120.

7. OPRÓCZ KWESTII WYMIENIONYCH W PKT. 1-6, WNIOSKODAWCA MOŻE Podać INNE INFORMACJE, WAŻNE Z JEGO PUNKTU WIDZENIA, DOTYCZĄCE JEGO KARIERY ZAWODOWEJ.

NAGRODY:

- 1) 2011 – Nagroda Zespołowa Ministra Zdrowia za cykl 9 publikacji nad rolą angiotensyny II, wazopresyny, oksytocyny i cytokin prozapalnych w zaburzeniach ośrodkowej regulacji krążenia w pozawałowej niewydolności serca i stresie.
- 2) 2012 – Nagroda Zespołowa Dydaktyczna I stopnia przyznana przez JM Rektora WUM za współautorstwo publikacji, pt: „Niewydolność serca - 33pytania odpowiedzi”, „Niewydolność serca – trudne zagadnienia – 44 pytania i odpowiedzi”, „Leki beta-adrenolityczne wybrane zagadnienia. 33 pytania i odpowiedzi.”
- 3) 2012 - Wyróżnienie pracy doktorskiej „Rola oksytocyny w neurogennej regulacji układu krążenia u szczurów z niewydolnością serca oraz u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR”
- 4) 2022 - Nagroda Zespołowa za osiągnięcia naukowe III stopnia przyznana przez JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za pracę pogładową na temat roli oksytocyny i wazopresyny w regulacji układu sercowo-naczyniowego

PRZYNALEŻNOŚĆ DO TOWARZYSTW NAUKOWYCH:

- American Physiology Society
- Polskie Towarzystwo Fizjologiczne
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- „Klub 30” Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
- Sekcja Kardiologii Eksperymentalnej PTK

RECENZENT:

- 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 Psychology
- Recenzja i nadzór merytoryczny nad przygotowaniem podręczników do nauki biologii dla klasy 7 szkoły podstawowej „Puls Życia” oraz klasy 2 liceum i technikum „Biologia na czasie”;

DZIAŁANIA NA RZECZ UCZELNI:

- 2014-2017 – koordynator/opiekun licencjatów dla studentów Elektroradiologii i Audiofonologii w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej;
- Od 2020 – Członek Rady Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- 2020-2024 – Członek Kolegium Elektorów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- 2020/2021 – Przewodnicząca Rady Pedagogicznej 2 ROK Wydział Lekarski;
- 2022 - Członek Komisji ds. weryfikacji efektów uczenia się dla studentów kierunku lekarskiego ubiegających się o przeniesienie do Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu Wybuchu wojny na Ukrainie powołanej przez Dziekana Wydziału Lekarskiego;
- Koordynator Pracowni Fizjologii i Patologii Układu Krążenia w Laboratorium Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Centrum Badań Przedklinicznych WUM;
- 2022 – udział w pracach zespołu ds. budowy i organizacji Centrum Symulacji Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;

GRANTY NAUKOWE:

- 2010-2012; 1MA/G11/10 (grant promotorski Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego); Główny Wykonawca; „ Rola oksytocyny w regulacji układu krążenia u szczurów z niewydolnością serca oraz u szczurów z nadciśnieniem tętniczym SHR”
- 2014-2015; 1MA/PM12/14/14; (Projekt Młodego Badacza Warszawski Uniwersytet Medyczny) KIEROWNIK: „Ocena aktywności układu

oksytocynergicznego w modelu zwierzęcym pozawałowej niewydolności serca i samoistnego nadciśnienia tętniczego”

- 2015-2016; 1 MA/PM12/15/15 (Projekt Młodego Badacza Warszawski Uniwersytet Medyczny) Warszawski Uniwersytet Medyczny); KIEROWNIK „Rola układu oksytocynergicznego w zwierzęcym modelu samoistnego nadciśnienia tętniczego SHR w spoczynku i w warunkach przewlekłego stresu”
- 2020-2022; 1MA/7/M/MG/N/20/20 PROMOTOR (mini-grant studencki Warszawski Uniwersytet Medyczny) „Ocena wpływu diety na zdolność pęcherzyków zewnątrzkomórkowych do modyfikacji rozległości uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mięśnia sercowego u szczurów”.