



Łódź, 08.11.2021 r.

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. med. Dr n. med. Marii Magdaleny Tomasiak-Łozowskiej,

dokonana w ramach postępowania o nadanie stopnia naukowego

doktora habilitowanego

Podstawowe dane o Kandydatce do stopnia naukowego Doktora Habilitowanego

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska ukończyła studia wyższe na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku w 2001 roku. Po odbyciu stażu podyplomowego w latach 2001-2002 w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym im. J. Śniadeckiego w Białymstoku, w dniu 01.11.2002 rozpoczęła stacjonarne studia doktoranckie w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku. Od roku 2004 była zatrudniona kolejno na stanowiskach młodszy asystent a następnie starszy asystent w Oddziale Klinicznym Alergologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego, a od 2009 roku kolejno asystent, starszy asystent i adiunkt do chwili obecnej w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Po odbyciu szkolenia specjalizacyjnego i złożeniu stosownych egzaminów uzyskała specjalizację z zakresu chorób wewnętrznych w 2008 roku oraz alergologii w 2013 roku.

W 2006 roku ukończyła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Tytuł rozprawy Doktorskiej „Mechanizmy generowania odpowiedzi prokoagulacyjnej płytek krwi wywołanej desmopresyną”, promotor prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk.

**Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych**

Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

Ocena Osiągnięć Naukowo-Badawczych

Parametryczna ocena dorobku naukowego

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na dzień 28.09.2020. Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska jest współautorką 25 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie posiadających współczynnik oddziaływania (*Impact factor-IF*), którego wartość dla tych prac wynosi 65,826 a punktacja MNiSzW 2350,00. W 4 pracach oryginalnych habilitantka jest pierwszym autorem. Inne opublikowane prace to 2 publikacje poglądowe z *IF* 2,591, gdzie habilitantka jest pierwszym autorem, 5 prac oryginalnych bez *IF* i 6 prac poglądowych bez *IF*, oraz jeden rozdział w monografii krajowej. Łączna punktacja *IF* wynosi 68,417 a MNiSzW 2750 pkt. Habilitantka posiada także w swoim dorobku współautorstwo w abstraktach prac przedstawianych na Międzynarodowych Kongresach Medycznych 19 razy, Krajowych Kongresach 26 razy. Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection – 441 (bez autocytowań) Hirsch Index – 12

All Database – 478 (456 bez autocytowań) Hirsch Index – 13

Scopus cytowania 500 Hirsch Index 13.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe przedstawione do oceny stanowi cykl 4 publikacji opatrzonych wspólnym tytułem „Poszukiwanie mechanizmów wzajemnych oddziaływań pomiędzy wybranymi parametrami hemostazy i stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych u pacjentów z astmą”. Prace składające się na osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w latach 2008-2017 i obejmują cztery artykuły oryginalne w których Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska jest pierwszym autorem. Wkład habilitantki w opracowanie koncepcji badawczej, przygotowanie i organizację badań, rekrutację pacjentów, wykonanie części laboratoryjnej, analizę wyników i przygotowanie publikacji był wiodący we wszystkich publikacjach. Łączny *Impact Factor* tych prac wynosi 12,173 a punktacja MEiN 350 punktów.

Cykl badawczy dotyczy związków między stanem zapalnym dróg oddechowych w astmie a zaburzeniami hemostazy, których skutkiem jest stan nadkrzepliwości krwi. Te zagadnienia stały się

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii

II Katedra Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

aktualne szczególnie obecnie w dobie pandemii wirusa SARS-Cov 2, który wywołuje stan zapalny dróg oddechowych i płuc i prowadzi do ciężkich zaburzeń hemostazy z powikłaniami zakrzepowo zatorowymi. Obserwujemy, że u chorych na astmę wcześniej występują choroby naczyniowo sercowe takie jak nadciśnienie czy zawały serca związane ze stanem zapalnym naczyń i zaburzeniami hemostazy, których skutkiem jest nadkrzepliwość krwi. Zatem praca Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowskiej wpisuje się w najnowsze trendy nowoczesnych badań naukowych u pacjentów z chorobami płuc.

Omówienie osiągnięcia naukowego Dr n. med. Marii Tomasiak-Łozowska należy zacząć od pracy opublikowanej w *Journal of Asthma 2016: 53, 6, 589-598* zatytułowanej „Reduced clot retraction rate and altered platelet energy production in patients with asthma” oraz drugiej pracy która stanowi kontynuację badań z zastosowaniem tromboelastometru do oceny czasu krzepnięcia, kąta alfa i maksymalnej spójności skrzepu opublikowanej w *Allergy 2017: 72, 2, 314-319* zatytułowanej „Asthma is associated with reduced fibrinolytic activity, abnormal clot architecture and decrease clot retraction rate”. Badania z zastosowaniem tromboelastometrii były przeprowadzone na grupie 81 chorych na astmę oraz 50 zdrowych ochotnikach stanowiących grupę odniesienia. Chorych podzielono na 3 grupy w zależności od nasilenia objawów astmy i dawek wziewnych steroidów które stosowali. U chorych z nasilonymi objawami klinicznymi i wysokimi dawkami steroidów wziewnych wykazano wzrost wartości kąta alfa i maksymalnej spójności skrzepu co może świadczyć o aktywacji płytek krwi i podwyższonej aktywności prokoagulacyjnej. W publikacji w *Allergy* Autorka potwierdziła tą obserwację i wykazała, że u chorych na astmę obserwuje się znaczące zmiany w architekturze skrzepu. W podsumowaniu tych dwóch publikacji Autorka zauważa, „że u chorych na cięższą postać astmy w krążeniu obwodowym może występować stan nadkrzepliwości, nie mający odzwierciedlenia w standardowych testach laboratoryjnych, oceniających czynność układu krzepnięcia”. Ta obserwacja Habilitantki ma charakter oryginalny i wniosła nową wiedzę do lepszego zrozumienia patogenezy astmy i często występujących współchorobowości naczyniowo-sercowych.

U chorych na astmę oskrzelową w powietrzu wydychanym znajduje się podwyższone stężenie tlenu azotu, jest on jednym z markerów nasilenia procesu zapalnego. Jego stężenie jest szczególnie wysokie u chorych z ciężką astmą. W reakcji z anionorodnikiem ponadtlenkowym tlenek azotu tworzy nadtlenoazotyn, który jest bardzo silnym utleniaczem i hamuje obkurczanie skrzepu krwi. W płucach chorych na astmę można znaleźć obszary zawierające wysokie stężenia obu substratów

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

do powstania nadtlenoazotynu. W kolejnych badaniach opublikowanych w *International Archives of Allergy and Immunology 2021: 159, 2, 121-129* zatytułowanych „Inflammatory markers and acid base equilibrium in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients” w których wzięło udział 19 osób zdrowych i 91 chorych na astmę. Autorka badała stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym oraz stężenia azotanów i azotynów w kondensacie powietrza wydychanego, a także markery zapalenia astmatycznego, eozynofilię i poziom eozynofilowego białka kationowego. Wykazała podwyższone wartości tlenu azotu w powietrzu wydychanym, które były wyższe u chorych z bardziej nasilonymi objawami, w stanie zapalnym istnieją także warunki do nadprodukcji anionorodnika ponadtlenkowego szczególnie w eozynofilach, neutrofilach i makrofagach. Podsumowując tą część swoich badań autorka w sposób wyważony pokazujący jej zdolność do refleksji i autokorekty pisze „w płucach chorych na astmę istnieją warunki do syntezy nadtlenoazotynu, który mógłby oddziaływać na trombocyty we krwi przepływającej przez płuca. Można również przypuszczać, że u pacjentów z astmą może dochodzić do syntezy nadtlenoazotynu w mitochondriach płytek krwi przepływających przez drobne naczynia w płucach”. Jednym z tematów badawczych było sprawdzenie procesu obkurczania skrzepu u chorych na astmę. Do śledzenia zmian objętości skrzepu Badaczka użyła nowej metody wykorzystującej fotografię cyfrową i program komputerowy do analizy wielkości obiektów. Badanie było przeprowadzone na 81 chorych i 50 osobach zdrowych. Wyniki przedstawiono w pierwszej z publikacji z całego cyklu prac. U chorych na astmę dochodzi do istotnego obniżenia szybkości obkurczania skrzepu i wzrost jego objętości po 40 minutach, wzrasta stężenie tlenu azotu i liczba eozynofilów we krwi obwodowej oraz następuje spadek wartości FEV1. Spadek szybkości obkurczania skrzepu u chorych na astmę może być związany ze wzrostem produkowanego tlenu azotu w płucach. Mechanizm spowolnionego obkurczania skrzepu leży wg Autorki najprawdopodobniej w płytkach a nie w osoczu to prezentuje praca numer 1 z cyklu publikacji do habilitacji. Przyczyną tego może być uszkodzenie mitochondriów płytek krwi, co łączy stan zapalny z hemostazą. Także ta obserwacja i wynikające z niej wnioski mają charakter oryginalny.

W dalszym etapie badań autorka podjęła temat zaburzeń fibrynolizy u chorych na astmę. Badała architekturę skrzepu i jej związek z szybkością fibrynolizy, a także poziom czynników XIII, PAI-1, TAFI w osoczu. Grupę badaną stanowiło 36 chorych na astmę i 34 zdrowe osoby. Do badania nie włączono chorych na astmę biorących sterydy. W badaniu zastosowano oprócz licznych oznaczeń biochemicznych białek ścieżki krzepnięcia i fibrynolizy, badanie tromboelastometrem ROTEM

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

i mikroskopię konfokalną do badania architektury skrzepu. Wyniki stanowią część publikacji numer 3 z cyklu prac. Wnioski z tych badań są następujące „u chorych na astmę fibrynoliza we krwi obwodowej jest spowolniona, a prawdopodobnie przyczyną tego zjawiska może być PAI-1 uwalniany do osocza z płuc objętych stanem zapalnym” oraz „zmieniona architektura skrzepu”. Architektura skrzepu może ulec zmianom także pod wpływem działania czynnika XIII. Autorka wykazała, że astma jest związana ze wzrostem poziomu czynnika XIII w osoczu, a więc także ten mechanizm spowalniania fibrynolizy jest możliwy. Także ta obserwacja jest całkowicie oryginalna i było to pierwsze doniesienie na świecie na ten temat. W dalszych badaniach Habilitantka postanowiła wyjaśnić co jest źródłem podwyższenia poziomu czynnika XIII. Zwróciła uwagę na mastocyty, które są silnie pobudzane w astmie i uwalniają z ziarnistości wiele mediatorów w tym czynnik XIII.

W kolejnej pracy opublikowanej w International Archives of Allergy and Immunology 2008: 146, 2, 133-137 zatytułowanej „*N-acetyl-beta-hexosaminidase activity in asthma*”. Autorka wykazała „związek między wzrostem aktywności Beta-heksozaminidazy w osoczu i stanem zapalnym w płucach ocenianym na podstawie ilości pojawiającego się we krwi obwodowej białka kationowego, eozynofilów i stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym”. Badania były przeprowadzone na grupie 46 chorych na astmę podzielonych w zależności od stopnia nasilenia objawów oraz u 13 osób zdrowych i pokazały, że wraz ze wzrostem stopnia ciężkości astmy rośnie stężenie Beta-heksozaminidazy. Autorka wykryła także korelację pomiędzy wzrostem aktywności Beta-heksozaminidazy a markerów zapalenia takich jak poziom eozynofilowego białka kationowego i tlenu azotu. Zdaniem Dr n. med. Marii Tomasiak-Łozowskiej „w bardzo ciężkich postaciach astmy możemy oczekiwać jednoczesnego wzrostu aktywności prozakrzepowej i spadku potencjału fibrynolitycznego osocza oraz spowolnienia procesu obkurczania skrzepu, stan zapalny w płucach chorych na astmę jest przyczyną obserwowanych zaburzeń hemostazy” obserwowane zaburzenia hemostazy „mogłyby predysponować tych chorych do zwiększonego ryzyka zatorowości płucnej i/lub zakrzepicy żył głębokich”. Udowodnienie przez Habilitantkę zaburzeń hemostazy u chorych na astmę ma istotne implikacje kliniczne. Jednym z ostrych stanów w pulmonologii jest zatorowość płucna, przewlekłym schorzeniem z jakim zmaga się znaczna część społeczeństwa jest zakrzepica żylna. Astma, ograniczenia w aktywności fizycznej jakie powoduje siedzący tryb życia są razem silnymi czynnikami ryzyka tych chorób. Lekarz praktyk szczególnie u chorych na ciężkie postaci astmy powinien wnikliwie analizować wszystkie czynniki ryzyka i tak leczyć chorego, żeby

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

uwzględnić także podwyższone ryzyko zatorowości płucnej. Te zalecenia dzięki badaniom Dr n. med. Marii Tomasiak-Łozowskiej mają silne potwierdzenie w mechanizmach astmy i ich powiązaniu z hemostazą.

Ocena innych kierunków aktywności naukowej

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska rozpoczęła swoją przygodę z Nauką już w trakcie stażu podyplomowego, początkowo w ramach współpracy z Zakładem Chemii Fizycznej, gdzie poznała metody badawcze wykorzystywane później w badaniach naukowych. Po rozpoczęciu studiów doktoranckich zajmowała się badaniami nad płytkami krwi, co było tematem jej pracy doktorskiej. Po dołączeniu do bardzo prężnego naukowo Zespołu Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku jej praca naukowa nabrała tempa, opublikowała wraz z zespołem wiele wartościowych prac naukowych, zdecydowaną większość w wysoko cenionych czasopismach międzynarodowych. Tematy badawcze jakimi się zajmowała to:

1. Nieinwazyjne metody oceny stanu zapalnego w drogach oddechowych u pacjentów z astmą.
Ten temat należy uznać za wiodący w dorobku naukowym habilitantki, w wyniku badań wraz z zespołem badaczy opublikowała 19 prac naukowych większość z nich w impaktowanych międzynarodowych czasopismach naukowych. Cały czas trwają poszukiwania biomarkerów astmy oskrzelowej. Wiemy, że te biomarkery muszą być powiązane ze stanem zapalnym nabłonka dróg oddechowych. Badaczka metodycznie badała liczne potencjalne markery w powietrzu wydychanym i kondensacie wydychanego powietrza. Wśród badanych biomarkerów znaleźć można wiele chemokin, cytokin, białek zapalnych i tlenek azotu. Poziom badanych biomarkerów koreluje z nasileniem objawów astmy bardzo trudno jednak w indywidualnych przypadkach przełożyć wynik badania na klinikę. Dlatego warto te poszukiwania nadal kontynuować.
2. Ocena wybranych parametrów limfocytów B u pacjentów poddawanych immunoterapii jadowej.
Ten temat zaowocował 2 pracami naukowymi, jedną oryginalną opublikowaną w *Allergy*, która wykazała, że zmiany immunologiczne u chorych odczulanych na jad owadów są podobne jak u pszczelarzy, którzy są żądleni przez pszczoły w warunkach naturalnych. Oraz druga praca pogładowa dotycząca anafilaksji.

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

3. Poszukiwanie mechanizmów oddziaływania reaktywnych form azotu i chloru (HCIO) na proces obkurczania i strukturę skrzepu oraz fibrynolizę u pacjentów z astmą.

Ta tematyka badawcza jest powiązana z grantem naukowym, którego celem jest poszukiwanie mechanizmu hamowania procesu retrakcji skrzepu i fibrynolizy u chorych na astmę. Do tej pory badaczka opublikowała 1 pracę dotyczącą badanego tematu.

Udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska kieruje grantem Miniatura 2 „Poszukiwanie mechanizmu hamowania procesu retrakcji skrzepu i fibrynolizy u chorych na astmę. Rola dysmutazy ponadtlenkowej, mieloperoksydazy i mitochondriów płytkowych” finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki. Od 2007 roku kierowała 8 projektami badawczymi realizowanymi w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w ramach prac statutowych we współpracy z innymi jednostkami Uczelni. Jako współwykonawca brała udział w kilkunastu projektach.

Aktywny udział w konferencjach naukowych

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska jest współautorem 45 doniesień na zjazdach naukowych (19 na zjazdach międzynarodowych i 26 na zjazdach krajowych), których streszczenia zostały opublikowane w materiałach zjazdowych.

Nagrody za działalność naukową

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska otrzymała liczne nagrody krajowe za swoją działalność naukową, jest to 9 nagród naukowych Rektora i 3 nagrody naukowe Ministra Zdrowia.

Osiągnięcia w zakresie dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Członkostwo w towarzystwach naukowych

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

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

Udział w zespołach eksperckich, pracach Komisji i zespołów doradczych

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska była członkiem jury na Międzynarodowym Medycznym Kongresie Młodych Naukowców w Białymstoku w maju 2018 roku. Bierze udział w pracach Wydziałowej Komisji do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia na Wydziale Nauk o Zdrowiu.

Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych

Habilitantka recenzowała 2 prace do Journal of Breath Research (2017) oraz Journal of Cardiology and Vascular Medicine (2019).

Udział w kształceniu przeddyplomowym

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska prowadzi zajęcia ze studentami od 2003 roku, ćwiczenia oraz seminaria na Wydziale Lekarskim, Wydziale Nauk o Zdrowiu oraz Wydziale Farmacji z zakresu chorób wewnętrznych i alergologii. Uczy zarówno studentów polskojęzycznych jak i angielskojęzycznych.

Popularyzacja nauki lub sztuki

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska prowadzi zajęcia z zakresu chorób alergicznych, diagnostyki alergologicznej, anafilaksji, alergii na jady owadów, oraz kursy badań czynnościowych układu oddechowego dla diagnostów laboratoryjnych, pszczelarzy oraz pielęgniarek.

Opieka naukowa i dydaktyczna nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Dr n. med. Maria Tomasiak-Łozowska w latach 2010-2018 była kierownikiem specjalizacji dwóch lekarzy specjalizujących się w dziedzinie chorób wewnętrznych. Jest kierownikiem lekarza w trakcie specjalizacji z alergologii. Była także promotorem 1 pracy magisterskiej i opiekunem 3 prac licencjackich na Wydziale Nauk o Zdrowiu. W latach 2005-2006 była recenzentem 3 prac licencjackich.

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

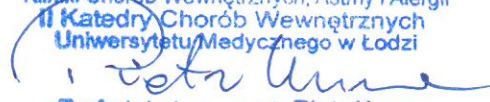
Wniosek końcowy

Przeprowadzona ocena dorobku naukowo badawczego Dr n. med. Marii Tomasiak-Łozowskiej oraz jej osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych dowodzi, iż Habilitantka posiada wysokie kwalifikacje naukowe i dydaktyczne wymagane od samodzielnego pracownika nauki. Od wielu lat bardzo konsekwentnie prowadzi badania naukowe w niezwykle nowatorskim i ciekawym obszarze nauki „Zapalenie a Hemostaza”. Dorobek naukowy Badaczki oceniam bardzo wysoko pod względem jakościowym i ilościowym. Przedstawiony do oceny wkład Habilitantki w rozwój nauki jest znaczący i oryginalny. Nie ogranicza się również jedynie do wartości prac jakie prezentuje cykl prac składający się na osiągnięcie naukowe pod tytułem „Poszukiwanie mechanizmów wzajemnych oddziaływań pomiędzy wybranymi parametrami hemostazy i stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych u pacjentów z astmą”. Na dorobek naukowy składają się także inne osiągnięcia, wśród których na uwagę zasługuje bardzo nowoczesny temat badań nad nieinwazyjną metodą oceny stanu zapalnego dróg oddechowych u chorych na astmę, który powinien być nadal kontynuowany. Kiedy czytam autoreferat Dr n. med. Marii Tomasiak-Łozowskiej widzę osobę bardzo pracowitą, dobrze zorganizowaną, wszechstronnego badacza zdolnego do dobrej współpracy w dużym zespole badawczym.

Pozytywna ocena wszystkich osiągnięć Habilitantki upoważnia mnie o zwrócenie się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego Dr n. med. Marii Tomasiak-Łozowskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Łódź 08 listopad 2021

Prof. dr hab. med. Piotr Kuna

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedry Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Kierownik Katedry i Kliniki: **prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**