

Kraków 06 luty 2021



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Recenzja członka komisji habilitacyjnej
dotycząca osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej
doktora medycyny Wojciecha Wołyńca
adiunkta w Klinice Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych
Wydziału Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wydział Lekarski

I. Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr Wojciech Wołyńiec z wykształcenia jest lekarzem, w roku 1997 ukończył kierunek lekarski na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny). Jest specjalistą z zakresu chorób wewnętrznych i nefrologii. Od ponad 20 lat jest związany z gdańską uczelnią medyczną, na której przechodził kolejne etapy kariery akademickiej pracując jako młodszy asystent, asystent, a od roku 2013 jako adiunkt w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego GUM. W roku 2007 uzyskał stopień doktora nauk medycznych za rozprawę „Ocena aktywności enzymów lipogennych w tkance tłuszczowej chorych z przewlekłą niewydolnością nerek”. Promotorem w tym przewodzie był profesor Bolesław Rutkowski. Kandydat kieruje ponadto Oddziałem Nefrologii Szpitala Morskiego w Gdyni.

Katedra i Klinika

Chorób Metabolicznych

PL 31-501 Kraków

ul. Kopernika 15

tel. +48 12 424 83 31

+48 12 424 83 01

+48 12 424 83 00

fax +48 12 421 97 86

metabol@cm-uj.krakow.pl

metabol.cm-uj.krakow.pl

II. Ocena osiągnięcia naukowego „Zmiany wykładników ostrego uszkodzenia nerek i funkcji cewek nerkowych w czasie i po wysiłku fizycznym”.

Osiągnięcie naukowe zaprezentowane przez kandydata dotyczy aktywności fizycznej. Wysiłek fizyczny jest elementem zdrowego stylu życia, bez którego nie może się obejść żaden zdrowy organizm ludzki. Ćwiczenia fizyczne i sport stanowią element profilaktyki wielu chorób trapiących ludzkość, w tym otyłości, cukrzycy typu 2, schorzeń sercowo-naczyniowych i nowotworowych. Coraz więcej jednak osób, które nie uprawiają sportu wyczynowo, podejmuje się wysiłku fizycznego o bardzo dużym, wręcz ekstremalnym nasileniu. Tego rodzaju wysiłek może powodować nieoczekiwane i niepożądane efekty zdrowotne, w szczególności dotyczące nerek. Niestety, ilość nagromadzonych danych naukowych na ten temat jest zbyt mała, aby wydawać jednoznaczne rekomendacje profilaktyczne i terapeutyczne dotyczące takich wysiłków i ich potencjalnych konsekwencji. W ten właśnie kontekst badawczy wpisuje się przedstawione mi do recenzji osiągnięcie dr Wołyńca. Jako szeroko pojęty cel badawczy całego cyklu habilitant przyjął ocenę funkcji nerek w czasie i po wysiłku fizycznym w oparciu o klasyczne oraz nowoczesne metody szacowania wielkości filtracji kłębuszkowej i funkcji cewek nerkowych.

Dr med. Wojciech Wołyńiec przedstawił do oceny osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 8 publikacji o łącznym IF 14.2, punktacja MNiSW 342. Publikacje ukazały się w okresie lat 2016 - 2020. W przedstawionym cyklu 7 prac ma charakter oryginalny a jeden tekst jest listem do redakcji. We wszystkich tekstach kandydat jest pierwszym autorem. Z przedstawionych dokumentów, w tym oświadczeń współautorów, wynika, że do każdej pracy kandydat wniósł znaczący udział w proces ich powstawania.

Pierwsza praca oryginalna cyklu (wg. chronologii zaproponowanej przez habilitanta) pt. „*Glomerular filtration rate is unchanged by ultramarathon*” została opublikowana w czasopiśmie the Journal of Strength and Conditioning Research w roku 2018 (IF w roku

publikacji 3.01). Punktem wyjścia do przeprowadzenia opisanych w tej publikacji badań była obserwacja, że we wcześniejszych doniesieniach opisywano wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek (AKI) po nasilonym wysiłku fizycznym w oparciu o poziom kreatyniny i oszacowaną filtrację kłębkową (eGFR). W przedstawionym badaniu przyjęto inne podejście, bo obok wyliczania eGFR mierzono także klirens kreatyniny na podstawie pomiarów dokonanych we krwi i moczu u 20. osób (mężczyźni, średni wiek nieco ponad 40. lat) w trakcie bardzo intensywnego wysiłku fizycznego. Polegał on na biegu o długości 100 km, pomiary były dokonywane co 25 km. Spośród 17 uczestników, którzy ukończyli badanie u 7 na podstawie wyliczanego z poziomu kreatyniny eGFR można by rozpoznać AKI. Obserwacji tej nie potwierdzono jednak u tych osób w oparciu o obliczany klirens kreatyniny. Tak więc użycie tego właśnie pomiaru w przeciwieństwie do szeregu innych badań nie potwierdziło negatywnego wpływu ultramaratonu na funkcję nerek.

Drugi tekst został opublikowany w piśmie the International Journal of Environmental Research and Public Health w roku 2019 (IF- 2,47, 70 pkt KBN); jego tytuł to *“Changes in water soluble uremic toxins and urinary acute kidney injury biomarkers after 10- and 100-km runs”*. Celem badania była ocena zmian po wysiłku w poziomach, tradycyjnych i nowych, proponowanych w ostatnich latach, markerów uszkodzenia nerek oznaczanych we krwi i moczu. Do badania włączono 17 biegaczy, 14 mężczyzn i 3 kobiety, średni wiek nieco ponad 36 lat. Badani wykonywali wysiłek fizyczny polegający na biegu na 10 km i 100 km. Badacze pobierali próbki krwi i moczu przed i bezpośrednio po wysiłku celem oceny markerów AKI. Znamienny wzrost poziomu ocenianych markerów dotyczył większości ocenianych cząsteczek. Dwa z nich jednak nie zmieniły swoich poziomów - N-tlenek trimetyloaminy (TMAO) i asymetryczna dimetyloargininy (ADMA). Na podstawie tych wyników badacze formułują wniosek, że wobec faktu, że zmiany dotyczą wszystkich biegaczy, to wydają się

one być reakcją fizjologiczną. Wskazują też na nowe markery, które wydają się być szczególnie przydatne w ocenie AKI po wysiłku fizycznych - poziom cystatyny C w moczu (uCyst-C) oraz poziom lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii w moczu (uNGAL).

Kolejna praca w cyklu składającym się na osiągnięcie, w której dr Wołyniec jest pierwszym autorem to tekst "Urinary kidney injury molecule-1 but not urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin is increased after short maximal exercise", który ukazał się w piśmie *Nephron* w roku 2018 (IF – 2,0; punkty MNiSW 30). Celem pracy była ocena zmian dwóch nowych markerów AKI - uNGAL i uKIM-1 – po intensywnym wysiłku fizycznym, który powodował albuminurię. Do eksperymentu włączono 10 mężczyzn i 9 kobiet, średni wiek nieco powyżej 35 lat, średnie BMI u obu płci odpowiadał normom. Badani poddani zostali stopniowanemu wysiłkowi na bieżni, podczas którego mierzono maksymalne zużycie tlenu. Analiza markerów oraz wtórnie wyliczanych wskaźników AKI miała miejsce w próbkach moczu pobieranych bezpośrednio przed i po wysiłku fizycznym. Wyniki analiz potwierdziły zgodnie z wyjściowym założeniem wystąpienie albuminurii w poddanej wysiłkowi grupie (wzrost do 114.35 mg/g). W analizie wykazano także wzrost uKIM-1 z 849.02 do 1,243.26 pg/mL ($p < 0.05$), inne markery nie wykazały znamiennej zmiany. Co ciekawe, powysiłkowy wzrost uKIM-1 nie korelował z albuminurią. W wnioskach dr Wołyński i współbadacze stwierdzają, że uKIM-1 jest czułym markerem dysfunkcji nerek i podkreśla, że zmiana poziomu tego markera wystąpiła w bardzo krótkim czasie.

Czwarta praca z cyklu składającego się na osiągnięcie jest listem do redakcji pisma *Wilderness Environmental Medicine*, który jest komentarzem do publikacji Little et al. z 2019, dotyczącej oznaczania kreatyniny po dużym wysiłku fizycznym. Praca ta nie zawiera własnych danych oryginalnych kandydata.

Piąta z prac jest artykułem oryginalnym „*Biochemical markers of renal hypoperfusion, hemoconcentration and proteinuria after extreme physical exercise.*” z pisma *Medicina-Lithuania* z roku 2019 (IF - 1,467, punktacja MNiSW: 40). Punktem wyjścia tej pracy są badania and markerami hipoperfuzji nerek, które mogą być w praktyce zastosowane w diagnostyce różnicowej AKI. Celem badania była ocena zmian w hipoperfuzji nerek i albuminurii po biegu na dystansie 100 km. Ocenę tą przeprowadzono u 27 zdrowych mężczyzn (średni wiek 38.04 ± 5.64 lat), u których wykonano pobranie krwi i moczu bezpośrednio przed i po biegu. Autorzy opisali zmiany w stopniu albuminuria i poziomach markerów oraz wtórnie wyliczanych wskaźników nerkowej hipoperfuzji. W szczególności u 15 biegaczy wystąpiła ciężka hipoperfuzja, której towarzyszył wzrost albuminurii. Poziom tej ostatniej był większy u mężczyzn, u których wystąpiła ciężka hipoperfuzja nerkowa. We wnioskach autorzy wskazują na fakt, że około połowa biegaczy miała wykładniki hipoperfuzji po ekstremalnym wysiłku fizycznym. Fakt ten mógł odegrać rolę w wystąpieniu powysiłkowej proteinurii.

Szosta z prac cyklu jest artykułem oryginalnym „*Changes in electrolytes and uric acid excretion during and after a 100 km run.*” z pisma *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents z roku 2018*” (IF – 1,5, punktacja MNiSW 20). Dotyczy ona zmian w gospodarce wodno-elektrolitowej oraz metabolizmie puryn, które związane są ze znaczącym wysiłkiem fizycznym. Zmiany te, w szczególności o typie hiperkaliemii i hiperurykemii, są dobrze udokumentowane naukowo w odniesieniu do standardowych wysiłkach fizycznych. Celem omawianego artykułu wchodzącego w skład cyklu była ocena zmian elektrolitowych oraz poziomu kwasu moczowego po bardzo dużym wysiłku fizycznym w grupie dwudziestu osób, którzy wzięli udział w biegu na 100 km (średni wiek uczestniczących 40.75 ± 7.15 lat). Krew celem dokonania oznaczeń pobierano przed i po biegu oraz w kilku równomiernie rozłożonych punktach czasowych podczas jego trwania. Dokonano pomiaru elektrolitów,

kwasy moczowe oraz wybranych hormonów i parametrów zapalnych. Badacze opisali zwiększenie znamienne zwiększenie poziomu sodu, potasu, kreatyniny i kwasu moczowego. Opisano także zwiększenie wydalania potasu, ale nie kwasu moczowego, w moczu oraz zmniejszenie utraty sodu, co autorzy łączą ze zmniejszeniem przepływu krwi przez nerki z zmianami dotyczącymi reabsorpcji. Wspomniane wyniki są podstawą do formułowania wniosków występowania zmian w wydalaniu elektrolitów, ale nie kwasu moczowego, podczas dużego wysiłku fizycznego.

Kolejna praca została opublikowana w piśmie *Biology of sport* w roku 2020 (Impact Factor 2,2; punktacja MNiSW 70) pod tytułem "*Factors influencing post-exercise proteinuria after marathon and ultramarathon races*". Celem stawianym sobie przez badaczy była analiza czynników wpływających na nasilenie białkomoczu po biegu maratońskim lub ultramaratońskim. W eksperymencie brały udział dwie grupy mężczyzn o charakterystyce i liczebności zbliżonej do opisanych powyżej. W badaniu oznaczano utratę białek w moczu (wskaźnik ACR) przed i po wysiłku oraz poziom we krwi wybranych markerów zapalnych i metabolicznych. Przeprowadzona analiza statystyczna obejmowała między innymi związek między utratą białek w moczu a oznaczonymi we krwi parametrami. W wyniku przeprowadzonych analiz stwierdzono znamienne zwiększenie białkomoczu zarówno po maratonie jak i ultramaratonie (odpowiednio wzrost ACR z 6.41 do 21.96 mg/g oraz z 5.37 do 49.64 mg/g). Nie stwierdzono korelacji między tempem biegu a proteinurią. Prawie wszystkie analizy związku przyniosły ujemny wynik, wyjątkiem była negatywna korelacja między poziomem IL-6 a ACR po ultramaratonie. We wnioskach, autorzy stwierdzają, że proteinuria jest powszechnym zjawiskiem po wysiłku fizycznym i zwracają uwagę na związek z czasem trwania wysiłku. Jednocześnie wskazują na wartość dalszych badań role cytokin prozapalnych. Ostatnią pracą wskazaną przez dr Wołyńca do cyklu jest najstarsza chronologicznie publikacja z 2016 "*What does post-exercise proteinuria tell us about kidneys?*" opublikowana

w Central European Journal of Sport Sciences and Medicine (12 pkt MNiSW, bez IF). Podobnie jak niektóre wcześniej omawiane teksty, także ten dotyczy powysiłkowego białkomoczu. W tej publikacji oceniano związek między uNGAL, nowym markerem uszkodzenia cewek i tkanki śródmiąższowej nerek, a powysiłkowym białkomoczem. W badaniu przeprowadzonym wg. zbliżonego do wcześniej relacjonowanego schematu w grupie biegaczy po biegu na 10 km stwierdzono wzrost ACR. Wyjściowy poziom uNGAL pozytywnie korelował z nasileniem powysiłkowego białkomoczu. Autorzy konkludują, że może to wynikać z wyjściowego uszkodzenia cewkowo-śródmiąższowego nerek i formułują tezę, że tacy biegacze mają większe ryzyko przewlekłej choroby nerek.

W podsumowaniu oceny habilitacyjnego osiągnięcia naukowego doktora Wojciecha Wołyńca należy wskazać, że wszystkie 8 publikacji wchodzących w skład cyklu koncentruje się wokół problemu funkcjonowania nerek w warunkach intensywnego wysiłku fizycznego. Sumaryczny Impact Factor cyklu habilitacyjnego wynosi ponad 14 pkt a punktacja MNiSW 170. W tym kontekście przedstawione osiągnięcie należy ocenić pozytywnie. W opinii recenzenta zebrane w cykl artykuły oryginalne mają wspólny mianownik tematyczny stanowiący uzasadnienie do ich łącznej prezentacji. Uzyskane wyniki wnoszą nowe dane do obszaru nefrologii i medycyny sportowej. Większość z analizowanych artykułów zostało opublikowanych w pismach z Impact Factor. Parametry bibliometryczne należy uznać wystarczające, spełniające z nadatkiem oczekiwania stawiane osiągnięciom habilitacyjnym w dyscyplinie nauki medyczne.

Stojąc na stanowisku, że fakt, iż przedstawione prace zostały ocenione przed przyjęciem do druku w periodykach naukowych, nie zwalnia z obowiązku ich krytycznej analizy w procesie habilitacyjnym, recenzent czuje się zobligowany do wskazania problemów. Po pierwsze, wszystkie prace oryginalne oparte są na tym samym prostym schemacie poddania intensywnemu wysiłkowi fizycznemu relatywnie niewielkiej grupy

zdrowych osób i oznaczeniach laboratoryjnych w markerów nerkowych. Jako recenzent chętnie widziałbym włączenie też prac o innym, bardziej złożonym schemacie eksperymentalnym. Liczba 8 prac wskazanych w osiągnięciu jest większa niż w większości wniosków habilitacyjnych, co wydaje się wynikać z tendencji do dzielenia publikacji wyników eksperymentów na mniejsze części. Niektóre aspekty, na przykład narastanie powysiłkowego białkomoczu, przewijają się w kilku pracach. Włączenie listu do redakcji do osiągnięcia wydaje mi się zbędne, tym bardziej, że wobec braku w nim własnych wyników nie powinien on podlegać ocenie. W końcu zabrakło chyba szerszych konkluzji, które mogłyby stanowić wkład w formułowanie wytycznych dotyczących profilaktyki nefrologicznej w warunkach znacznego wysiłku fizycznego.

W podsumowaniu części recenzji dotyczącej habilitacyjnego osiągnięcia naukowego, recenzent stwierdza, że mimo opisanych uchybień, całość spełnia bez wątpienia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym w naukach medycznych. Opisane uchybienia nie pozwalają mi jednak wnioskować o wyróżnienie osiągnięcia habilitacyjnego.

Ocena dorobku naukowego

Ocena aktywności naukowej kandydata dotyczy publikacji analizowanych po wyłączeniu (zgodnie z obowiązującymi przepisami) prac wchodzących w skład ocenianego wyżej osiągnięcia naukowego. Kandydat wskazał listę 54 publikacji oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków, które nie wchodzą w skład osiągnięcia. Wg. wyliczeń uczelnianej biblioteki ich Impact Factor sumuje się do ponad 38, a przy włączeniu jedynie prac oryginalnych do 25 pkt. Parametrem, który należy wskazać jako słabszy w całokształcie dorobku jest liczba artykułów oryginalnych (poza osiągnięciem), w których kandydat jest pierwszym autorem. Do tej kategorii można zaliczyć jedynie pozycję 4.23 i ewentualnie 4.12. Tematyka wykazanych publikacji koncentruje się wokół problemów nefrologicznych, we

wczesnej fazie rozwoju naukowego w szczególności dotyczy kwestii transplantacji nerek. Liczba cytowań kandydata w momencie przygotowywania dokumentacji przekraczała 100, zaś wskaźnik Hirscha wynosił w zależności od bazy danych naukowych wynosił 6 lub 7.

W ocenie recenzenta dorobek naukowy w zakresie wskaźników bibliometrycznych, poza liczbą artykułów oryginalnych jako pierwszy autor, nie odbiega od wymogów stawianych kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Kandydat był kierownikiem grantu NCN w konkursie Miniatura. Brał udział jako wykonawca w kilku innych projektach.

W podsumowaniu tej części recenzent uznaje dotychczasową aktywność naukową kandydata do stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki medyczne za spełniającą wymogi ustawowe.

Ocena działalności organizacyjnej kandydata

Kandydat jest aktywnym członkiem dwóch towarzystw naukowych - Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Morskiej, Tropikalnej i Podróży. Jako członek komitetu organizacyjnego brał udział w organizacji kilku konferencji, głównie w zakresie nefrologii. Opublikował szereg tekstów edukacyjnych dla pacjentów ze schorzeniami nerek. Opiekował się studentami GUM w zakresie pracy z kołem naukowym. Recenzentowi nie udało się odnaleźć w dostarczonych dokumentach informacji na temat prowadzenia przez kandydata zajęć dydaktycznych na uczelni.

Podsumowanie i wnioski

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr med. Wojciecha Wołyńca spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitacyjnego w dyscyplinie nauki medyczne. Ma ono wkład w obecny stan wiedzy

w zakresie obszaru, którego dotyczy tj. nefrologii i medycyny sportowej, nosi także pewne cechy oryginalności. Podobnie aktywność naukowa wyrażona publikacjami oryginalnymi cechuje się spełnieniem wymagań ustawowych. Dlatego też działając jako recenzent komisji habilitacyjnej zwracam się właściwej Rady Dyscypliny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie wyżej wymienionemu stopnia doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. med. Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Collegium Medicum UJ