

***Ocena dokumentacji habilitacyjnej tj. osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej
dr n med. Marii Magdaleny Tomasiak-Łozowskiej adiunkta naukowego w Klinice
Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.***

Dr n med Maria Magdalena Tomasiak-Łozowska jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, którą ukończyła w 2001 roku. W 2006 roku obroniła w Akademii Medycznej w Białymstoku rozprawę doktorską pt. „Mechanizmy generowania odpowiedzi prokoagulacyjnej płytek krwi wywołanej desmopresyną”. W 2008 roku uzyskała tytuł specjalisty chorób wewnętrznych a w 2013 specjalisty alergologa.

Od 2002 roku do nadal pracuje w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Omówienie osiągnięcia naukowego będącego podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego .

Tematem recenzji jest ocena cyklu 4 prac naukowych zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy, a zatytułowanego „Poszukiwanie mechanizmów wzajemnych oddziaływań pomiędzy wybranymi parametrami hemostazy i stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych u pacjentów z astmą” o sumarycznym *Impact Factor*=12,173; punktacja MNiSW:350 punktów.

1. Tomasiak-Łozowska M.M., Rusak T., Misztal T. Bodzenta-Łukaszyk A., Tomasiak M.: *Reduced clot reduction rate and altered Energy production in patients with asthma. Journal of Asthma* 2016;6,6:589-598.
2. Tomasiak-Łozowska M.M., Ziętkowski Z., Przesław K., Tomasiak M., Sklepko R., Bodzenta-Łukaszyk A.: *Inflammatory markers and acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. International Archives of Allergy and Immunology* 2012;159,2 :121-129.
3. Tomasiak-Łozowska M., M., Misztal T., Rusak T., Brańska-Januszewska J., Bodzenta-Łukaszyk A., Tomasiak M.: *Asthma is associated with reduced fibrinolytic activity, abnormal clot architecture and decreased clot retraction rate. Allergy* 2017;72,2,:314-319.

4. Tomasiak-Łozowska M.M., Tomasiak M., Ziętkowski Z., Sklepko R., Bodzenta-Łukaszyk A.: *N-acetyl-beta-hexosamidase activity in asthma. International Archives of Allergy and Immunology* 2008; 146, 2: 133-137.

Kandydatka w swoich pracach ocenia rolę i wpływ toczącego się w astmie procesu zapalnego w płucach na czynność układu krzepnięcia.

W pierwszej publikacji nr 1 Autorka oceniała kinetykę procesu krzepnięcia metodą pozwalającą na ocenę dynamiki tworzenia skrzepu i jego jakości we krwi pełnej, u chorych na astmę oskrzelową. Autorka nie stwierdziła w żadnej z badanych podgrup chorych na astmę zmiany czasu krzepnięcia (CT). Zaobserwowała jednak u chorych leczonych wziewnymi kortykosterydami (wGKS) znamienne wzrost wartości kąta alfa i maksymalnej spójności skrzepu (MCF) co świadczy o zwiększonej aktywności prokoagulacyjnej płytek krwi oraz o możliwej zmianie struktury skrzepu. Zmiany te nie korelowały ze stężeniem FeNO oraz liczbą eozynofili w krwi obwodowej. Ważną obserwacją była sugestia płytkowej przyczyny zaburzeń spowolnionego obkurczania skrzepu a nie zmian zachodzących w samym osoczu krwi. Autorka sugeruje, że obserwowana u chorych z cięższą postacią astmy nadkrzepliwość może predysponować do zatorowości płucnej.

W kolejnej publikacji nr 2 Kandydatka badała stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO), stężenie azotynów i ocenę pH w kondensacie powietrza wydychanego oraz stężenie eozynofilowego białka kationowego w surowicy i oceniała liczbę eozynofili w krwi obwodowej u chorych na astmę w różnych stopniach ciężkości. Autorka potwierdziła związek pomiędzy pH, stężeniem azotynów w kondensacie powietrza wydychanego a innymi znanymi wskaźnikami zapalenia dróg oddechowych (ECP, eozynofilia FeNO). Wskazała na przydatność ich pomiaru w ocenie nasilenia zapalenia oraz ocenie ciężkości astmy. Uzyskane wyniki mogą sugerować wpływ nadprodukcji NO na trombocyty przepływające krążeniem płucnym poprzez upośledzenie produkcji energii w mitochondriach płytkowych. Zahamowanie produkcji energii w mitochondriach płytek krwi wpływa na spowolnienie procesu obkurczania skrzepu.

W kolejnej pracy nr 3 Autorka oceniała czy w astmie nieleczonej kortykosterydami dochodzi do modulacji procesu hemostazy. W tym celu oceniała wskaźnik retrakcji skrzepu (CRR), wskaźnik fibrynolizy (FR) gęstość skrzepu (CD) oraz poziomy inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), czynnika XIII, D-dimerów w osoczu, FeNO. Wykazała zwiększone



poziomy FeNO, PAI-1, czynnika XIII i CD u chorych na astmę. Szybkość fibrynolizy we krwi chorych na astmę była niższa niż u zdrowych i korelowała ujemnie ze stężeniem NO w wydychanym powietrzu, eozynofilią krwi obwodowej oraz gęstością skrzepu, poziomami PAI-1 i czynnika XIII. Poczynione przez Autorkę nowatorskie obserwacje wskazywały na występowanie w przebiegu astmy zaburzeń hemostazy wynikających ze zmiany architektury skrzepu i podwyższonych poziomów FXIII i PAI-1, nie będąc uzależnionym od szybkości powstania trombin.

W dalszej publikacji nr 4 Autorka wykazała, że u chorych na astmę istnieje związek pomiędzy wzrostem aktywności beta-heksozaminidazy (HEX) w osoczu a stanem zapalnym w płucach ocenianym w oparciu o ocenę stężenia ECP w krwi i tlenku azotu (NO) w wydychanym powietrzu. Heksozaminidaza znajduje się w dużych ilościach w mastocytach, które aktywowane zmianami zapalnymi toczącymi się w płucach uwalniają znaczne jej ilości. Autorka wykazała u chorych na astmę wzrost aktywności heksozaminidazy i stężenia ECP oraz tlenku azotu, które korelowały dodatnio między sobą. Sugeruje, że aktywne mastocyty mogą podobnie jak heksozaminidazę uwalniać do krwi czynnik XIII przyczyniając się do usieciowienia skrzepu i obniżenia potencjału fibrynolitycznego.

Podsumowując, cykl omawianych czterech prac naukowych stanowi zwartą całość zaplanowanych badań, które zostały opublikowane, regularnie w znaczących czasopismach co dowodzi konsekwencji badawczej Habilitantki. Przedstawione badania stanowią ważny wkład w rozwoju badań nad procesami interakcji zmian zapalnych w przebiegu astmy oskrzelowej z mechanizmami hemostazy. Autorka swymi badaniami zwraca uwagę na istotny problem występujący u chorych na astmę, zgłasza ciężką, problem zaburzeń krzepnięcia i na możliwość występowania zatorowości płucnej.

Poza przedstawionym cyklem publikacji dorobek naukowy autorki obejmuje badanie poświęcone hemostazie, które dotyczyło mechanizmów wywoływania odpowiedzi prokoagulacyjnej płytek krwi wywołanej desmoczyną.

Pozostały dorobek naukowy kandydatki koncentruje się wokół nieinwazyjnej oceny stanu zapalnego w drogach oddechowych u pacjentów chorych na astmę oskrzelową. W przeprowadzonych badaniach oceniała zależności różnych parametrów stanu zapalnego jak stężenie NO w wydychanym powietrzu, endoteliny-1, ECP, RANTES, eotaksynę, IL-8 czy też ekspresję CD40 na komórkach nabłonka oddechowego u pacjentów z różnym

nasileniem astmy oskrzelowej oraz w astmie powysiłkowej. Kilka prac autorka poświęciła zastosowaniu leczenia biologicznego omalizumabem pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą oskrzelową. Jest współautorką interesującej monografii poświęconej leczeniu astmy pt „Salmoterol z flutykazonem w leczeniu astmy” wydanej przez PZWL w 2020 roku.

Ostatnie badania kandydatki poświęcone są ocenie ekspresji powierzchniowych markerów regulatorowych limfocytów B u pacjentów poddanych immunoterapii alergenowej jadem owadów błonkoskrzydłych. Badania przeprowadzono we współpracy z Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF) w Davos.

Ocena merytoryczna dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n med. Maria Magdalena Tomasiak-Łozowskiej obejmuje:

- 25+5 prace oryginalne
- 2+6 pogładowe

Łączna wartości współczynnika oddziaływania IF- 68,417 i 2750 pkt. MNiSW.

Łączna liczba cytowań na dzień 28.09.2020: baz Scopus wynosi 500

- indeks Hirscha 13 (źródło Scopus)
- Web of Science: Core Collection – 441 (419 bez autocytowań) – h-12
- All Databases- 478 (456 bez autocytowań) h-13

Dr n.med. Maria Magdalena Tomasiak-Łozowska pozyskała grant Miniatura 2 na łączną kwotę 50 tys PLN oraz kierowała kilkoma (8) pracami statutowymi UM w Białymstoku.

Uzyskała 3 nagrody Zespołowe Ministra Zdrowia za cykle publikacji dotyczące czynników ryzyka wstrząsu anafilaktycznego i patomechanizmu zapalenia alergicznego u chorych na astmę, patomechanizmu zapalenia alergicznego w astmie i oceny działań niepożądanych immunoterapii alergenowej jadem owadów błonkoskrzydłych, patomechanizmu oraz klinicznej oceny zapalenia alergicznego u chorych na astmę. Kandydatka uzyskała dziewięć Zespołowych Nagród Naukowych Rektora UM w Białymstoku.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Dr n med. Maria Magdalena Tomasiak-Łozowska jest czynnie zaangażowana w działalność dydaktyczną. Prowadzi ćwiczenia, seminaria oraz wykłady ze studentami Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Farmaceutycznego, Wydziału Nauk o Zdrowiu UMB z zakresu



chorób wewnętrznych i alergologii. Prowadzi także zajęcia dydaktyczne z chorób wewnętrznych i alergologii ze studentami anglojęzycznymi. Bierze aktywny udział w kształceniu młodych naukowców. Pełniła opiekę naukową nad 1 pracą magisterską i 3 licencjackimi (WNoZ). Pełniła funkcje kierownika specjalizacji 2 lekarzy w dziedzinie chorób wewnętrznych i jednego w dziedzinie alergologii.

Kandydatka uczestniczyła w aktywnościach popularyzujących zagadnienia alergologiczne m.in. spotkania z członkami Podlaskiego Związku Pszczelarzy.

W latach 2017-2019 była zaproszona do recenzowania w czasopiśmie *Journal of Breath Research* i *Journal of Cardiology and Vascular Medicine*.

Dr n med. Maria Magdalena Tomasiak-Łozowska jest członkiem Towarzystwa Internistów Polskich i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Analiza całokształtu dorobku naukowego dr n med. Marii Magdaleny Tomasiak-Łozowskiej oceniam wysoko a uzyskane osiągnięcia charakteryzują ją jako w pełni dojrzałego badacza. Jej rozprawa habilitacyjna i dorobek naukowy spełniają kryteria stawiane kandydatom na samodzielnych pracowników nauki i do stopnia doktora habilitowanego. Dr n med. Maria Magdalena Tomasiak-Łozowskiej spełnia wymagania określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku art.16 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r., poz. 1789) i art. 179 ust.2 ustawy z dnia 03 lipca 2018r

Wniosuję o dopuszczenie dr n med. Maria Magdalena Tomasiak-Łozowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Katowice, 05.09.2021

prof. dr hab. med. Radosław Gawlik
specjalista chorób wewnętrznych
SPECJALISTA ALERGOLOG
7356176