

Dr hab. n. med. Anna Lisowska

Klinika Kardiologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

VIDI  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLIN NAUKI MEDYCZNE  
Przewodnicząca  
A Halon  
prof. dr hab. Agnieszka Halon

uniwersytet medyczny  
we Wrocławiu



RPW/122/2024 P  
Data: 2024-01-03

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RADY DYSCYPLIN  
NAUKI MEDYCZNE

wpł.  
dnia 04-01-2024

L. dz. RN-BM/

25

Białystok, 22.12.2023r.

### Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Czerwińskiej

pt. „Znaczenie aktywności selenoproteinaz i stężenia renalazy we krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego”.

Z zainteresowaniem zapoznałam się z pracą doktorską lek. Karoliny Czerwińskiej zatytułowaną „Znaczenie aktywności selenoproteinaz i stężenia renalazy we krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego”.

Nadciśnienie tętnicze pozostaje najważniejszym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia i główną przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie. Stale podwyższone wartości ciśnienia tętniczego prowadzą do stopniowego uszkodzenia struktur układu krwionośnego, rozwoju subklinicznych powikłań narządowych, a w dalszej kolejności do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Grupą pacjentów szczególnie narażoną na rozwój nadciśnienia tętniczego i jego powikłań są pacjenci z obturacyjnym bezdechem sennym (*ang. obstructive sleep apnea, OSA*). Z kolei zaburzona fizjologia snu i powtarzające się epizody bezdechu skutkują nadmierną aktywacją współczulną oraz nasilonym stresem oksydacyjnym. Zaburzenia równowagi redoks są uznawane za jeden z istotnych elementów w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych. W związku z powyższym czynniki o charakterze przeciwutleniającym są często proponowane jako możliwe do zastosowania w profilaktyce, diagnostyce lub terapii chorób układu krążenia. Zatem tematyka badań podjętych przez Doktorantkę jest jak najbardziej aktualna i uzasadniona.

Celem pracy była ocena istotności stężenia selenoproteiny P, renalazy oraz peroksyredoksyny-5 we krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska składa się z trzech prac naukowych: dwóch oryginalnych i jednej poglądowej, opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych o łącznej punktacji MNiSW: 310 i IF: 13,138. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem:

**1. Renalase—a new understanding of its enzymatic and non-enzymatic activity and its implications for future research**

Czerwińska K, Poręba R, Gać P. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2022, Vol. 49, no. 1, pages:3-9. doi: 10.1111/1440-1681.13594.

IF: 2,963

Punkty MEiN: 100,00

**2. Selenoprotein P, peroxiredoxin-5, renalase and total antioxidant status in patients with suspected obstructive sleep apnea**

Czerwińska K, Januszewska L, Markiewicz-Górka I, Jaremków A, Martynowicz H, Pawlas K, Mazur G, Poręba R, Gać P. *Sleep and Breathing* 2023. doi.org/10.1007/s11325-023-02880-7.

IF: 2,500

Pkt. MEiN: 70,00

**3. Selenoprotein P, peroxiredoxin-5, renalase and selected cardiovascular consequences tested in ambulatory blood pressure monitoring and echocardiography.**

Czerwińska K, Januszewska L, Markiewicz-Górka I, Jaremków A, Martynowicz H, Pawlas K, Mazur G, Poręba R, Gać P. *Antioxidants* 2023, Vol. 12, no. 6. doi:10.3390/antiox12061187

IF: 7,675

Pkt. MEiN: 140,00

Należy podkreślić, że prace zostały opublikowane w uznanych i cenionych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, co potwierdza dużą wartość i znaczenie przedstawionych w rozprawie doktorskiej badań naukowych.

Rozprawa doktorska ogółem liczy 71 stron i ma typowy układ – składa się ze standardowych rozdziałów, wykazu piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Uzupełniona jest o kserokopie wymienionych publikacji oraz oświadczenia Doktoranta, podpisane również przez współautorów prac, o wkładzie własnym w powstanie publikacji.

Celem dysertacji doktorskiej była weryfikacja założenia, że stężenia selenoproteiny P, renalazy i peroksyredoksyny-5 we krwi mają znaczenie w patogenezie nadeśnięcia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego, a szczegółowe cele obejmowały:

1. przegląd aktualnych doniesień na temat renalazy, a w szczególności jej funkcji enzymatycznej oraz nie-enzymatycznej.

2. poznanie związku pomiędzy stężeniem selenoproteiny P, peroksyredoksyny-5 oraz renalazy we krwi, a całkowitym statusem antyoksydacyjnym, średnim ciśnieniem tętniczym oraz wskaźnikiem bezdechów i splyconych oddechów.
3. ocenę związku pomiędzy stężeniem selenoproteiny P, peroksyredoksyny-5 i renalazy a wybranymi parametrami sercowo-naczyniowymi ocenianymi w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego oraz w echokardiografii.

We włączonej do cyklu pracy poglądowej dokonano przeglądu danych literaturowych dotyczących aktualnego stanu wiedzy na temat renalazy. Reasumując dotychczasowy stan wiedzy autorzy konkludują, iż renalaza wykazuje działanie plejotropowe i jest zaangażowana nie tylko w regulację pracy szlaków enzymatycznych, ale również sygnałowych, a polimorfizm wybranych nukleotydów w obrębie genu renalazy może mieć związek ze wzrostem ryzyka wielu chorób, m.in. choroby nadciśnieniowej, przerostu mięśnia sercowego, choroby naczyń wieńcowych.

Celem pierwszej pracy oryginalnej było poznanie związku pomiędzy stężeniem selenoproteiny P, peroksyredoksyny-5 oraz renalazy, a całkowitym statusem antyoksydacyjnym (TAS), średnim ciśnieniem tętniczym (ang. *mean blood pressure*, mBP) oraz wskaźnikiem bezdechów i splyconych oddechów (AHI). Celem drugiej pracy oryginalnej była ocena związku pomiędzy w/w antyoksydantami a wybranymi parametrami sercowo-naczyniowymi ocenianymi w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego i w echokardiografii. Badania przeprowadzono wśród pacjentów hospitalizowanych celem weryfikacji diagnozy obturacyjnego bezdechu sennego w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej we Wrocławiu. Wykonywano: pełne badanie polisomnograficzne, pomiar ciśnienia tętniczego, badanie echokardiograficzne, 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz badania laboratoryjne - pomiar stężenia selenoproteiny P, renalazy i peroksyredoksyny-5, a także ocenę TAS.

Stężenia badanych substancji we krwi korelowały w sposób liniowy dodatni z całkowitym statusem antyoksydacyjnym, co potwierdziło ich zaangażowanie w utrzymanie równowagi redoks. W przypadku parametrów klinicznych najczęściej istotnych statystycznie zależności stwierdzono dla stężenia selenoproteiny P. Niższy poziom selenoproteiny P był związany z niekorzystnymi następstwami sercowo-naczyniowymi stwierdzanymi zarówno w badaniu ABPM, jak i w echokardiografii. W badaniu ABPM pacjenci z niższym stężeniem



selenoproteiny P mieli wyższe średnie ciśnienie tętnicze oraz ciśnienie tętna. W badaniu echokardiograficznym pacjenci z obniżonym stężeniem selenoproteiny P mieli istotnie większy wymiar lewego przedsionka i większe prawdopodobieństwo rozwoju przerostu lewej komory. Pacjenci ze stężeniem renalazy powyżej mediany mieli istotnie niższe wartości ciśnienia tętna w badaniu ABPM i wymiaru lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym w porównaniu do pacjentów z niższym stężeniem renalazy. W przypadku peroksyredoksyny-5 pomimo stwierdzenia wpływu na TAS, nie znaleziono żadnej istotnej statystycznie zależności pomiędzy jej stężeniem a badanymi parametrami klinicznymi

Otrzymane wyniki badań stały się podstawą do określenia prawidłowo sformułowanych wniosków, dobrze odpowiadających postawionemu celowi pracy i wynikających z przeprowadzonych badań. Z obowiązku recenzenta mam 3 uwagi edytorskie, a mianowicie:

1. Wniosek nr 7 w mojej ocenie wymaga przeformułowania: pomiar stężenia selenoproteiny P może być potencjalnym wskaźnikiem ale „nie pacjentów” tylko zwiększonego ryzyka przerostu L.K, a zatem może sugerować potrzebę wykonania badania echokardiograficznego.

2. W całym manuskrypcie proponuję zamianę określenia „konsekwencje” na „powikłania” lub „następstwa” sercowo-naczyniowe – takie określenie funkcjonuje w piśmiennictwie.

3. W Dyskusji: ze stwierdzenia: „stężenie renalazy nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami z podwyższonym i prawidłowym ciśnieniem tętniczym” nie wynika możliwość wpływu renalazy na utrzymanie równowagi pomiędzy skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem krwi.

Niemniej, wypunktowane powyżej drobne błędy edytorskie w żaden sposób nie umniejszają wysokiej jakości pracy.

Podsumowując rozprawa doktorska lekarz Karoliny Czerwińskiej pt.: „Znaczenie aktywności selenoproteinaz i stężenia renalazy we krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego” spełnia warunki określone w art.: Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U.2018 poz. 1668). Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Karoliny Czerwińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Anna Lisowska

4

  
ANNA LISOWSKA  
KARDIOLOG, ANGIOLOG  
specjalista chorób wewnętrznych  
tel. 509 823 141  
9173610