



Zakład Biochemii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
Tel. 91 466 1515
e-mail: irena.baranowska.bosiacka@pum.edu.pl

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Szczecin, 24.11.2023

VIDI!

AHALOŃ

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Czerwińskiej

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

wykonanej w Zakładzie Zdrowia Środowiskowego i Medycyny Pracy,

Katedra Zdrowia Populacyjnego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

pod kierunkiem Pana dr hab. n.med., prof. UMW Pawła Gać.

Ocena formalna:

Przedstawiona do oceny Rozprawa zawarta jest na 71 stronach wydruku komputerowego i składa się z następujących części: strony tytułowej, wykazu skrótów użytych w pracy, wprowadzenia, założeń i celów pracy, metod statystycznych, wykazu publikacji wchodzących w skład cyklu, omówienia poszczególnych publikacji, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, publikacji, opinii Komisji Bioetycznej, oświadczeń współautorów. Praca zawiera 4 ryciny. Pomiędzy poszczególnymi częściami pracy zachowane zostały właściwe proporcje. Rozdziały te tworzą zamkniętą, logiczną całość. Oceniana praca zawiera wszystkie elementy zwyczajowo przyjęte dla rozprawy doktorskiej: ma charakter naukowo-badawczy, napisana jest poprawnym językiem polskim z zastosowaniem słownictwa naukowego i formalnie odpowiada wymogom.

Ocena merytoryczna:

Nadciśnienie tętnicze uważane jest za najważniejszy czynnik ryzyka chorób układu krążenia i główną przyczynę przedwczesnych zgonów na świecie. Długotrwałe podwyższone wartości ciśnienia tętniczego prowadzą do stopniowego uszkodzenia struktur układu

krwionośnego, rozwoju subklinicznych powikłań narządowych, a w następstwie do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Pacjentami szczególnie narażonymi na rozwój nadciśnienia tętniczego i jego konsekwencji są pacjenci z obturacyjnym bezdechem sennym, u których podczas snu dochodzi do powtarzających się epizodów bezdechu i/lub słyconego oddechu. Zaburzona fizjologia snu i powtarzające się epizody bezdechu skutkują nadmierną aktywacją współczulną oraz nasilonym stresem oksydacyjnym. Zaburzenia równowagi oksydo-redukcyjnej są uważane za istotny czynnik w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych.

Dostrzeżone przez Doktorantkę przesłanki, tj. obniżenie potencjału antyoksydacyjnego stwierdzone w przebiegu nadciśnienia tętniczego, czy w chorobie tętnic obwodowych, nie poznany dotychczas mechanizm działania selenoproteiny P w utrzymaniu równowagi redoks oraz jej udział w patogenezie chorób krążenia wskazuje na bardzo dobre przygotowanie Doktorantki do przeprowadzonych badań i ich bardzo gruntowne uzasadnienie.

Celem pracy podjętej przez Doktorantkę była ocena znaczenia stężenia selenoproteiny P, renalazy, peroksyredoksyny-5 we krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego. Ponadto Doktorantka przedstawiała siedem założeń szczegółowych: (1) istnieje zależność pomiędzy stężeniem selenoproteiny P, peroksyredoksyny-5 a stężeniem renalazy (2) istnieje zależność pomiędzy stężeniem selenoproteiny P a całkowitym potencjałem antyoksydacyjnym (ang. *total antioxidant status*, TAS) (3) Istnieje zależność pomiędzy stężeniem renalazy a TAS (4) Istnieje zależność pomiędzy stężeniem peroksyredoksyny-5 a TAS (5) Istnieje zależność pomiędzy stężeniem selenoproteiny P a występowaniem subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (6) Istnieje zależność pomiędzy stężeniem peroksyredoksyny-5 a występowaniem subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (7). Istnieje zależność pomiędzy stężeniem renalazy a występowaniem subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

Doktorantka poddała ocenie wpływ badanych białek na całkowity status antyoksydacyjny, wskaźnik bezdechów i słyconych oddechów (ang. *apnea-hypopnea index*, AHI) oraz zbadała ich korelację z wybranymi konsekwencjami sercowo-naczyniowymi ocenianymi w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego i w echokardiografii. Konsekwencje sercowo-naczyniowe rozumiano jako: podwyższone średnie ciśnienie tętnicze i ciśnienie tętna w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego, powiększeniu lewego przedsionka, przerost lewej komory i obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym. Doktorantka do badań grupę 112

pacjentów hospitalizowanych celem weryfikacji diagnozy obturacyjnego bezdechu sennego w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia tętniczego i Onkologii Klinicznej we Wrocławiu. Na przeprowadzenie badań Doktorantka otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Model badawczy, liczba pacjentów, kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badań uważam za uzasadnione i dobrze dobrane. Wykonane procedury badawcze obejmowały: pełne badanie polisomnograficzne, pomiar ciśnienia tętniczego metodą Korotkowa, badanie echokardiograficzne, 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz badania laboratoryjne – pomiar stężenia selenoproteiny P, renalazy i peroksyredoksyny-5 oraz ocenę całkowitego statusu antyoksydacyjnego. Zakres badania polisomnograficznego obejmował elektroencefalogram, elektrokardiogram, elektrookulogram, elektromiogram oraz pomiar saturacji krwi. **Metody badawcze i analiza statystyczna** wyników zastosowane w pracy nie budzą zastrzeżeń, zostały bardzo szczegółowo opisane przez Doktorantkę zarówno w podrozdziale ‘Grupa badana i metody’, jak i prezentowanych pracach doświadczalnych.

Chciałabym także podkreślić, że przeprowadzenie tak szerokich badań wymagało ogromnej dyscypliny czasowej i doskonałego przygotowania merytorycznego od Doktorantki. Przeprowadzenie badań molekularnych i klinicznych było zadaniem przynoszącym na pewno wiele problemów do rozwiązania dlatego jednocześnie chciałabym podkreślić umiejętność współpracy Doktorantki z innymi członkami zespołu badawczego, co we współczesnej nauce jest niezwykle ważną umiejętnością ze względu na możliwość podjęcia badań wielokierunkowych i międzydyscyplinarnych oraz podział ich kosztów.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiała w cyklu trzech prac:

- (1) “Renalase - A new understanding of its enzymatic and non-enzymatic activity and its implications for future research. Czerwińska K, Poręba R, Gać P. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022 Jan;49(1):3-9. doi: 10.1111/1440-1681.13594. **IF: 2,963 MEiN:100 pkt.**
- (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 Breath. 2023 Jul 26. doi: 10.1007/s11325-023-02880-7. **IF: 2,5 MEiN:70 pkt.**
- (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 (Basel). 2023 May 30;12(6):1187. doi: 10.3390/antiox12061187.

IF: 7,675 MEiN:140 pkt.

Sumaryczny IF: 13,138 Punkty MEiN: 310

Pierwsza z prac jest przeglądem dotychczasowych doniesień podsumowujących aktualny stan wiedzy na temat renalazy. W pracy Doktoranta dokonała krytycznej oceny wyników dotychczasowych badań podkreślając, że niepełne zrozumienie mechanizmów jej działania enzymatycznego i nie-enzymatycznego nie oznacza braku przydatności klinicznej, szczególnie w aspekcie badania związków polimorfizmów tego białka ze wzrostem ryzyka wielu chorób, w tym choroby nadciśnieniowej, przerostu mięśnia sercowego, choroby naczyń wieńcowych, zrzucawki oraz stanu przedzrzucawkowego u ciężarnych, czy bezpłodności. Doktorantka zwróciła także uwagę na działanie renalazy jako cytokiny zaangażowanej w transdukcję sygnałów w komórce.

Przedstawione w dwóch pracach doświadczalnych wyniki badań dostarczają cennych informacji na temat związku stężenia selenoproteiny P, renalazy i peroksyredoksyny-5 z całkowitym statusem antyoksydacyjnym, wskaźnikiem bezdechów/splyconych oddechów oraz wybranymi konsekwencjami sercowo-naczyniowymi. Doktoranta wykazała, że niższy poziom selenoproteiny P był związany z niekorzystnymi konsekwencjami sercowo-naczyniowymi stwierdzanymi zarówno w badaniu ABPM, jak i w echokardiografii. W badaniu ABPM pacjenci z niższym stężeniem selenoproteiny P mieli niższe średnie stężenie 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. Stężenie renalazy nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami z podwyższonym i prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Dla peroksyredoksyny-5 pomimo stwierdzenia wpływu na TAS, nie stwierdzono żadnej istotnej zależności pomiędzy jej stężeniem a badanymi parametrami klinicznymi. Doktorantka wskazała na możliwe zastosowanie oznaczania poziomu selenoproteiny P we wstępnej selekcji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza jeśli dostęp do bardziej zaawansowanych badań jest ograniczony. Pomiar stężenia selenoproteiny P może być również potencjalnym wskaźnikiem pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przerostu lewej komory, którzy powinni być skierowani do dalszej diagnostyki i mogą odnieść korzyści z badania echokardiograficznego. W badaniach Doktorantka wykazała również, że niższe stężenie badanych parametrów nie było niezależnym czynnikiem ryzyka wyższego AHI. Jednakże w

badaniu stwierdzono związek pomiędzy wartościami TAS, a średnim ciśnieniem tętniczym, które z kolei było związane z AHI. Doktorantka wskazała na możliwy pośredni związek pomiędzy badanymi parametrami i AHI poprzez całkowity status antyoksydacyjny i średnie ciśnienie tętnicze. Opracowanie i przedstawienie wyników dowodzi bardzo dobrej znajomości warsztatu badawczego, olbrzymiego wkładu pracy i umiejętności interpretacyjnych niezbędnych do uzyskania założonych celów.

Dyskusja wyników w pracach badawczych dowodzi bardzo dobrej znajomości aktualnego piśmiennictwa dotyczącego analizowanego przez Doktorantkę tematu, uzyskane dane odniesiono do publikowanych wyników światowych badań klinicznych. Jednocześnie należy podkreślić, że badania przeprowadzone w niniejszej rozprawie są w dużej części pionierskie, stąd też niniejsza dysertacja wnosi nową wiedzę na temat roli stężenia selenoproteinazy P, renalazy i peroksyredoksyny-5 we krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego, co może mieć kluczowe znaczenie dla dalszych badań klinicznych.

Przedstawione przez Doktorantkę **wnioski** stanowią jasną odpowiedź na założone cele. Piśmiennictwo obejmuje pozycje polsko- i anglojęzyczne prawidłowo dobrane i cytowane.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam jedynie uwagę do tytułu pracy, w którym wskazano na znaczenie aktywności selenoproteinaz i stężenia renalazy we krwi, podczas gdy w pracy oznaczono faktycznie stężenia wszystkich enzymów.

Podsumowanie:

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym oraz opanowaniu warsztatu pracy naukowej wymaganym dla kandydata na stopień doktora nauk medycznych. Doktorantka w jasny sposób sformułowała hipotezy i cele swoich badań, które w moim przekonaniu osiągnęła. Oceniana dysertacja doktorska jest wartościowa pod względem naukowo-poznawczym. Napisana jest poprawnym językiem polskim, zawiera bogatą dokumentacją graficzną. Autorka wykazała bardzo dobrą znajomość analizowanych zagadnień, umiejętność samodzielnej i logicznej analizy danych oraz dyskusji uzyskanych wyników. W pracy zgromadzono i cytowano wartościową literaturę przedmiotu. Na podstawie przedstawionej do oceny dysertacji uważam, że Doktorantka prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych. Stwierdzam także, że Doktorantka wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, a rozprawa doktorska stanowi

oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Wyniki prezentowane w pracy mogą znaleźć zastosowanie kliniczne oraz są ważne społecznie.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarz Karoliny Czerwińskiej spełnia warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i nauce (tj. Dz.U.2018 poz. 1668).

Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Karoliny Czerwińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie **wnioskuje o wyróżnienie pracy.**

Z poważaniem



Prof. dr hab. n. med. Irena Baranowska-Bosiacka

