

Prof. dr hab. med. Piotr Hoffman
Klinika Wad Wrodzonych Serca
Instytut Kardiologii
04-628 Warszawa
Alpejska 42

**Opinia sporządzona na podstawie dokumentacji przewodu habilitacyjnego
na temat dorobku naukowego dr n med. Anny Lisowskiej**

Adiunkt w Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Kierownik
Kliniki: Prof dr hab. med. Włodzimierz J. Musiał

Życiorys i przebieg pracy zawodowej

Dr n med. Anna Lisowska ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku uzyskując Dyplom Lekarza w roku 1997. Po ukończeniu studiów podjęła pracę w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku jako asystent. W roku 2001 została zatrudniona w Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego kierowanej przez prof. Włodzimierza Musiała, początkowo na etacie asystenta a od roku 2013 – adiunkta. W tym czasie zdobywała kolejne stopnie specjalizacji lekarskiej (w zakresie chorób wewnętrznych I stopnia w 2000 rok, II stopnia 2005, kardiologia 2009). Równolegle rozwijała się jako naukowiec czego podsumowaniem jest obrona pracy doktorskiej: *Ocena zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej i tętnicy udowej u pacjentów z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową*. Promotorem dysertacji był prof. Włodzimierz Musiał a recenzentami prof. Jolanta Małyszko i prof. Piotr Podolec.

Ocena osiągnięcia naukowego:

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

Na recenzowane osiągnięcie naukowe składa się sześć oryginalnych prac badawczych opublikowanych w znaczących anglojęzycznych pismach naukowych. W pięciu z nich dr Lisowska jest pierwszym autorem, odpowiedzialnym za koncepcję pracy, udział w części klinicznej, opracowanie wyników, dyskusję oraz odpowiednie przygotowanie manuskryptu.

W jedynej pracy, w której jest drugim Autorem, jej udział był także bardzo znaczący (m.in. opracowanie koncepcji pracy, udział w wykonaniu części klinicznej, dyskusja nad wynikami) oceniony na 50%. Łączny wskaźnik oddziaływania (IF) cyklu habilitacyjnego wynosi 14,231, a punktacja MNiSW 147.

Analizując recenzowany cykl prac trzeba zwrócić uwagę na konsekwencję badawczą dr n med Anny Lisowskiej. Kontynuując wczesne zainteresowanie rozwojem, diagnostyką i powikłaniami miażdżycy, które już były przedmiotem rozprawy doktorskiej, za cel główny obrała sobie badanie stopnia jej zaawansowania i znaczenie rokownicze różnych metod obrazowania i stężenia wybranych biomarkerów. We wnioskach prac oryginalnie łączy uzyskane wyniki, co jest nowatorskim podejściem do kompleksowej oceny tej grupy chorych.

W pracy *Intima-media thickness is a useful marker of the extent of coronary artery disease in patients with impaired renal function*. (Atherosclerosis,2009;202,2:470-475) na podstawie analizy danych uzyskanych w grupie 231 pacjentów z uszkodzeniem czynności nerek wykazała wpływ IMT w tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej wspólnej, wieku oraz palenia papierosów na zaawansowanie choroby wieńcowej ocenianej angiograficznie. Wartość pracy podnosi fakt, że było to pierwsze opracowanie wskazujące na rokownicze znaczenie grubości kompleksu intima – media (IM) w u chorych z upośledzoną funkcją nerek.

Zainteresowanie wykorzystaniem pomiarów IMT do oceny progresji miażdżycy Habilitantka kontynuowała badając chorych po przebytym zawale serca. Wykazała, że chorzy nie stosujący się do zaleceń lekarskich mają większą progresję grubości kompleksu IM w wieloletniej obserwacji niż chorzy do nich się stosujący. Niestety, w tej drugiej grupie zarejestrowano także progresję IMT, co Autorka wiąże z suboptymalną opieką po zawale serca. Ten wniosek, po latach, nadal pozostaje aktualny i potwierdzony przez dane dotyczące znaczącego wzrostu śmiertelności po leczeniu OZW w kolejnych latach po incydencie . Wyniki pracy zostały opublikowane w 2012 roku - *The importance of intima-media thickness (IMT) measurements in monitoring of atherosclerosis progress after myocardial infarction*. Advances in Medical Sciences, 2012; 57, 1:112-117

Ultradźwiękowe obrazowanie ściany tętnic dokładnie definiuje obecność i zaawansowanie procesu miażdżycowego badanego łożyska. W kolejnej pracy dr Anna Lisowska, jako członek zespołu badawczego, podjęła się ambitnego zadania analizy współistniejących wysiłkowych zaburzeń perfuzji mięśnia lewej komory, ocenianych metodą echokardiografii kontrastowej w grupie chorych z subkliniczną niedoczynnością

tarczycy. Ciekawym wnioskiem pracy jest wykazanie zarówno spoczynkowych jak i wysiłkowych zaburzeń perfuzji mięśnia lewej komory tej grupy chorych. Towarzyszyła im nieco zwiększona grubość kompleksu IM, choć pozostająca w granicach normy. Publikacja - *Myocardial perfusion and intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism*. *Advances in Medical Sciences*, 2013; 58, 1: 44-49.

Dr n med. Anna Lisowska potwierdziła w swoich pracach znaczenie grubości kompleksu IM dla prognozowania powikłań sercowo-naczyniowych chorych z miażdżycą. Kolejnym wątkiem, który zdecydowała się podjąć w swojej pracy badawczej jest ocena znaczenia markerów biochemicznych miażdżycy i ich związku z wynikami badań obrazowych. Pomysł dowodzi szerokiego spojrzenia na zagadnienia związane z rozpoznaniem i oceną predykcją miażdżycy. W kolejnej pracy u 165 chorych u których ze wskazań klinicznych wykonano koronarografię i pomiar kompleksu IM oceniono stężenie adiponektyny. Istotnie niższe stężenie adiponektyny stwierdzono w grupie pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym nie korelowało ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a wartością kompleksu IMT tętnic szyjnych w badanej grupie pacjentów. Podsumowując, adiponektyna okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, ale nie stopnia jej zaawansowania. Ciekawą obserwacją był brak korelacji pomiędzy IMT a stężeniem biomarkera. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła przydatność oznaczania adiponektyny jako niezależnego czynnika rozwoju miażdżycy (ale nie stopnia jej zaawansowania). *Adiponectin - An independent marker of coronary artery disease occurrence rather than a degree of its advancement in comparison to the IMT values in peripheral arteries*. *Clinica Chimica Acta*, 2012: 413, 7-8, s. 749-752.

Innym biomarkerem miażdżycy, badanym przez dr Lisowską, jest VCAM-1 – molekula adhezyjna powierzchni komórek, ulegająca ekspresji pod wpływem czynników wywołujących miażdżycę. W grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym oznaczano jej stężenie i wykazano podwyższenie u chorych z zawałem serca, przy czym nie wykazano korelacji z stężeniem troponin. Co ciekawe, nie wykazano korelacji z IMT ani z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych. Bardzo ciekawych danych dostarczyła obserwacja odległa. Chorzy, którzy zmarli, charakteryzowali się wysokim stężeniem VCAM-1 co nasuwa Autorce przypuszczenie, iż to właśnie stężenie badanego biomarkera a nie IMT może mieć informację predykcją u chorych po zawale serca. Wymaga to kontynuacji badań i potwierdzenia znaczenia tego ciekawego znaleziska. Publikacja -

sVCAM-1 concentration and carotid IMT values in patients with acute myocardial infarction - Atherosclerotic markers of the presence, progress and prognosis. Advances in Medical Sciences, 2015: 60, 1, s. 101-106.

Kolejne badanie było oparte o analizę stężeń galektyny-3, mediatora reakcji zapalnej i włóknienia, której podwyższoną ekspresję wykazano u chorych z niestabilną chorobą wieńcową. Autorka postanowiła zweryfikować hipotezę, czy oznaczanie stężenia tego biomarkera dostarczy dodatkowych korzyści w interpretacji IMT obrazującego obecność i stopień zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Szeroko zakrojone badanie dotyczyło 233 chorych z zawałem serca i 100 z stabilną chorobą wieńcową. Wyniki porównano z danymi 100 zdrowych ochotników. Stężenie Gal-3 było wyższe u chorych z chorobą wieńcową, bardziej u chorych z wielonaczyniową postacią. Nie stwierdzono różnic pomiędzy stężeniem biomarkera w grupie STEMI i n-STEMI, nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem Gal-3 i troponinami. Należy podkreślić, że badanie to po raz pierwszy wykazało związek stężenia galektyny-3 z grubością kompleksu IM a także prognostyczną wartość podwyższonego stężenia w czasie ostrej fazy zawału serca dla śmiertelności ogólnej w obserwacji średnioterminowej. Publikacja - *Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: a mid-term prospective cohort study. Atherosclerosis 2016, 246, s. 309-317. doi.10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.022*

Opracowanie cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe upoważniło Habilitantkę do sformułowania w pełni uprawnionych wniosków dotyczących ultrasonograficznego pomiaru grubości kompleksu IM, który:

1. jest dobrym markerem zarówno obecności, jak i stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Jako badanie nieinwazyjne, proste i szeroko dostępne może być wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w wybranych grupach pacjentów
2. może służyć jako wczesny marker subklinicznej miażdżycy w grupie chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek oraz młodych chorych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, u których koreluje z zaburzeniami perfuzji miokardium
3. pozwala monitorować skuteczność farmakoterapii u pacjentów po przebytym zawałe serca i może być parametrem wskazującym na konieczność intensyfikacji stosowanego leczenia.

Prace oceniające rolę zmiany stężenia biomarkerów dowodzą, że:

1. niskie stężenie adiponektyny jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania choroby wieńcowej i koreluje z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, nie odzwierciedla jednak stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.
2. stężenie sVCAM-1 jest użytecznym wskaźnikiem obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, ale nie stopnia ich zaawansowania. sVCAM-1 może być czynnikiem predykcyjnym zwiększonego ryzyka zgonu w grupie pacjentów po przebytych zawale serca.
3. Gal-3 jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania choroby wieńcowej, natomiast wartość kompleksu IMT jest lepszym wskaźnikiem zaawansowania miażdżycy. Zarówno stężenie Gal-3 > 8.7 ng/ml jak i podwyższone wartości IMT w opuszcze tętnicy szyjnej okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zwiększonej śmiertelności ogólnej w grupie pacjentów po przebytych zawale serca w średnioterminowej obserwacji.

Niejako podsumowaniem całości są dwa kolejne wnioski:

1. zarówno wartość kompleksu IMT w tętnicach obwodowych jak i stężenia białek takich jak: adiponektyna, VCAM-1 czy galektyna-3, są dobrymi markerami występowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i mogą być wykorzystywane w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Niektóre z nich mają również znaczenie prognostyczne.
2. największą wartością diagnostyczną i prognostyczną odznaczają się pomiar grubości kompleksu IMT i stężenia galektyny-3.

Analizując cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe należy z całą mocą podkreślić wieloletnią konsekwencję badawczą dr n med. Anny Lisowskiej dotyczącą poruszanej problematyki, precyzyjny sposób realizacji oraz oryginalne wnioskowanie. Połączenie danych z metod obrazowych z oceną biochemiczną stanowi rzadki sposób poszukiwania dodatkowych informacji o badanej materii. W przypadku recenzowanych prac dotyczy ona miażdżycy w różnych łożyskach naczyniowych, co ma ogromne znaczenie wobec epidemicznego rozpowszechnienia tej choroby. Zwraca uwagę duża liczebność badanych grup. Prace mają znaczenie międzynarodowe a ich wysoki aspekt praktyczny sprawia, że znajdują zastosowanie w codziennej pracy klinicznej.

Ocena aktywności naukowej

Łącznie, dr n med. Anna Lisowska opublikowała 78 prac, w tym 29 prac oryginalnych (w tym 6 stanowiących rozprawę habilitacyjną), 11 prac poglądowych, 36 kazuistycznych i 23 komunikaty zjazdowe. Sumaryczny wskaźnik oddziaływania - 43,001, a punktacja MNiSW - 803. Liczba cytowani – 199, indeks Hirscha – 7.

Problematykę poddaną badaniom naukowym przez Habilitantkę można podzielić na

1. ultrasonograficzną ocenę zmian miażdżycowych w tętnicach obwodowych
2. metabolizm sfingolipidów w sercu
3. rolę testów obciążeniowych w diagnostyce i szacowaniu ryzyka pacjentów z chorobą niedokrwienną serca
4. rolę układu hemostazy i markerów uszkodzenia śródbłonna w chorobie niedokrwiennej serca

Należy podkreślić wspólny mianownik zainteresowań naukowych realizowany różnymi metodami. W wielu pracach, nie ujętych w cyklu recenzowanym jako osiągnięcie naukowe, wykorzystuje swoje szerokie doświadczenie z zakresu ultrasonografii tętnic. Dzięki wprowadzeniu obrazowania z wykorzystaniem środka kontrastowego badała neowaskularyzację – marker niestabilności miażdżycowej. Opisała zastosowanie obrazowania tętnic w zamykaniu pseudotętniaków po leczeniu przezskórnym OZW oraz badała następstwa wykorzystania przezpromieniowego dostępu do leczenia interwencyjnego. Zainteresowanie biochemicznymi aspektami patofizjologii serca kontynuowała pracą oceniającą metabolizm sfingolipidów w sercu. W innych pracach była członkiem zespołu oceniającego hemostazę i markery uszkodzenia śródbłonna po operacji pomostowania aortalno - wieńcowego. W kolejnej pracy współuczestniczyła w ocenie prognostycznego wykorzystania stężenia BNP w startyfikacji ryzyka po OZW. W diagnostyce i ocenie rokowania chorych z chorobą niedokrwienną wykorzystuje się próby obciążeniowe. Dzięki znajomości metodyki ich wykonywania mogła zasilić zespoły badaczy w różnych projektach, w których przeprowadzała echokardiograficzne testy obciążeniowe z wykorzystaniem dobutaminy i dipyrydamolu.

W uznaniu dla swoich umiejętności badawczych brała udział w realizacji bardzo licznych projektów badawczych, w tym, jako główny wykonawca w poniższych :

1. Ocena zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej i udowej u pacjentów z potwierdzoną koronarograficznie chorobą niedokrwienną serca
2. Wartość nowych nieinwazyjnych metod diagnostycznych (IMT, PWV) w ocenie stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych u pacjentów z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową
3. Wykorzystanie badań kontrastowych w obrazowaniu procesu neoangiogenezy w blaszkach miażdżycowych tętnic szyjnych i ocena wpływu na rokowanie u pacjentów poddawanych zabiegowi CAS (carotid artery stenting).
4. Adiponektyna jako niezależny marker rozwoju choroby wieńcowej i stopnia jej zaawansowania.
5. Galektyna-3 jako niezależny marker rozwoju choroby wieńcowej i stopnia jej zaawansowania.
6. Galektyna-3 jako czynnik rokowniczy w obserwacji odległej u pacjentów po przebytym zawale serca

Była również współwykonawcą w kolejnych 8 projektach badawczych

1. Prognostyczna rola BNP u pacjentów ze świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową.
2. Ocena perfuzji mięśnia sercowego oraz funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy
3. Ocena stężenia sfingolipidów w osoczu, płytkach i erytrocytach pacjentów z chorobą wieńcową
4. Ocena stężenia sfingolipidów w osoczu, płytkach i erytrocytach pacjentów z zawałem mięśnia sercowego
5. Ocena stężenia aFABP u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym
6. Rola IGFBP-7 jako nowego biomarkera w chorobie wieńcowej
7. Pentraksyna jako niezależny marker rozwoju choroby wieńcowej i stopnia jej zaawansowania oraz rokowania
8. Współwykonawca projektu naukowego pt.: „Zmiany stężenia osteoprotegeryny i RANKL u pacjentów z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca z uwzględnieniem stanu klinicznego oraz terapii resynchronizującej”

Ta imponująca liczba projektów, realizowanych w zespole dowodzi wysokich umiejętności współpracy dr n med. Anny Lisowskiej z grupą badaczy co jest istotną cechą

składającą się na sukces każdego projektu . Za swą pracę uzyskała wiele nagród, między innymi:

1. Zespołową Nagrodę Naukową II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2009/2010 i 2012/2013.
2. Zespołową Nagrodę Naukową III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2011/2012.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr n med. Anna Lisowska od początku pracy zawodowej prowadzi zajęcia ze studentami i przygotowuje sprawdziany weryfikujące ich wiedzę. Jest współautorem 5 rozdziałów w podręczniku pt. „Echokardiografia praktyczna” oraz rozdziału w podręczniku ”Rare Cardiovascular Diseases”. Jest promotorem jednej pracy licencjackiej oraz jednej pracy magisterskiej studentek rehabilitacji Wydziału Nauk o Zdrowiu raz recenzentem pracy magisterskiej studentki Wydziału Nauk o Zdrowiu. Jest kierownikiem specjalizacji z kardiologii 3 rezydentów Kliniki Kardiologii.

Od wielu lat bierze czynny udział w konferencjach szkoleniowo-naukowych Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Dwukrotnie otrzymała główną nagrodę za najlepszą pracę oryginalną prezentowaną na Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Echokardiografii. Posiada indywidualną akredytację II stopnia Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Współorganizowała XIII Ogólnopolską Konferencję Naukowo-Szkoleniową Sekcji Echokardiografii PTK w Białymstoku oraz szeregu kursów doskonalących z zakresu echokardiografii na terenie Województwa Podlaskiego w latach 2009-2013 podczas których udzielała się jako wykładowca. Od 2013 roku jest jednym z wykładowców Polskiej Szkoły Echokardiografii.

Ze względu na bogate doświadczenie kliniczne i znaczące osiągnięcia naukowe związane z ultrasonografią naczyń kilkakrotnie była zapraszana do wygłoszenia wykładu na międzynarodowych kongresach (AIM-RADIAL 2014, Chicago; XXI World Congress of Echocardiography and Cardiology, 2015, Istanbul; BIT's 8th Annual International Congress of Cardiology, 2016, Barcelona).

Dr Lisowska jest członkiem Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC). W ramach PTK należy do Sekcji

Echokardiografii, Sekcji Wad Wrodzonych Serca oraz Sekcji Krążenia Płucnego. Obecnie jestem członkiem Komisji Wyborczej PTK.

Od 2014 roku jest recenzentem uznanego czasopisma naukowego International Journal of Cardiovascular Imaging.

Podsumowanie

Dorobek i osiągnięcia naukowe dr n med. Anny Lisowskiej należy uznać za wysoce wartościowe, co potwierdzają liczne publikacje o znaczeniu międzynarodowym i ich cytowanie w piśmiennictwie. Jest wybitną specjalistką w zakresie obrazowania ultradźwiękowego miażdżycy, umiejętnie łączy wiedzę kliniczną z działalnością naukową. Jej dorobek jednoznacznie świadczy o umiejętności dostrzegania ważnych problemów klinicznych i umiejętności odpowiedzi na nie w sposób naukowy. Potwierdza w ten sposób osiągnięcie pełnej samodzielności w sferze badań naukowych. Przedstawiony mi do recenzji cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe studiuje się bardzo ciekawie, doceniając znaczenie osiągniętych wyników i konsekwencję badacza w stawianiu kolejnych pytań. Dzięki tym pracom dr n med. Anna Lisowska osiągnęła międzynarodowe uznanie, czego dowodem są zaproszenia na wykłady na renomowanych zjazdach naukowych.

Wniosek końcowy

Na podstawie przedstawionych mi dokumentów i zapoznaniu się z dorobkiem i osiągnięciami naukowymi dr n med. Anny Lisowskiej z głębokim przekonaniem stwierdzam, że jest on wartościowy i oryginalny. Jednoznacznie dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia prac naukowych od fazy sformułowania hipotezy badawczej po jej realizację i wyciąganie adekwatnych wniosków.

Stwierdzam, że dr n med. Anna Lisowska spełnia warunki formalne do uzyskania tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i z satysfakcją przedkładam Pani Dziekan Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim i Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr n med. Anny Lisowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego

INSTYTUT KARDIOLOGII
KIEROWNIK
KLINIKI WAD WRODZONYCH SERCA
Prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman

Warszawa, 2016-07-04