

Białystok 6.04.2014

Prof. dr hab. med. Hanna Bachórzewska-Gajewska

Zakład Medycyny Klinicznej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Klinika Kardiologii Inwazyjnej

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

**Ocena całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego**

**dr n. med. Małgorzaty Anny Knapp w związku z postępowaniem**

**o nadanie tytułu doktora habilitowanego.**

**Dane osobowe**

Dr med. Małgorzata Anna Knapp w 1997 roku ukończyła Akademię Medyczną w Białymstoku, Wydział Lekarski. Od 1998 roku pracuje w Klinice Kardiologii Akademii Medycznej jako asystent, a od 2009 jako adiunkt już w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. W 2000 roku uzyskała specjalizację I stopnia, a w 2005 II stopnia z chorób wewnętrznych. W 2009 uzyskała tytuł specjalisty w zakresie kardiologii.

W 2006 roku na UM w Białymstoku uzyskała stopień doktora nauk medycznych; temat rozprawy: „Wartość prognostyczna farmakologicznych prób echokardiograficznych u pacjentów z chorobą wieńcową i upośledzoną funkcją lewej komory.”

**Ocena dorobku naukowego**

Dr med. Małgorzata Anna Knapp jest autorem lub współautorem 66 prac naukowych w tym w 42 jako pierwszy lub drugi autor. Dorobek składa się z 30 prac oryginalnych, 7 poglądowych, 21 prac kazuistycznych oraz 8 monografii.

W skład tych publikacji wchodzi 6 prac oryginalnych, 1 poglądowa przedstawionych jako szczególne osiągnięcia, kwalifikujące dr med. Małgorzatę Annę Knapp do uzyskania tytułu doktora habilitowanego.

Sumaryczny wskaźnik Impact Factor prac oryginalnych wynosi 48,113, a łączna punktacja MNiSW 483. Liczba cytowań wg Web of Science 123 H-index: 8.

Jest to znaczący dorobek, wskazujący na duże zaangażowanie dr Małgorzaty A. Knapp w działalność naukową i w pełni spełnia kryteria kwalifikacyjne do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych

Tematyka prowadzonych prac badawczych przez dr med. Małgorzatę A. Knapp:

1. Rola testów obciążeniowych w diagnostyce i szacowaniu ryzyka pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Ocena rokowania pacjentów z chorobą wieńcową oraz upośledzoną funkcją skurczową lewej komory poddawanych operacji pomostowania aortalno wieńcowego (CABG) w zależności od wyniku testu obciążeniowego była tematem pracy doktorskiej, która została obroniona w 2006 roku. Wyniki tych badań wskazujące na przydatność testów obciążeniowych w ocenie rokowania opublikowane zostały w formie dwóch prac oryginalnych (2.1.26 i 2.1.28)

Badania z wykorzystaniem testów obciążeniowych kontynuowała Autorka w grupie pacjentek z subkliniczną niedoczynnością tarczycy (2.1.5)

2. Metabolizm sfingolipidów w sercu.

Dr med. Małgorzata Anna Knapp badała wpływ jednorazowego, długotrwałego wysiłku na metabolizm sfingolipidów w mięśniu sercowym lewej komory szczura wykazując, że jednorazowy, długotrwały wysiłek wpływa na sfingomielinowy szlak transmisji sygnałów w sercu. (2.1.32). Kontynuując ten cykl badań autorka oceniała wpływ jednorazowego wysiłku o różnym czasie trwania na zawartość i skład fosfolipidów w mięśniach szkieletowych. Uzyskane wyniki wskazują, że nawet długotrwały wysiłek powoduje jedynie

nieznaczne zmiany metabolizmu fosfolipidów mięśniowych, co zapewnia stabilność błon komórkowych. (2.1.30)

W dalszym etapie dr Małgorzata Maria Knapp oceniała wraz ze współautorami stężenie ceramidów i cząsteczek adhezyjnych w osoczu pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową potwierdzoną koronarograficznie, wykazując, że metabolizm ceramidów może mieć wpływ na progresję zmian ateromatycznych. (2.1.24)

W kolejnym opublikowanym badaniu (2.1.15) stwierdzono, że w grupie pacjentów otyłych z lub bez cukrzycy poddawanych operacjom kardiochirurgicznym CABG nasilenie apoptozy było znacznie większe u chorych otyłych i wzrastało jeszcze u otyłych z cukrzycą w stosunku do grupy kontrolnej. Nie miało to jednakże przełożenia na stężenie sfingolipidów w komórkach prawego przedsionka, który pozostawał stabilny.

### 3. Ultrasonograficzna ocena zmian miażdżycowych w tętnicach obwodowych.

W kolejnych 5 pracach wykonywanych równolegle do głównego nurtu badań oceniających metabolizm sfingolipidów, była współwykonawcą badań oceniających przydatność kliniczną grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa (IMT) tętnic obwodowych. (2.1.22, 2.1.25). (2.1.31) (2.1.6) (2.1.13) (2.1.11)

### 4. Znaczenie BNP u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego

Dr Małgorzata Anna Knapp brała również udział w pracach grupy badawczej oceniającej znaczenie oznaczeń mózgowego peptydu natiuretycznego (BNP) u chorych z zawałem mięśnia sercowego. W wyniku tych badań powstały 2 prace (2.1.29) (2.1.27), których była współautorem.

### 5. Wpływ atorwastatyny na ciśnienie tętnicze

Uczestniczyła również przy badaniach oceniających wpływ podawania atorwastatyny na reakcję ciśnienia tętniczego u prawidłowo leczonych chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono korzystny wpływ atorwastatyny na ciśnienie tętnicze oraz zmianę funkcji śródbłonna. (2.1.17) (2.1.16).

Z przedstawionego dorobku wynika, że w większości prac dr Małgorzata Anna Knapp jest pierwszym albo drugim autorem, co świadczy o rzeczywistym wkładzie pracy w badania. Jest to dorobek spójny, dotyczący głównie choroby wieńcowej i poszukiwania wskaźników rokowniczych opierających się o badania echokardiograficzne, biochemiczne oraz badania eksperymentalne. Bardzo wartościowe i nowatorskie prace dotyczyły badań nad metabolizmem sfingolipidów. Były to badania eksperymentalne u szczurów, ale też u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Kontynuując ten kierunek badań w zawale serca dokonała wielu ciekawych, nowatorskich odkryć i przedstawiła je jako osiągnięcia naukowe do oceny na stopień doktora habilitowanego.

Duża liczba prac kazuistycznych pokazuje nam dr Małgorzatę Annę Knapp, jako lekarza praktyka, z dużym doświadczeniem zwracającego uwagę na trudności diagnostyczne i nie zawsze typowy przebieg wielu chorób. Tą część dorobku oceniam jako bardzo dobrą.

### **Działalność dydaktyczna**

Dr Małgorzata Knapp pracując w Klinice Kardiologii UM w Białymstoku prowadziła zajęcia dydaktyczne – ćwiczenia, seminaria, wykłady ze studentami III i IV roku Wydziału Lekarskiego oraz II i III roku elektroterapii Wydziału Nauk o Zdrowiu.

Jestem współautorem rozdziałów w podręcznikach dotyczących zagadnień głównie z zakresu echokardiografii (3.1-3.8).

Była promotorem jednej pracy licencjackiej oraz jednej pracy magisterskiej studentek rehabilitacji Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz recenzentem 2 prac licencjackich i 2 prac magisterskich studentek Wydziału Nauk o Zdrowiu.

Jest kierownikiem specjalizacji z kardiologii rezydentki Kliniki Kardiologii.

Należy ocenić pozytywnie działalność dydaktyczną dr Małgorzata Knapp, która prowadziła jako nauczyciel akademicki przez wiele lat zajęcia ze studentami. Jest lekarzem posiadającym umiejętność przekazania swojej wiedzy studentom i szkolącym się lekarzom.

Za pracę dydaktyczną w 2011 r. otrzymała Indywidualną Nagrodę Dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

### **Działalność zawodowa i organizacyjna**

Dr med. Małgorzata Knapp brała udział w 13 projektach naukowych, w 4 była kierownikiem, w pozostałych wykonawcą lub współwykonawcą badań w tym 1 projektu

KBN i 1 CNN. Podnosiła swoje kwalifikacje na kursach i szkoleniach w kraju, głównie z zakresu echokardiografii. Posiada Akredytację Indywidualną z zakresu echokardiografii (nr 0114/2010) oraz Certyfikat Umiejętności Badania Echokardiograficznego (nr 439). Na szczególne podkreślenie zasługuje jej duże doświadczenie w wykonywaniu badań echokardiograficznych (w tym prób obciążeniowych i badania przezprzelykowego), które od wielu wykonuje w Pracowni Echokardiografii Kliniki Kardiologii UMwB. Wynikiem tych badań są liczne opublikowane prace kazuistyczne wnoszące wiele cennych informacji do codziennej pracy z pacjentem.

Dr Małgorzata A. Knapp czynnie uczestniczyła w konferencjach szkoleniowo-naukowych Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Była współorganizatorem XIII Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Echokardiografii PTK w Białymstoku oraz współorganizatorem i wykładowcą kursów doskonalących z zakresu echokardiografii na terenie Województwa Podlaskiego w latach 2009-2013.

Jest członkiem Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). W ramach PTK należy do Sekcji Echokardiografii oraz Sekcji Wad Wrodzonych Serca.

### **Nagrody i wyróżnienia**

1. Za swoją działalność badawczą w latach 2006/2007, 2009/2010, 2010/2011, otrzymała dwukrotnie Zespołową Nagrodę Naukową I stopnia Rektora i dwukrotnie Nagrodę Zespołową II stopnia Rektora UMwB.
2. Za osiągnięcia dydaktyczne w roku akademickim 2010/2011 otrzymała Indywidualną Nagrodę Dydaktyczną III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego W Białymstoku
2. Była współautorem prac, które otrzymały następujące wyróżnienia:
  - a/Nagroda za najlepszy abstrakt przyznana podczas XIV Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Echokardiografii PTK (Lublin 2012)
  - b/Nagroda za najlepszy abstrakt przyznana podczas XV Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Echokardiografii PTK (Łódź 2013)
  - c/ Nagroda za najlepszą pracę oryginalną prezentowaną podczas 3 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK (Białystok 2013)
  - d/ Wyróżnienia za pracę oryginalną prezentowaną podczas 3 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK (Białystok 2013)

## Ocena osiągnięcia naukowego do stopnia naukowego doktora habilitowanego

Tytuł osiągnięcia naukowego: **Metabolizm sfingolipidów we krwi w zawale serca**

Sfingolipidy znane są od ponad stu lat, jednak dopiero w ostatnich latach nastąpiło zainteresowanie ich znaczeniem w procesach nie tylko fizjologii, ale też patologii w układzie sercowo-naczyniowym.

Głównymi bioaktywnymi sfingolipidami jak pisze habilitantka we wprowadzeniu są: ceramid oraz sfingozyno-1-fosforan. Właściwości regulacyjne posiadają też inne sfingolipidy, a mianowicie sfingozyna, ceramido-1-fosforan, sfinganina oraz sfinganino-1-fosforan oraz ceramido-1-fosforan.

Autorka dość obszernie przedstawia metabolizm sfingolipidów oraz ich rolę w procesach zachodzących w komórkach mających znaczenie przy powstawaniu uszkodzenia serca zarówno przy zamknięciu tętnicy jak też po przywróceniu perfuzji. Ceramid i sfingozyno-1-fosforan (S1P) są głównymi przekaźnikami sfingolipowymi. Te dwa związki różnią się wpływem na mięsień sercowy w przebiegu niedokrwienia i zespołu poreperfuzyjnego. Zmienia się w czasie ostrego niedokrwienia i po rozkład metabolitów ceramidu i sfingozyno-1-fosforanu oraz sfingozyny; jednak w przeciwieństwie do ceramidu związki te mają działanie kardioprotekcyjne.

W pracy pogładowej, złożonej do dorobku naukowego w której jest jedynym autorem, w sposób bardzo szczegółowy przedstawia kardioprotekcyjną rolę sfingozyno-1-fosforanu. Sposób przedstawienia, zwarta i uporządkowana wiedza pozwala ocenić znaczenie sfingozyno-1-fosforanu i uzasadnić wybór tego związku do dalszych badań w zawale serca. W tej pracy krócej już opisuje rolę innych bioaktywnych sfingolipidów, sfingozyny i ceramidu w poreperfuzyjnym uszkodzeniu serca. Na podstawie zebranych danych z piśmiennictwa Autorka uznała, że skoro SIP działa za pośrednictwem receptorów błonowych to zmiany stężenia tego związku we krwi mogą skutkować zmianami siły jego kardioprotekcyjnego działania.

Celem pierwszej pracy było zbadanie zachowania się stężenia w osoczu wybranych sfingolipidów: ceramidu, sfingozyno-1-fosporanu, sfingozyny, sfinganiny oraz sfinganino-1-fosforanu u pacjentów z zawałem serca przed i po przywróceniu krążenia wieńcowego (Knapp M i WSP. Med. Sci Monit 2009).

Uzyskane dane z których wynika, że stężenie S1P było u pacjentów z zawałem serca było ok. 50% niższe niż w grupie kontrolnej i u 76% badanych wykazywało dalszą tendencję spadkową w 5 dobie hospitalizacji. Nie stwierdzono zmian w stężeniu ceramidu, sfingozyny i sfinganiny. Obniżenie stężenia sfingozyno-1-fosforanu we krwi może powodować zmniejszenie jego kardioprotekcyjnego działania na mięsień sercowy.

Jest to pierwsza w piśmiennictwie publikacja w której przedstawiono dane o zachowaniu się bioaktywnych sfingolipidów we krwi w przebiegu zawału serca. Jest pracą, która przyczyniła się do rozwoju tej dziedziny badań i jest dużym osiągnięciem naukowym dr Małgorzaty A. Knapp ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.

Kolejna praca wykonana była u szczurów z doświadczalnym zawałem serca. Oznaczano bioaktywne sfingolipidy nie tylko we krwi, ale też w krwinkach czerwonych, które są głównym źródłem S1P oraz płytkach krwi. (Knapp M i WSP.: Basic Res Cardiol 2012) Wyniki tego badania okazały się bardzo interesujące. Stwierdzono przejściowy spadek S1P w osoczu, w erytrocytach nastąpił wzrost tego związku, a w płytkach bardzo duży spadek. Zawał serca spowodował też spadek stężenia sfingozyny, sfinganiny, sfinganino-1-fosforanu i wzrost stężenia ceramidów. W tym badaniu zbadano również aktywność kinazy sfingozynowej, która wskazywała na zwiększoną syntezę sfingozyny w erytrocytach.

Te odkrycia stanowiły duży wkład w poszerzenie wiedzy z zakresu w patofizjologii metabolizmu sfingolipidów w czasie zawału serca. Praca stanowi bardzo duży wkład w rozwój nauki.

Zachowanie się sfingolipidów w mięśniu sercowym lewej komory poza obszarem niedokrwienia zbadano w modelu doświadczalnym u szczura. Wykazano wysokie obniżenie S1P i innych sfingolipidów, ale nie ceramidu, co spowodowało niekorzystny dla kardioprotekcji stosunek stężenia S1P do stężenia ceramidu w ukrwionym (poza strefą zawału) mięśniu lewej komory. (Knapp M i WSP.: Lipids 2012).

Ta praca również z zakresu patofizjologii sfingolipidów w zawale serca stanowi cenne źródło wiedzy wnoszące istotny wkład w tą dziedzinę nauki.

Kolejna praca (Knapp i WSP.: Prostaglandins and Other Lipid Mediators 2013) była związana z oceną sfingolipidów u pacjentów z zawałem serca (STEMI) poza osoczem również w erytrocytach i płytkach krwi. Oceniano zachowanie się wybranych związków (S1P i SA1P, ceramidu, sfingozyny i sfinganiny) przed procedurą otwarcia tętnicy oraz trzykrotnie po procedurze (w czasie pierwszych dni i 30 dni) a u części pacjentów po 2 latach. Uzyskane wyniki okazały się bardzo ciekawe i trudne do interpretacji. Przy porównaniu ich z wynikami wcześniej uzyskanymi u szczurów, część z była zbieżna, część

przeciwstawna. Krytycznie przeanalizowano te dane. Ważnym odkryciem było wykazanie, że obniżenie stężenia S1P w osoczu utrzymywało się jeszcze 2 lata po zawale.

Dalsza część badania dotyczyła uzyskania na odpowiedzi na pytanie, co było przyczyną stwierdzanych zmian w erytrocytach i płytkach (wzrost syntezy lub spadek uwalniania). Otrzymane wyniki nie wskazywały na natężenie syntezy badanych związków. Badano też uwalnianie S1P i SA1P przez erytrocyty w ciągu 24 godz po zawale nie stwierdzając zmian, co sugerowałoby, że przyczyną zmian stężeń tych S1P i SA1P nie jest zwiększone uwalnianie. To były bardzo ciekawe odkrycia, a wnioski jakie autorzy wyciągnęli z tej pracy były też inspiracją do dalszych badań. Uznano bowiem, że badani pacjenci otrzymywali leki przeciwplatekcyjne i nie można wykluczyć ich wpływu na metabolizm sfingolipidów w płytkach. A brak danych w piśmiennictwie (tylko jedna praca z NLPZ- celekoksybem) spowodował podjęcie dalszych badań.

I tak oceniono na zdrowych ochotnikach (Knapp i wsp.: Adv Med. Sci 2013) wpływ ASA w dawce 75 i 300 mg na stężenie sfingolipidów w płytkach, nie wykazując istotnego wpływu. Natomiast wykazano spadek S1P w osoczu po dawce 300mg (czemu nie towarzyszył spadek w erytrocytach), co może zmniejszyć kardioprotekcyjny wpływ tego związku.

Jest to pierwsze doniesienie o wpływie dawki nasycającej ASA na metabolizm sfingolipidów, mogący mieć niekorzystne działanie. Jest to tak zaskakująca informacja, że wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

W pracy (Knapp i wsp.: Adv Med. Sci 2013) dotyczącej oceny sfingolipidów w przewlekłej niewydolności serca wykazano, że niewydolności serca nie towarzyszy zmiana stężenia sfingozyno-1-fosforanu w osoczu, natomiast obserwowano obniżenie stężenia sfingozyny i sfinganiny w osoczu. Wskazuje to na zmiany metabolizmu niektórych sfingolipidów w tym schorzeniu.

## **Podsumowanie**

Całość osiągnięcia naukowego na stopień doktora habilitowanego dr med. Małgorzaty Anny Knapp składa się z siedmiu prac (1 poglądowa, 6 oryginalnych) opublikowanych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o łącznym IF 16.494 oraz punktacji MNiSW 160. Najwyższy IF wynosi 5.904, najniższy 0.796. We wszystkich pracach dr Małgorzata Anna Knapp jest pierwszym autorem.



Są to publikacje które wnoszą istotny wkład w rozwój nauki, są nowatorskie, bowiem zawarte w nich informacje dotyczące oceny stężenia wybranych sfingolipidów we krwi w zawale serca u ludzi oraz wpływu różnych dawek ASA na ich stężenia nie były dotychczas publikowane. Inne wyniki badań również są ważnym wkładem w poszerzenie wiedzy z zakresu patofizjologii sfingolipidów w zawale serca; głównie dotyczące oceny zachowania się stężeń sfingolipidów nie tylko we krwi, ale też erytrocytach i płytkach w modelu doświadczalnym szczurów i u ludzi oraz próbie odpowiedzi na pytanie jaki jest mechanizm zachodzących zmian. Wynikające z tych badań wnioski wnoszą ważne informacje i zachęcają do dalszych badań. Konsekwencją zawału często jest niewydolność serca i tutaj również wykonane badania pokazują jaki jest udział sfingolipidów w tej grupie badanych. Praca dotycząca oceny stężenia sfingolipidów w mięśniu sercowym poza strefą zawału również wniosła istotny wkład do szerszej oceny zachowania się sfingolipidów w zawale serca.

### **Wniosek końcowy**

Przedstawione mi do oceny osiągnięcia naukowe dr n. med. Małgorzaty Anna Knapp wnoszą znaczny wkład w rozwój nauki, są nowatorskie, świadczą o dojrzałości naukowej Autorki; przedstawione w formie publikacji posiadają wysoki współczynnik oddziaływania. Dr n. med. Małgorzata Anna Knapp jest dobrze wykształconym lekarzem o wysokich umiejętnościach dydaktycznych i organizatorskich. Spełnia wszystkie kryteria do nadania tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych.

Wniosuję do Wysokiej Rady Wydziału Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr n. med. Małgorzacie Annie Knapp stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

K I E R O W N I K  
Zakładu Medycyny Klinicznej

*Hanna Bachórzewska-Gajewska*  
prof. dr hab. n. med. Hanna Bachórzewska-Gajewska