

Dr hab.n.med. Marek Stajgis
Katedra Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Poznań, 15 08 2016 r.

RECENZJA
dorobku naukowego, działalności dydaktycznej
i rozprawy habilitacyjnej

**p.t. „Rola nowych markerów ultrasonograficznych (kompleks błona wewnętrzna –
błona środkowa tętnic szyjnych) i biochemicznych (adiponektyna, sVCAM-1,
galektyna-3) jako czynników diagnostycznych i prognostycznych w ogólnoustrojowym
procesie miażdżycy”.**

Dr n. med. Anny Lisowskiej
Adiunkta w Klinice Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Oceny dorobku naukowego Dr n.med. Anny Lisowskiej dokonałem w oparciu o przedstawione autoreferat, spisy publikacji, streszczeń i referatów oraz oryginały i kserografie opublikowanych prac. W ocenie wziąłem również pod uwagę znajomość Dr n.med. Anny Lisowskiej ze wspólnych sympozjów i spotkań kardiologiczno-radiologicznych. Jest ona bardzo doświadczonym kardiologiem, posiada bardzo wartościowy dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Materiał pracy habilitacyjnej Dr n.med. Anny Lisowskiej stanowi szczegółowe i kompleksowe omówienie 6 oryginalnych prac, opublikowanych w krajowych i zagranicznych czasopismach naukowych w latach 2009-2016. Mogę stwierdzić, że omawiana praca jest ukoronowaniem wieloletnich, intensywnych badań naukowych Habilitantki nad tym jak ważnym problemem klinicznym, jakim jest miażdżyca.

Miażdżyca naczyń wieńcowych objawiająca się jako choroba niedokrwienności serca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów u mężczyzn w średnim wieku i drugą co do częstości u kobiet. Dlatego tak ważne jest jej wczesne wykrycie i podjęcie odpowiedniego leczenia. Coraz większy nacisk kładzie się na identyfikację osób z miażdżycą w stadium przedklinicznym, ponieważ istotny odsetek osób z ostrymi zespołami wieńcowymi stanowią pacjenci z niemym klinicznie przebiegiem choroby. Miażdżyca jest procesem ogólnoustrojowym obejmującym różne łożyska naczyniowe i występuje jednocześnie w wielu tętnicach powodując objawy niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego, narządów jamy brzusznej lub kończyn dolnych. Jawną klinicznie miażdżycę poprzedza okres występowania zmian morfologicznych w ścianie naczynia. Objawia się to pogrubieniem błony wewnętrznej i środkowej tętnicy, które można bardzo dobrze uwidocznić w badaniach ultrasonograficznych tętnic szyjnych. Punktem wyjściowym procesu miażdżycowego jest czynnościowe lub strukturalne uszkodzenie śródbłonna naczyń, prowadzące do naruszenia jego integralności, a w efekcie do zaburzeń czynności humoralnej i wydzielniczej. Klasycznymi czynnikami ryzyka rozwoju tej choroby są: wiek, płeć męska, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość, cukrzyca, palenie papierosów, nieprawidłowa dieta i mała aktywność ruchowa). Ciągłe jednak poszukuje się nowych markerów celem lepszej stratyfikacji tego ryzyka. Takimi markerami mogą być: adiponektyna (białko wydzielane przez tkankę tłuszczową), VCAM-1 (molekuła adhezyjna pojawiająca się na powierzchni komórek śródbłonna) oraz galektyna-3 (mediator odpowiedzi zapalnej).

Wyniki badań przeprowadzonych przed dr n.med. Annę Lisowską w ramach rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Ocena zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej i udowej u pacjentów z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową”, skłoniły Autorkę do kontynuacji badań w tym kierunku.

Celem pierwszej pracy wchodzącej w skład rozprawy habilitacyjnej (**Lisowska A. i wsp.: Atherosclerosis 2009; 202, 2: 470-475**) była próba odpowiedzi na pytanie, czy grubość kompleksu Intima/Media (IMT) w tętnicy szyjnej i udowej pozwala przewidzieć występowanie i stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Analizując wyniki badań u 200 chorych, Autorka zaobserwowała istotnie wyższe wartości kompleksu IMT u pacjentów z chorobą wieńcową w porównaniu do grupy kontrolnej. Obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach obwodowych stwierdzono tylko u chorych z chorobą wieńcową. Dodatkowo wykazano, że wartość GFR była istotnie niższa u osób z chorobą trójnaczyńową w porównaniu do pacjentów ze zwężeniem jednego lub dwóch naczyń wieńcowych. Praca ta

była pierwszym doniesieniem klinicznym oceniającym znaczenie pomiaru IMT w tętnicach obwodowych w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Celem drugiej pracy z tego cyklu (**Lisowska A. i wsp.: Advances in Medical Sciences, 2012; 57, 1:112-117**) była ocena możliwości wykorzystania pomiarów IMT w tętnicach obwodowych do monitorowania progresji miażdżycy w grupie pacjentów po przeżytym zawale serca oraz określenie wpływu leczenia farmakologicznego na wartość kompleksu IMT w tej grupie chorych. Grupa badanych obejmowała 70 mężczyzn (śr. wieku $52,8 \pm 8,4$ lat) po przeżytym zawale serca. U wszystkich chorych przeprowadzono badania ultrasonograficzne tętnicy szyjnej i udowej w trakcie hospitalizacji oraz po okresie obserwacji wynoszącym średnio $3,8 \pm 1,3$ lata. Wyjściowo stwierdzono istotnie wyższe wartości kompleksu IMT zarówno w opuszcze tętnicy szyjnej jak i w tętnicy udowej z porównaniu do wartości referencyjnych. W badaniach kontrolnych Habilitantka dokonała wielu ciekawych obserwacji. Niezależnie od stosowanego leczenia farmakologicznego i dawek leków wykazano wzrost wartości kompleksu IMT w badanych tętnicach w porównaniu do wartości wyjściowych, przy czym pacjenci biorący leki nieregularnie lub w mniejszych dawkach mieli istotnie statystycznie wyższe wartości IMT w porównaniu do pozostałej grupy chorych. Drugim ważnym spostrzeżeniem był fakt częstszego występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie obserwacji u chorych z wyższymi wartościami IMT. Progresja IMT o 0.2 mm na rok korelowała z 2-krotnym wzrostem ryzyka incydentów sercowych. Jednak najważniejszą klinicznie informacją w tej pracy jest stwierdzenie wzrostu wartości kompleksu IMT w grupie pacjentów leczonych farmakologicznie zgodnie z obowiązującymi standardami.

Do opublikowania 3 pracy naukowej w ocenianym cyklu (Knapp M., **Lisowska A. i wsp.: Advances in Medical Sciences, 2013; 58, 1: 44-49**) skłoniły Autorkę rozbieżne dane dotyczące związku subklinicznej niedoczynności tarczycy ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Subkliniczna niedoczynność tarczycy, poprzez wpływ na gospodarkę lipidową (wzrost frakcji LDL cholesterolu) oraz bezpośrednio oddziaływanie hormonów na mięsień sercowy może stanowić niezależny czynnik ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Stąd głównym celem w tym badaniu klinicznym była ocena perfuzji miokardium z wykorzystaniem echokardiografii kontrastowej oraz ultrasonograficzny pomiar kompleksu IMT w tętnicach obwodowych u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Grupę badaną stanowiło 40 młodych kobiet bez współistniejących objawów choroby wieńcowej.

Wyniki badań wykazały, że perfuzja miokardium zarówno w spoczynku jak i na szczycie obciążenia była istotnie niższa u pacjentek z niedoczynnością tarczycy w porównaniu do grupy kontrolnej a średnie wartości kompleksu IMT w grupie pacjentek z niedoczynnością tarczycy były istotnie wyższe niż u osób zdrowych. Autorka zaobserwowała również w grupie pacjentek z wyższymi wartościami IMT w tętnicy szyjnej wewnętrznej istotne zmniejszenie perfuzji miokardium w trakcie testu dobutaminowego w obrębie przedniej ściany lewej komory. Uzyskane wyniki zasugerowały że młode osoby z subkliniczną niedoczynnością tarczycy znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jest to praca nowatorska. Według mojej wiedzy jest to pierwsza opublikowana praca na świecie porównująca perfuzję miokardium i wartości IMT u młodych pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Echokardiograficzne testy obciążeniowe z użyciem środków kontrastowych uważane są za badania bezpieczne i umożliwiają wczesne wykrycie zaburzeń perfuzji miokardium na poziomie mikrokążeń.

Habilitantka podjęła także badania nad możliwością wykorzystania białek takich jak adiponektyna, VCAM-1 czy galektyna-3 jako nowych markerów biochemicznych zwiększających wartość predykcijną dotychczasowych skal oceny ryzyka występowania miażdżycy. Celem czwartej pracy w omawianym cyklu doniesień naukowych (**Lisowska A. i wsp.: Clinica Chimica Acta, 2012: 413, 7-8, s. 749-752**) była ocena, czy adiponektyna może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej i odzwierciedlać stopień jej zaawansowania oraz czy stężenie adiponektyny wykazuje związek z klasycznymi i nowymi (pomiar IMT) markerami ryzyka sercowo-naczyniowego. Materiał badawczy stanowiła grupa 165 pacjentów, którzy ze wskazań klinicznych mieli wykonaną koronarografię. Chorych podzielono na grupę 143 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową, oraz grupę kontrolną 22 pacjentów bez zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Istotnie niższe stężenie adiponektyny stwierdzono w grupie pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki badań wykazały, że stężenie adiponektyny nie korelowało ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, natomiast wartości kompleksu IMT były istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej w stosunku do kontrolnej i korelowały również ze stopniem zaawansowania miażdżycy. Ważnym klinicznie jest fakt niezaobserwowania zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a wartością kompleksu IMT tętnic szyjnych w badanej grupie pacjentów. W omówieniu

wyników tej pracy Habilitantka wykazała, że adiponektyna jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, ale nie stopnia jej zaawansowania.

W piątej pracy naukowej włączonej do rozprawy habilitacyjnej (**Lisowska A. i wsp.: *Advances in Medical Sciences*, 2015: 60, 1, s. 101-106**) Autorka podjęła badania nad możliwością wykorzystania innej cząsteczki - VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) jako wczesnego markera miażdżycy, celem tego badania była również odpowiedź na pytanie, czy VCAM-1 może być czynnikiem predykcyjnym przyszłych zdarzeń sercowych. Grupę badaną stanowiło 78 pacjentów hospitalizowanych z powodu świeżego zawału serca, a grupę kontrolną - 30 zdrowych ochotników dobranych pod względem płci i wieku. W badanej grupie pacjentów z zawałem serca stężenie sVCAM-1 było istotnie wyższe niż w grupie osób bez objawów choroby wieńcowej. Dodatkowo, stężenie sVCAM-1 nie korelowało ze stężeniem troponiny – co skłania do przypuszczenia, iż wzrost stężenia sVCAM-1 w tej grupie chorych wynika z obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Nie stwierdzono natomiast istotnej zależności pomiędzy stężeniem sVCAM-1 a wartością IMT w tętnicy szyjnej; nie zaobserwowano również związku pomiędzy stężeniem sVCAM-1 a stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Autorka zauważyła jednak, że istotnie niższe były stężenia sVCAM-1 u pacjentów z zawałem serca bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych. Uzyskane wyniki pozwalają założyć, iż stężenie sVCAM-1 (a nie wartość kompleksu IMT) może być czynnikiem predykcyjnym zwiększonej śmiertelności w grupie pacjentów po przebytych zawałach serca. Powyższa praca była pierwszym badaniem grupy chorych ze średnioterminowym okresem obserwacji. Wcześniejsze doniesienia w piśmiennictwie światowym dotyczyły jedynie 6-miesięcznego okresu obserwacji. Wydaje mi się jednak, że konieczne są duże, wieloośrodkowe badania kliniczne, aby potwierdzić uzyskane wyniki.

Ostatnia praca naukowa prezentowana przez Habilitantkę (**Lisowska A. i wsp.: *Atherosclerosis* 2016, 246, s. 309-317**) dotyczy oceny mediatora odpowiedzi zapalnej galektyny-3 (Gal-3) jako niezależnego czynnika ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej i określenia, czy ta cząsteczka może odzwierciedlać stopień jej zaawansowania. Badania przeprowadzono w grupie 233 kolejnych pacjentów hospitalizowanych z powodu świeżego zawału serca oraz w grupie 100 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową potwierdzoną angiograficznie). Grupę kontrolną stanowiło 100 zdrowych ochotników dobranych pod

względem wieku i płci. W grupie badanej stężenie Gal-3 było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej; co więcej, chorzy z chorobą wielonaczyniową mieli istotnie wyższe wartości Gal-3 w porównaniu do chorych ze zmianami miażdżycowymi w 1 lub 2 tętnicach wieńcowych. Autorka jako pierwsza na świecie wykazała, że nie ma istotnych różnic w stężeniu Gal-3 pomiędzy pierwszą a piątą dobą zawału serca, stąd ten biomarker może być oznaczany w dowolnej fazie ostrego zespołu wieńcowego. Innym ważnym wnioskiem jest wykazanie związek poziomów Gal-3 z wartościami kompleksu IMT w tętnicy szyjnej. Chorzy, którzy mieli wysokie wartości Gal-3 (> 9.6 ng/mL) byli starsi, z wielonaczyniową chorobą wieńcową, mieli istotnie niższy GFR oraz znamienne wyższe wartości IMT w tętnicy szyjnej wspólnej i opuszce. Istotnie częściej stwierdzano również u nich blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych. Praca ta jest pierwszym na świecie doniesieniem klinicznym potwierdzającym związek pomiędzy stężeniem Gal-3 a wartością kompleksu IMT w tętnicach szyjnych.

Właściwa praca habilitacyjna liczy 17 stron i jej układ jest klasyczny dla tego typu rozpraw. Składa się z typowych, zasadniczych podrozdziałów, których objętość jest właściwie wyważona. Materiał kliniczny rozprawy wraz z grupami kontrolnymi stanowi łącznie 1062 badanych osób – jest to olbrzymi materiał badawczy i upoważnia on do sformułowania 8 wniosków końcowych mających istotne znaczenie praktyczne. Przejrzyście sformułowane wnioski ze swoich prac badawczych Habilitantka przedstawiła na stronach nr 16 i 17. Są one odzwierciedleniem olbrzymiej wiedzy Autorki o rozległej problematyce diagnostycznej i terapeutycznej miażdżycy; mój nieklamany podziw budzi umiejętność spójnego i przejrzystego połączenia szeregu problemów klinicznych.

Piśmiennictwo zamieszczone przez Autorkę na stronach 17-20 jest ograniczone i liczy tylko 21 pozycji. Według mnie skromne piśmiennictwo nie jest wadą w tej pracy, co zasługuje na podkreślenie – jest ono bardzo precyzyjnie dobrane, duży odsetek stanowią publikacje anglojęzyczne z ostatnich lat.

Całą pracę habilitacyjną charakteryzuje staranny poziom edytorski, a co najważniejsze – jest ona napisana przejrzystą i łatwą w odbiorze polszczyzną (co jest obecnie dużą rzadkością, pogląd ten wyrażam na podstawie lektury recenzowanych przez mnie innych rozpraw). Wszystko to sprawia, że pracę Dr n.med. Anny Lisowskiej czyta się z wielką przyjemnością. Pod względem merytorycznym mogę ocenić, że praca ma dużą wartość poznawczą, a wyniki badań przedstawione w pracy stanowią oryginalne i ważne dla postępu naukowego osiągnięcie Habilitantki.

Wniosek końcowy

Po szczegółowym zapoznaniu się z dorobkiem naukowym, organizacyjnym i dydaktycznym Habilitantki, uważam że w pełni dowodzi on wieloletniej, twórczej i zaangażowanej aktywności zawodowej. Jednoznacznie wskazuje też, że Dr n.med. Anna Lisowska posiada dużą pasję poznawczą oraz doskonale opanowała technikę prowadzenia badań naukowych i przedstawiania ich wyników, zarówno w formie publikacji jak i prezentacji zjazdowych. Ważną zaletą Habilitantki jest umiejętność współpracy z przedstawicielami innych dziedzin medycyny i propagowanie swoich osiągnięć naukowych wśród lekarzy innych specjalności.

Praca habilitacyjna zarówno pod względem formalnym jaki i merytorycznym spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Uważam, że doświadczenie zawodowe, działalność dydaktyczna, dotychczasowy dorobek naukowy oraz rozprawa habilitacyjna upoważniają Dr n.med. Anny Lisowskiej do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

W oparciu o powyższe mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Dr n. med. Anny Lisowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Dr hab.n.med. Marek Stajgis