

Białystok, 28 września 2016 r.

Komisja Habilitacyjna

Powołana do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego

dr n. med. Anny Lisowskiej

Rada Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Uzasadnienie uchwały w sprawie nadania dr n. med. Annie Lisowskiej stopnia doktora
habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.**

Komisja w składzie:

- przewodniczący komisji: prof. dr hab. Piotr Podolec
- sekretarz komisji: dr hab. Tomasz Hryszko
- recenzenci:
prof. dr hab. Piotr Hoffman
prof. dr hab. Marek Gacko
dr hab. Marek Stajgis
- członkowie komisji: prof. dr hab. Małgorzata Żendzian-Piotrowska
prof. dr hab. Andrzej Rynkiewicz

zapoznała się z nadesłanymi recenzjami oceniającymi dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Anny Lisowskiej. Opinie wszystkich recenzentów potwierdzają dużą wartość przedstawionego dorobku naukowego oraz dojrzałość naukową Kandydata, pozytywnie opiniując kandydaturę do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Komisja ustaliła co następuje:

Informacje biograficzne oraz działalność kliniczna

Dr Anna Lisowska dyplom lekarza uzyskała w 1997 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Po ukończeniu studiów podjęła pracę w Zakładzie Fizjologii UMB jako asystent. W 2001 r. została zatrudniona w Klinice Kardiologii UMB, kierowanej przez prof. Włodzimierza Musiała, początkowo na etacie asystenta, a od 2013r. - adiunkta. W tym czasie zdobywała kolejne stopnie specjalizacji lekarskiej – w zakresie chorób wewnętrznych I stopnia w 2000 roku, II stopnia w 2005 roku oraz kardiologii – w 2009 roku. Tytuł doktora nauk medycznych uzyskała w 2004 r. na podstawie rozprawy na temat: „ Ocena zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej i udowej u pacjentów z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową”.

Dr Anna Lisowska jest w pełni dojrzałym i dobrze wykształconym kardiologiem-klinicystą. Profesor Piotr Hoffman podkreślił, iż od początku działalności klinicznej Habilitantkę pasjonuje echokardiografia. Ogromne doświadczenie zdobyte w tej dziedzinie kardiologii powoduje, iż dr Anna Lisowska jest cenionym ekspertem w wykonywaniu badań echokardiograficznych. Od wielu lat bierze czynny udział w konferencjach naukowo-szkoleniowych 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.

Dr Anna Lisowska jest członkiem Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W ramach PTK należy do Sekcji Echokardiografii, Sekcji Wad Wrodzonych Serca oraz Sekcji Krążenia Płucnego. Obecnie jest członkiem Komisji Wyborczej PTK.

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

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Recenzenci wyrażają opinię, że dr Anna Lisowska jest nauczycielem akademickim o uznanych osiągnięciach. Od początku swojej pracy zawodowej prowadzi ćwiczenia i seminaria 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 kierunku rehabilitacja na Wydziale Nauk o Zdrowiu oraz recenzentem pracy magisterskiej studentki Wydziału Nauk o Zdrowiu. Jest kierownikiem specjalizacji z kardiologii 3 rezydentów Kliniki Kardiologii.

Dr Lisowska współorganizowała XIII Ogólnopolską Konferencję Naukowo-Szkoleniową Sekcji Echokardiografii PTK w Białymstoku oraz szereg 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).

Działalność naukowa

W kategoriach bibliograficznych dorobek naukowy Habilitantki obejmuje łącznie 78 prac naukowych, w tym: 29 prac oryginalnych twórczych (w tym 6 prac stanowiących rozprawę habilitacyjną), 11 prac poglądowych, 36 prac kazuistycznych, 6 rozdziałów w podręcznikach oraz 23 komunikaty zjazdowe. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi 43,001, a łączna punktacja MNiSW 803. Liczba cytowań wg Web of Science wynosi 199, indeks Hirscha – 7.

Ocena szczególnego osiągnięcia naukowego stanowiącego w rozumieniu Ustawy z dn. 14 marca 2013 r. podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Wymienione osiągnięcie naukowe obejmuje sześć oryginalnych prac badawczych opublikowanych w znaczących anglojęzycznych pismach naukowych. Zostały one opatrzone

tytułem „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”. Łączny IF tych publikacji wynosi 14,231 a punktacja MNiSW 147. W pięciu publikacjach dr Lisowska jest pierwszym autorem, odpowiedzialnym za koncepcję pracy, przeprowadzenie części klinicznej, opracowanie wyników, dyskusję oraz odpowiednie przygotowanie manuskryptu. W jednej pracy, w której jest drugim Autorem, jej udział jest znaczący (m.in. opracowanie koncepcji pracy, współudział w wykonaniu części klinicznej, dyskusja nad wynikami pracy) oceniony na 50%.

Analizując recenzowany cykl prac, Profesor Hoffman podkreśla konsekwencję badawczą Habilitantki, która kontynuując wcześniejsze zainteresowanie rozwojem, diagnostyką i powikłaniami miażdżycy (które były przedmiotem rozprawy doktorskiej), za cel główny obrała sobie badanie stopnia jej zaawansowania i znaczenie rokownicze różnych metod obrazowania i stężenia wybranych biomarkerów.

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 Habilitantka wykazała wpływ IMT w tętnicy szyjnej wspólnej i udowej wspólnej na zaawansowanie choroby wieńcowej ocenianej angiograficznie. Wartość pracy podnosi fakt, że było to pierwsze opracowanie wskazujące na rokownicze znaczenie kompleksu intima-media (IMT) u chorych z upośledzoną funkcją nerek, co podkreślił zarówno Profesor Hoffman jak i Docent Stajgis.

Zainteresowanie wykorzystaniem pomiarów IMT do oceny progresji miażdżycy Habilitantka kontynuowała badając chorych po przebytych zawałach serca. Wykazała, że chorzy niestosujący się do zaleceń lekarskich mają większą progresję grubości kompleksu IMT 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 zawałach serca. Profesor Hoffman uznał ten wniosek „za bardzo aktualny, potwierdzony przez dane dotyczące znaczącego wzrostu śmiertelności po leczeniu OZW w kolejnych latach po incydencie”. Wyniki tej pracy zostały opublikowane w 2012 roku w - *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).

W kolejnej pracy dr Anna Lisowska podjęła się zadania ultradźwiękowego obrazowania ściany tętnic szyjnych wraz z analizą współistniejących wysiłkowych zaburzeń perfuzji mięśnia lewej komory, ocenianych metodą echokardiografii kontrastowej, w grupie chorych bezobjawowych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Profesor Hoffman podkreśla, iż „ciekawym wnioskiem pracy jest wykazanie zarówno spoczynkowych jak i wysiłkowych zaburzeń perfuzji mięśnia lewej komory u tych chorych”. Towarzyszyła im nieco zwiększona grubość kompleksu IMT, 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). Docent Stajgis uznał tą pracę za „nowatorską – jest to pierwsza opublikowana na świecie praca porównująca perfuzję miokardium i wartości IMT u młodych pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy”.

Dr Anna Lisowska potwierdziła w swoich pracach znaczenie grubości kompleksu IMT dla prognozowania powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z miażdżycą. Kolejnym wątkiem, który zdecydowała się podjąć w swojej pracy badawczej jest ocena znaczenia nowych markerów biochemicznych miażdżycy i ich związku z wynikami badań obrazowych. Profesor Hoffman stwierdził iż „badania te dowodzą szerokiego spojrzenia Habilitantki na zagadnienia związane z rozpoznaniem i oceną predykcyjną miażdżycy”. W kolejnej pracy (*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) stwierdzono istotnie niższe stężenie adiponektyny w grupie pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym nie korelowało ono ani ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych ani wartością kompleksu IMT. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła przydatność oznaczania adiponektyny jako niezależnego czynnika rozwoju miażdżycy (ale nie stopnia jej zaawansowania).

Innym biomarkerem miażdżycy, badanym przez dr Lisowską, jest VCAM-1 – molekula adhezyjna na powierzchni komórek, ulegająca ekspresji pod wpływem czynników wywołujących miażdżycę. W grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym wykazano wyższe stężenia

VCAM-1, przy czym nie korelowały one ani ze stężeniem troponin sercowych ani wartością IMT czy też zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Profesor Hoffman podkreśla wagę obserwacji odległej – pacjenci, którzy zmarli, charakteryzowali się wysokim stężeniem VCAM-1, co nasunęło Autorce przypuszczenie, iż to właśnie stężenie tego biomarkera a nie wartości IMT mogą mieć znaczenie predykcyjne u chorych po zawale serca. Docent Stajgis podkreśla, iż „powyższa praca była pierwszym badaniem grupy chorych ze średnioterminowym okresem obserwacji (wcześniejsze doniesienia w piśmiennictwie światowym dotyczyły jedynie 6-miesięcznego okresu obserwacji). Niemniej Recenzenci są zgodni, iż wymaga to kontynuacji badań i potwierdzenia znaczenia tego zjawiska (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).

W kolejnym badaniu Habilitantka zajęła się analizą stężeń galektyny-3 (Gal-3), mediatora reakcji zapalnej i włóknienia. Autorka postanowiła zbadać hipotezę, czy oznaczanie stężenia tego biomarkera dostarczy dodatkowych korzyści w interpretacji wartości kompleksu IMT obrazującego obecność i stopień zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Było to szeroko zakrojone badanie obejmujące 233 chorych z zawałem serca i 100 ze stabilną chorobą wieńcową. Wyniki porównano z danymi 100 zdrowych ochotników. Stężenie Gal-3 było wyższe u chorych z chorobą wieńcową, szczególnie jej postacią wielonaczyniową. Po raz pierwszy wykazano związek stężenia Gal-3 z grubością kompleksu IMT a także prognostyczną wartość jej podwyższonego stężenia w ostrej fazie zawału serca dla śmiertelności ogólnej w obserwacji średnioterminowej, co podkreślił zarówno Profesor Hoffman jak i Docent Stajgis (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).

Recenzenci stwierdzili, iż opracowanie cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe upoważniło Habilitantkę do sformułowania w pełni uprawnionych wniosków, dotyczących ultrasonograficznego pomiaru grubości kompleksu IMT oraz roli nowych biomarkerów miażdżycy, z których dwa są niejako podsumowaniem całości badań:

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.

Profesor Hoffman stwierdził, iż „należy z całą mocą podkreślić wieloletnią konsekwencję badawczą dr Anny Lisowskiej dotyczącą poruszanej problematyki, precyzyjny sposób realizacji oraz oryginalne wnioskowanie”. Również „cenne jest połączenie danych z metod obrazowych z oceną biochemiczną”. Stwierdził on, iż prace mają znaczenie międzynarodowe a ich wysoki aspekt praktyczny sprawia, że znajdują zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Docent Stajgis podkreślił, iż „materiał kliniczny rozprawy wraz z grupami kontrolnymi stanowi łącznie 1062 badanych osób – jest to olbrzymi materiał badawczy i upoważnia do sformułowania wniosków końcowych mających istotne znaczenie praktyczne”.

Pozostały dorobek naukowy Habilitantki

Recenzenci podkreślają wspólny mianownik zainteresowań naukowych dr Anny Lisowskiej realizowany różnymi metodami. Problematykę poddaną badaniom naukowym można podzielić na:

1. ultrasonograficzną ocenę tętnic 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

W wielu pracach, nie ujętych w cyklu recenzowanym jako osiągnięcie naukowe, Habilitantka wykorzystuje swoje szerokie doświadczenie z zakresu ultrasonografii tętnic. Dzięki wprowadzeniu obrazowania z wykorzystaniem środka kontrastowego badała neowaskularyzację – marker niestabilności blaszki miażdżycowej. Opisała również swoje doświadczenia w zamykaniu pseudotętniaków po leczeniu przezskórnym OZW oraz badała następstwa

wykorzystania dostępu przezpromieniowego do leczenia interwencyjnego. Zainteresowania biochemicznymi aspektami patofizjologii serca kontynuowała pracą oceniającą metabolizm sfingolipidów w sercu. W innych pracach była członkiem zespołu badawczego oceniającego hemostazę i markery uszkodzenia śródbłonna po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Współuczestniczyła również w projekcie oceniającym prognostyczne wykorzystanie stężenia BNP w stratyfikacji ryzyka po OZW. Dzięki znajomości metodyki wykonywania echokardiograficznych prób obciążeniowych z wykorzystaniem dobutaminy i dipirydamolu była członkiem zespołów badawczych oceniających rolę tych testów w diagnostyce i szacowaniu ryzyka pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Recenzenci prof. Gacko i prof. Hoffman podkreślają udział Habilitantki w realizacji bardzo licznych projektów badawczych, co, jak stwierdził Profesor Hoffman „dowodzi wysokich umiejętności współpracy Habilitantki z grupą badaczy”. Za swą pracę naukową uzyskała wiele nagród m.in. Zespołową Nagrodę Naukową II i III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Docent Stajgis podkreślił „umiejętność Habilitantki do współpracy z przedstawicielami innych dziedzin medycyny i propagowanie swoich osiągnięć naukowych wśród lekarzy innych specjalności”.

Po zapoznaniu się z dorobkiem i osiągnięciami naukowymi dr Anny Lisowskiej Profesor Hoffman „z głębokim przekonaniem stwierdza, że jest on wartościowy i oryginalny, co potwierdzają liczne publikacje o znaczeniu międzynarodowym i ich cytowanie w piśmiennictwie”. Podkreśla on, iż „Habilitantka jest wybitną specjalistką w zakresie obrazowania ultradźwiękowego miażdżycy, umiejętnie łączy wiedzę kliniczną z działalnością naukową, a dzięki swoim pracom osiągnęła międzynarodowe uznanie, czego dowodem są zaproszenia na wykłady na renomowanych zjazdach naukowych”.

Docent Stajgis podkreśla, iż wnioski sformułowane na podstawie przeprowadzonych prac badawczych „są odzwierciedleniem olbrzymiej wiedzy Autorki o rozległej problematyce diagnostycznej i terapeutycznej miażdżycy. Praca habilitacyjna ma dużą wartość poznawczą, a przedstawione wyniki stanowią ważne dla postępu naukowego osiągnięcie Habilitantki”.

Prof. Gacko uważa, iż „przedstawione osiągnięcie naukowe jest samodzielny, wszechstronny i dogłębnym opracowaniem istotnego problemu naukowego i klinicznego”. Stwierdza też, iż

„biorąc pod uwagę dorobek naukowy i wartość prac składających się na osiągnięcie naukowe, stanowią one istotny wkład w rozwój nauk medycznych”.

W podsumowaniu wszyscy recenzenci wnioskuje do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Na podstawie przedstawionych recenzji, autoreferatu, opisu osiągnięć naukowych oraz pozytywnego wyniku głosowania członków Komisji Habilitacyjnej stwierdzamy, że osiągnięcia dr n. med. Anny Lisowskiej spełniają kryteria określone w art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz.595 z późn. zmianami).

Podsumowując swoją opinię Komisja podkreśla niezwykle pozytywną ocenę dorobku naukowego i klinicznego oraz działalności dydaktycznej kandydata. W związku z powyższym Komisja zwraca się do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr n. med. Annie Lisowskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

KIEROWNIK
ODDZIAŁU KLINICZNEGO CHOROÓB SERCA I CIĘŻYŃ
z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego

Prof. dr hab. n. med. Piotr Podgolec
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
5042986

