

Wojtkowska 22.02.21
112.0717.0622.2.24/21

Lublin 07.02.2021

Prof.dr hab.n. med. Wojciech Sodolski
Instytut Medycyny Wsi
im. Witolda Chodźki w Lublinie
ul.Jaczeńskiego 2
20-090 Lublin

**Zgodnie z uchwałą nr 68/20
Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii
Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowego Instytutu Badawczego
z dnia 15 grudnia 2020r
przedstawiam ocenę osiągnięcia naukowego i ocenę dorobku naukowego
dr n. med. Izabeli Wojtkowskiej**

Recenzja

**Ocena osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego
dr n.med. Izabeli Wojtkowskiej w cyklu prac związanych z tematem:
"Ocena ekspresji receptora jądrowego PPAR-y w tkankach lewej komory
serca oraz aorty u chorych z chorobą niedokrwienną w aspekcie rozwoju
niewydolności serca"**

**w postępowaniu o nadanie dr n. med. Izabeli Wojtkowskiej stopnia
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne.**

Dr n. med. Izabela Wojtkowska ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) i w 1996r otrzymała dyplom lekarza medycyny. Po ukończeniu studiów rozpoczęła pracę w Klinice Kardiologii Państwowego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytecki Szpital Medyczny w Białymstoku) na stanowisku kolejno stażysty, młodszego a potem starszego asystenta. W czasie pracy w Klinice Kardiologii w Białymstoku uzyskała I i II stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych oraz w 2006r tytuł doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „*Migotanie przedsionków u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca*” zrealizowanej pod kierunkiem promotora prof.dr hab. n.med. Włodzimierza Musiała.

Od stycznia 2006r do chwili obecnej pracuje w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Instytutu Kardiologii im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie, gdzie w 2011r. uzyskała specjalizację w dziedzinie kardiologii.

W cyklu opublikowanych prac naukowych składających się na osiągnięcie naukowe i będących elementami tematu – *ocena ekspresji receptora jądrowego PPAR-y w tkankach lewej komory serca oraz aorty u chorych z chorobą*

niedokrwienną w aspekcie rozwoju niewydolności serca - znajdują się cztery publikacje:

- 1) Wojtkowska I., Tysarowski A., Seliga K., Siedlecki J.A., Juraszyński Z., Stępińska J.: „*The expression receptor of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) mRNA in human aorta compared to left ventricle in patients with coronary artery disease without diabetes.*”
Biomed Aging Pathol. 2 (2012) 195-197
- 2) Wojtkowska I., Tysarowski A., Seliga K., Siedlecki J.A., Juraszyński Z., Marona M., Greszata L., Skrobisz A., Kamiński K., Sawicki R., Stępińska J.: *PPAR Gamma Expression Levels during Development of Heart Failure in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Artery Bypass-Grafting.* PPAR Research, Volume 2014, Article ID 242790, 5 pages
- 3) Izabela Wojtkowska, Tomasz A. Bonda, Jadwiga Wolszakiewicz, Jerzy Osak, Andrzej Tysarowski, Katarzyna Seliga, Janusz A. Siedlecki, Maria M. Winnicka, Ryszard Piotrowicz and Janina Stępińska: „*Myocardial expression of PPAR-γ and exercise capacity in patients after coronary artery bypass surgery*”
PPAR Research, Volume 2017, Article ID 1924907, 7 pages
- 4) Izabela Wojtkowska, Tomasz A. Bonda, Andrzej Tysarowski, Katarzyna Seliga Izabela Wojtkowska, Tomasz A. Bonda, Andrzej Tysarowski, Katarzyna Seliga, Janusz A. Siedlecki, Maria M. Winnicka, Janina Stępińska:” *PPARG2 Pro12Ala and TNFα -308G>A polymorphisms are not associated with heart failure development in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting*”.
PPAR Research, Volume 2019, Article ID 1932036, 7 pages

Choroby układu krążenia zajmują pierwsze miejsce wśród przyczyn kształtujących wskaźniki śmiertelności i umieralności w Polsce. Co drugi Polak umiera z powodu chorób serca i naczyń. Przyczyną tych niewątpliwych dramatów w większości przypadków jest choroba wieńcowa i jej następstwa w postaci zawałów serca, a później niewydolności serca. Od początku pracy zawodowej problemy związane z niewydolnością serca znalazły się w orbicie zainteresowań Habilitantki. Znalazło to swój wyraz w licznych publikacjach z okresu pracy w Klinice Kardiologii w Białymstoku i w rozprawie doktorskiej z tego okresu, a także w pracach późniejszych z czasu zatrudnienia w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Dlatego też uważam, że tematyczny wybór prac ujętych w cyklu stanowiącym osiągnięcie naukowe za trafny i uzasadniony.

W omówieniu dotyczącym celu przedstawionych wyżej prac Autorka wymienia główne czynniki demograficzne i kliniczne zwiększające ryzyko wystąpienia niewydolności serca po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego podając jednocześnie dane, że u 13-20% pacjentów po zabiegach

CABG występują cechy istotnego pogorszenia funkcji serca. Procesy patologiczne, które prowadzą do rozwoju niewydolności serca po jego rewaskularyzacji nie do końca zostały poznane. Mimo, że znane są czynniki sprzyjające dekompensacji krążenia takie jak niedokrwienie, zaburzenia metaboliczne i wpływy toksyczne to podatność serca na uszkodzenie jest różna i zależy od sprawności przemian metabolicznych i efektywności procesów naprawczych, a te zależą od uwarunkowań genetycznych. Stąd też badania genetyczne mogą stanowić krok milowy w procesie wyjaśniania mechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie i postęp niewydolności serca. Takiemu celowi miały służyć badania ekspresji receptora PPAR-y w lewej komorze serca w aspekcie rozwoju niewydolności serca.

Z cyklu tych publikacji zamieszczonych w porządku chronologicznym wyłoniły się 4 etapy badań.

W pierwszej kolejności celem była identyfikacja i potwierdzenie obecności receptorów PPAR-y w kardiomiocytach ludzkich i w aorcie. W następnym etapie postanowiono zbadać czy istnieje korelacja pomiędzy stwierdzonym poziomem ekspresji receptorów PPAR-y a wystąpieniem niewydolności serca u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG). Kolejną kwestią ocenianą w trzeciej publikacji był związek pomiędzy ekspresją receptora PPAR-y w mięśniu sercowym a tolerancją wysiłku. Ostatnim pytaniem, na które miała odpowiedzieć zamykająca cykl praca było pytanie czy istnieje związek pomiędzy polimorfizmem genów PPAR2 Pro12A1a i TNF- α -308G>A a ryzykiem rozwoju niewydolności serca.

Pierwsza publikacja z przedstawionego cyklu dotyczyła oceny ekspresji receptora PPAR-y w tkankach aorty oraz lewej komory serca. Było to badanie na dużej grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową, w którym porównano poziom ekspresji receptora PPAR-y w tkankach lewej komory serca i aorty. Potwierdzono występowanie receptorów PPAR-y zarówno w tkankach lewej komory jak i w aorcie. Ponadto porównując ekspresję PPAR-y w sercu i w aorcie stwierdzono, że poziom ekspresji receptorów PPAR-y w obu narządach był podobny. W dyskusji Autorka przytacza inną podobną pracę, w której u zdrowych dawców serca, porównano ekspresję receptorów PPAR-y w lewej komorze serca z ekspresją w aorcie i z ekspresją w tętnicach wieńcowych, w której stwierdzono istotnie wyższą ekspresję PPAR-y w mięśniu lewej komory niż w próbkach z aorty i tętnic wieńcowych. Habilitantka stawia tezę, że obserwowany w badaniach własnych brak różnic w ekspresji receptora PPAR-y pomiędzy tkankami lewej komory a skrawkami pobranymi z aorty mógł być spowodowany istniejącą u badanych chorobą niedokrwienną serca.

Druga praca ocenianego cyklu dotyczyła oceny ekspresji receptora PPAR-y jako potencjalnego czynnika predykcyjnego dla rozwoju niewydolności serca u pacjentów z chorobą wieńcową. Badaniem objęto 157 chorych z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową, zakwalifikowanych do operacji

pomostowania aortalno-wieńcowego. Następnie, już po operacji, porównano ekspresję PPAR-y w grupie chorych, w której doszło do rozwoju niewydolności serca z poziomem ekspresji PPAR-y u chorych, u których nie rozwinęła się niewydolność serca. Okazało się, że nie ma istotnych różnic w poziomie ekspresji PPAR-y w lewej komorze serca pomiędzy tymi dwoma grupami chorych. Uzyskane wyniki pozwoliły na postawienie wniosku, że poziom ekspresji PPAR-y w tkankach nie pozwala przewidywać rozwoju niewydolności serca u chorych z chorobą wieńcową leczonych pomostowaniem aortalno-wieńcowym.

Trzecia załączona do ocenianego cyklu praca miała na celu ocenę związku między ekspresją receptora PPAR-y w mięśniu sercowym a stężeniem interleukiny 6 (IL-6) i tolerancją wysiłku ocenianą w teście 6-minutowego marszu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG) przed operacją oraz w kilku okresach późniejszych (po miesiącu, po roku i po 2 latach po operacji). Okazało się, że u chorych, u których rozwinęła się niewydolność serca wyższa ekspresja receptora PPAR-y była związana z istotnie niższym stężeniem interleukiny IL-6 i krótszym dystansem w teście marszowym. Wyniki te wskazują, że ekspresja PPAR w mięśniu sercowym nie była związana z funkcją skurczową lewej komory przed CABG, a być może wyższe poziomy PPAR-y w mięśniu sercowym u chorych, u których rozwinęła się niewydolność serca, mogą mieć pewien wpływ ochronny na kurczliwość mięśnia serca, która wydaje się nie być bezpośrednio związana z wydolnością wysiłkową.

Czwartą i ostatnią publikacją ocenianego cyklu jest praca dotycząca związku polimorfizmów genów TNF- α i PPAR G2 z ryzykiem rozwoju niewydolności serca u pacjentów z chorobą niedokrwienną po wszczępieniu pomostów aortalno-wieńcowych. Nie wykazano korelacji między polimorfizmami TNF- α i PPARG2 a rozwojem niewydolności serca u badanych chorych.

Przeprowadzony cykl badań pozwolił Habilitantce na wyciągnięcie czterech wniosków a mianowicie:

- 1) –że poziom ekspresji receptorów PPAR-y w tkankach lewej komory oraz aorty u chorych z chorobą wieńcową jest porównywalny
- 2) –że poziom ekspresji receptora PPAR-y w tkankach lewej komory oraz aorty nie stanowi czynnika predykcyjnego rozwoju niewydolności serca,
- 3) –że zaburzenie osi regulacyjnej pomiędzy PPAR-y i IL-6 u pacjentów po CABG, u których rozwinęła się niewydolność serca może stanowić przyczynę pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory serca,
- 4) –że pacjenci z polimorfizmem genu PPARG2 charakteryzują się lepszą tolerancją wysiłku

Wyniki wieloletnich badań każdej pracy omówione zostały w dyskusji w oparciu o bogate piśmiennictwo. Przeprowadzone dyskusje świadczą o bardzo dobrej znajomości przedmiotu badań przez Autorkę. Każda praca

kończy się prawidłowo sformułowanym wnioskiem , a wszystkie razem czterema powyżej przytoczonymi wnioskami. Z uwagi na pewną niejednoznaczność otrzymanych wyników ich podsumowanie w postaci końcowych wniosków stanowiło dużą trudność i trzeba przyznać, że Autorka poradziła sobie z tym bardzo dobrze.

Powyżej omówione publikacje stanowią cykl powiązanych ze sobą tematycznie artykułów naukowych. Opublikowane zostały w czasopismach naukowych w latach kolejno 2012, 2014, 2017, 2019 uzyskując sumarycznie 10,081 punktów IF i 150 punktów w punktacji MNiSW. Należy podkreślić, iż we wszystkich pracach stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantka jest pierwszym autorem a jej udział w ich przygotowaniu i realizacji badań wynosił od 80% do 85%.

Uważam, że przeprowadzone badania składające się na osiągnięcie naukowe stanowią wartościowy i oryginalny dorobek Autorki wnoszący nowe elementy do dotychczasowej wiedzy w tej dziedzinie a postawiony przez Habilitantkę cel badań został zrealizowany i osiągnięty.

Poza powyżej przedstawionymi czterema pracami dorobek naukowy dr Izabeli Wojtkowskiej wyraża się liczbą 17 artykułów oryginalnych (11 z IF), 7 opisów przypadków (3 z IF), 3 prace pogładowe i 56 plakatów/wystąpień konferencyjnych. Prace te uzyskały 17,164 IF, co łącznie z punktacją za cykl prac osiągnięcia naukowego dało w sumie 27,245 punktów IF

Wśród oryginalnych prac badawczych na szczególną uwagę zasługują badania nad rolą interleukiny 6 (IL-6) oraz jej szlaków przewodnictwa wewnątrzkomórkowego w procesach fizjologicznych i stanach patologicznych, które zaowocowały kilkoma publikacjami na ten temat. W badaniach tych wykazano, że w ostrym zawałe mięśnia serca stężenie interleukiny 6 jest istotnie wyższe niż w stabilnej chorobie wieńcowej, a reperfuzja mięśnia sercowego powoduje dalszy wzrost stężenia IL-6.

W dalszych badaniach stwierdzono, że implantacja stentu w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej aktywuje mechanizmy zapalne związane z działaniem interleukiny 6.

Celem kolejnej pracy było określenie zmienności okołodobowej stężeń interleukiny 6 u pacjentów ze świeżym zawałem serca poddanych angioplastyce wieńcowej. Stężenie IL-6 było wyższe po południu niż rano, co może przekładać się na wyższe ryzyko powikłań w tej grupie chorych trafiających do szpitala z powodu zawału w godzinach wieczornych.

Interesującym spostrzeżeniem były wyniki badań kolejnej z prac dotyczącej udziału interleukiny 6 w indukcji insulinooporności po zawałe serca, gdzie wykazano, że podwyższone stężenie IL-6 po zawałe istotnie wpływa na wystąpienie przejściowej nietolerancji glukozy w tym okresie.

Dużą grupę publikacji stanowią prace dotyczące niewydolności serca – ostrej pod postacią wstrząsu kardiogennego i niewydolności przewlekłej.

Część z tych prac zrealizowana była w okresie zatrudnienia w Klinice Kardiologii w Białymstoku, a część w czasie pracy w Instytucie Kardiologii. Wśród dalszych publikacji warte odnotowania są dwie prace zrealizowane w ramach międzynarodowego rejestru klinicznego EPICOR. Obie prace dotyczyły leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

W pozostałej działalności naukowej wymienić należy udział dr n.med. Izabeli Wojtkowskiej, jako wykonawcy i kierownika, w realizacji 4 prac statutowych tematycznie związanych z niewydolnością serca oraz 2 grantów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. W pierwszym z nich „Ekspresja i regulacja cytoprotekcyjnego białka CCN1 w doświadczalnym modelu niewydolności krążenia. Habilitantka była wykonawcą grantu, natomiast w drugim grantie: „Ocena ekspresji receptora jądrowego PPAR- γ w tkankach aorty i komórkach mięśnia sercowego lewej komory u chorych z chorobą niedokrwienną serca w aspekcie rozwoju niewydolności serca” była wykonawcą i kierownikiem tematu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że problematyka badawcza tego grantu pokrywa się z tematyką jej osiągnięcia naukowego.

W 2019r dr Wojtkowska odbyła staż zagraniczny w Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien w Klinice Kardiochirurgii Wiedniu od 01.09.2019 do 07.09.2019 dotyczący mechanicznego wspomaganie serca (LVAD) oraz staż naukowy w Zakładzie Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w ramach współpracy wielośrodkowej przy realizacji projektu pt. „Poszukiwanie nowych czynników ryzyka chorób cywilizacyjnych – badanie populacyjne Białystok Plus (Polish Longitudinal Study) w Białymstoku w dniach od 30.10.2019r do 25.11.2019r.

Przejawem znacznej aktywności naukowej dr Izabeli Wojtkowskiej było również recenzowanie publikacji naukowych w Kardiologii Polskiej a także uczestnictwo w międzynarodowych programach badawczych CULPRIT-SHOCK oraz EPICOR. Badanie CULPRIT-SHOCK było wielośrodkowym badaniem dotyczącym angioplastyki tętnic wieńcowych u chorych z OZW we wstrząsie kardiogennym. EPICOR był międzynarodowym rejestrem obejmującym wiele ośrodków, dotyczącym leczenia przeciwkrzepliwego w OZW. Udział w tym badaniu przyczynił się do powstania dwóch publikacji, o których była mowa poprzednio.

Dr n.med. Izabela Wojtkowska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, członkiem kilku sekcji PTK, członkiem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, członkiem Grupy Roboczej Acute Cardiac Care Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Poza działalnością naukową dr n. med. Izabela Wojtkowska wykazywała się dużą aktywnością organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską. W

latach 1999-2006 była organizatorem Dni Serca poświęconych profilaktyce choroby wieńcowej organizowanych w Białymstoku i w wielu innych miastach Województwa Podlaskiego. W latach 2001-2006 była członkiem komitetu organizacyjnego corocznych konferencji naukowych – Międzynarodowych Warsztatów Kardiologicznych Wschód-Zachód oraz członkiem komitetu organizacyjnego V Konferencji Sekcji Intensywnej Terapii Kardiologicznej I Resuscytacji PTK.

W okresie pracy w Klinice Kardiologii w Białymstoku prowadziła zajęcia dydaktyczne ze studentami III roku Wydziału Lekarskiego oraz Oddziału Stomatologii z propedeutyki chorób wewnętrznych i ze studentami IV roku studiów zajęcia z kardiologii. Była kierownikiem specjalizacji lekarzy specjalizujących się z kardiologii w Instytucie Kardiologii. Uczestniczyła w szkoleniu pracowników ochrony z udzielania pierwszej pomocy oraz użycia defibrylatorów.

Podsumowując stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. med., Izabeli Wojtkowskiej stanowi dobrze zaplanowany i konsekwentnie zrealizowany cykl badań wzbogacający w istotny sposób dotychczasową wiedzę o roli i znaczeniu receptorów aktywowanych proliferatorami peroksosomów γ (PPAR- γ) w patologii człowieka. Wykonane badania zrealizowane zostały przy użyciu nowoczesnych metod badawczych a ich zaplanowanie, omówienie i wnioski świadczą o dojrzałości naukowej Autorki i o umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Ponadto pokaźny zbiór pozostałych prac naukowych oraz duża aktywność organizacyjna, dydaktyczna i popularyzatorska przedstawiają sylwetkę Habilitantki w bardzo pozytywnym świetle,

Reasumując, biorąc pod uwagę wartość osiągnięcia naukowego, dotychczasowy dorobek naukowy i pozostałe formy aktywności Habilitantki stwierdzam, że wszystkie elementy działalności dr n. med. Izabeli Wojtkowskiej spełniają wymagania do nadania stopnia doktora habilitowanego.

W związku z powyższym pozytywnie opiniuję i popieram wniosek dr n. med. Izabeli Wojtkowskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof.dr hab.n.med. Wojciech Sodolski

7
Prof. dr hab. med. WOJCIECH SODOLSKI
specjalista chorób wewnętrznych
i kardiologii
ul. Piłsudskiego 105
tel. 025-62-234

