



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

Szczecin, 20.12.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandra Żórawik  
pt.: „Środowiskowe i behawioralne uwarunkowania zdrowia sercowo-naczyniowego a  
stężenie renalazy we krwi”**

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Zdrowia Środowiskowego, Medycyny Pracy i  
Epidemiologii, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
pod kierunkiem Pana Prof. dr hab.n.med. Pawła Gać.

**Ocena formalna:**

Przedstawiona do oceny Rozprawa zawarta jest na 67 stronach wydruku komputerowego i składa się z następujących części: strony tytułowej, podziękowań, spisu treści, wprowadzenia, założeń i celów pracy, omówienia publikacji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa, omówienia publikacji wchodzących w skład cyklu, oświadczeń współautorów, opinii Komisji Bioetycznej. Pomiędzy poszczególnymi częściami pracy zachowane zostały właściwe proporcje, rozdziały 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:**

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów na świecie, pochłaniającą szacunkowo wg danych WHO 17,9 miliona istnień ludzkich każdego roku. Choroby te to grupa zaburzeń serca i naczyń krwionośnych, obejmująca chorobę wieńcową, chorobę naczyń mózgowych, chorobę reumatyczną serca, zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną i inne schorzenia. Ponad cztery na pięć zgonów z powodu układu sercowo-

naczyniowego jest spowodowanych zawałami serca i udarami, a jedna trzecia tych zgonów następuje przedwcześnie u osób poniżej 70. roku życia. Stanowią one zatem istotne i kosztochłonne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej. Najważniejszymi czynnikami ryzyka behawioralnego chorób serca i udarów są niezdrowa dieta, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu i szkodliwe spożywanie alkoholu. Spośród czynników ryzyka środowiskowego ważnym czynnikiem jest zanieczyszczenie powietrza. Skutki czynników ryzyka behawioralnego mogą objawiać się u osób jako podwyższone ciśnienie krwi, podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie lipidów we krwi oraz nadwaga i otyłość.

Dostrzeżone przez Doktorantkę przesłanki, że superpozycja wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym czynników środowiskowych i behawioralnych może pogarszać rokowanie w przebiegu różnych chorób układu krążenia powoduje, że przeprowadzone przez Doktorantkę badania są bardzo aktualne, gruntownie uzasadnione i znaczące dla poszerzenia wiedzy z zakresu nauk klinicznych.

**Celem pracy** podjętej przez Doktorantkę była weryfikacja założenia, że uwarunkowania środowiskowe i behawioralne mają wpływ na poziom renalazy we krwi.

Ponadto Doktorantka przedstawiała cztery założenia szczegółowe realizowane w pracach wchodzących w skład rozprawy doktorskiej: (1) istnieje zależność pomiędzy stężeniem renalazy w osoczu a 10-letnim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem szacowanym na podstawie skali SCORE (2) istnieje zależność pomiędzy osoczym stężeniem renalazy w osoczu a poziomem zdrowia sercowo-naczyniowego szacowanego na podstawie klasyfikacji AHA Simple 7 (3) istnieje zależność pomiędzy stężeniem renalazy w osoczu a występowaniem środowiskowego narażenia na dym tytoniowy (4) istnieje zależność pomiędzy osoczym stężeniem renalazy we krwi a ciśnieniem tętniczym oraz występowaniem subklinicznych powikłań narządowych w jego przebiegu.

Projekt stanowił formę badania nieingerującego w proces terapeutyczny, a wszystkie materiały biologiczne i wyniki pozyskanych przez Doktorantkę badań laboratoryjnych wykonane były ze wskazań klinicznych.

Pierwszy etap badań realizowanych przez Doktorantkę stanowił podsumowanie aktualnego stanu wiedzy w zakresie środowiskowych i behawioralnych determinant zdrowia sercowo-naczyniowego oraz dokonanie przeglądu aktualnych metod oceny występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia. Kolejne cele rozprawy doktorskiej zakładały (1) ocenę związku pomiędzy ekspozycją na dym tytoniowy (również jako ekspozycja środowiskowa) i stężeniem renalazy we krwi oraz weryfikację znaczenia współistnienia chorób

sercowo-naczyniowych (głównie nadciśnienia tętniczego) i wykorzystywanej metodologii badania na niniejszy związek (2) weryfikację zależności pomiędzy występowaniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych ocenianych na podstawie klasyfikacji AHA Simple 7 (konsumpcja wyrobów tytoniowych, otyłość, błędy dietetyczne, zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększone stężenie glukozy na czczo, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego) na osoczowe stężenie renalazy.

Doktorantka do badań pozwalających na realizację celu włączyła najpierw grupę 109 pacjentów hospitalizowanych ze wskazań klinicznych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Przeprowadzone badania obejmowały następujące procedury: wywiad, kwestionariusz dotyczący obciążenia chorobami sercowo-naczyniowymi, pomiary ciśnienia tętniczego, podstawowe pomiary antropometryczne, badanie laboratoryjne stężenia kotyniny i renalazy w surowicy krwi. W kolejnym badaniu uczestniczyło 96 pacjentów, z czego 34 osoby obciążone były nadciśnieniem tętniczym. U wszystkich badanych wykonano następujące procedury: wywiad (obejmujący przede wszystkim dane dotyczące czynników zawartych w kwestionariuszach oceny zdrowia sercowo-naczyniowego tj. palenie tytoniu, aktywność fizyczna, dieta), pomiary ciśnienia krwi, podstawowe pomiary antropometryczne i badania laboratoryjne jak lipidogram, stężenie glukozy na czczo, stężenie renalazy w surowicy krwi. 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. **Metody badawcze i analiza statystyczna** wyników zastosowane w pracy nie budzą zastrzeżeń, zostały bardzo szczegółowo opisane przez Doktorantkę w prezentowanych pracach doświadczalnych.

Chciałabym także podkreślić, że przeprowadzenie tak szerokich badań wymagało ogromnej dyscypliny czasowej i doskonałego przygotowania merytorycznego od Doktorantki.

**Wyniki** badań Doktorantka przedstawiała w cyklu trzech prac: (1) “Environmental and behavioural determinants of cardiovascular health. Żórawik A., Hajdusianek W., Gać P., Poręba R. *Journal of Health Inequalities*. 2022;8(1):14-24. doi: 10.5114/jhi.2022.116483 **MNiSW:100 pkt.**

(2) “Relation Between Exposure to Tobacco Smoke Assessed by Serum Cotinine Concentration and Questionnaire Method, and Serum Renalase Concentration-the Importance of the Coexistence of Arterial Hypertension and Other Cardiovascular Diseases”.

Żórawik A, Hajdusianek W, Kusnerż A, Markiewicz-Górka I, Jaremków A, Martynowicz H, Pawlas K, Mazur G, Poręba R, Gać P. *Cardiovasc Toxicol*. 2024 Aug;24(8):737-746. doi: 10.1007/s12012-024-09868-z. **IF: 3,4 MNiSW:70 pkt.**

(3) “Coexistence of Cardiovascular Risk Factors and Blood Renalase Concentration”.

Żórawik A, Hajdusianek W, Markiewicz-Górka I, Jaremków A, Pawlas K, Martynowicz H, Mazur G, Poręba R, Gać P. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 23;24(23):16666. doi: 10.3390/ijms242316666. **IF: 4,9 MNiSW:140 pkt.**

**Sumaryczny IF: 8,3 MNiSW: 310 pkt.**

Pierwsza z prac jest przeglądem mającym na celu usystematyzowanie doniesień badawczych w obszarze tematyki zdrowia sercowo-naczyniowego. W pracy Doktorantka dokonała krytycznej oceny wyników dotychczasowych badań podkreślając, że w związku z doniosłością problemu jaki stanowią choroby sercowo-naczyniowe, jako główna przyczyna zgonów na świecie, dotychczasowy zasób literatury poruszający temat czynników ryzyka jest bardzo obszerny. Spośród licznych publikacji dotyczących skal oceny zdrowia sercowo-naczyniowego Doktorantka skupiła się na tych omawiających trzy z najbardziej rozpowszechnionych narzędzi tj. Framingham Heart Study (FHS), Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) i AHA Life’s Simple 7 (AHALS7).

Przedstawione w kolejnych pracach doświadczalnych wyniki badań dostarczają cennych informacji na temat związku między stężeniami kotyniny i renalazy we krwi a współistnieniem chorób sercowo-naczyniowych. W analizie porównawczej stężeń renalazy w surowicy w podgrupach opartych na kryteriach narażenia na dym tytoniowy i nadciśnienie tętnicze Doktorantka wykazała istotne statystycznie różnice: pacjenci deklarujący czynne palenie tytoniu oraz pacjenci deklarujący narażenie środowiskowe na dym tytoniowy bez czynnego palenia mieli istotnie niższe stężenie renalazy w surowicy krwi niż pacjenci deklarujący niepalenie tytoniu i brak narażenia na środowiskowy dym tytoniowy. Jednocześnie Doktorantka stwierdziła, że w przypadku podziału na grupy na podstawie stężenia konityny, czynni palacze mieli istotnie niższe stężenie renalazy w surowicy niż osoby niepalące narażone na środowiskowy dym tytoniowy, jak i osoby niepalące bez narażenia na środowiskowy dym tytoniowy. Doktorantka nie stwierdziła istotnych statystycznie różnic w stężeniu renalazy w surowicy u pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze a pacjentami nieobciążonymi chorobą. Analiza w podgrupach ze względu na narażenie na dym tytoniowy dała podobne rezultaty, jak analizy przeprowadzone dla całej grupy badanej. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka stwierdziła, że stężenie renalazy w surowicy było ujemnie skorelowane z BMI, rozkurczowym ciśnieniem krwi, chorobą wieńcową i stężeniem kotyniny w surowicy.

W trzeciej pracy doświadczalnej Doktorantka zanalizowała stężenie renalazy we krwi pomiędzy grupami różniącymi się pod względem każdego z analizowanych indywidualnie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Analiza statystyczna wykazała, że stężenie renalazy we krwi było wyższe w grupie pacjentów niepalących, bez otyłości, z odpowiednią aktywnością fizyczną, bez nadciśnienia tętniczego. Doktorantka przeprowadziła także analizę porównawczą w podgrupach zdefiniowanych na podstawie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i stwierdziła występowanie ujemnej korelacji między tym parametrem a stężeniem renalazy we krwi. Ponadto wykazała, że otyłość, palenie tytoniu i brak aktywności fizycznej są niezależnie związane ze wzrostem prawdopodobieństwa niższego stężenia renalazy we krwi. Doktorantka stwierdziła, że stężenie renalazy we krwi może być pomocnym wskaźnikiem predykcyjnym liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie dla stężenia poniżej 38,98 ng/ml (predyktor CVRF  $\geq 5$ ), które charakteryzowało się najwyższą dokładnością predykcji. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wysnuła bardzo ważny wniosek, że każdorazowe uzyskanie wyniku stężenia renalazy poniżej 38,98 ng/ml powinno skłaniać do uważnego nadzoru nad identyfikacją i eliminacją czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto stwierdziła, że czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, które wydają się najistotniej powiązane z niższym stężeniem renalazy we krwi są otyłość, palenie tytoniu i brak aktywności fizycznej.

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 nowatorskie, stąd też niniejsza dysertacja wnosi nową wiedzę na temat roli stężenia renalazy w zrozumieniu patogenezy i czynników ryzyka chorób układu krążenia. Choroby te pozostają jednym z kluczowych problemów systemów ochrony zdrowia na całym świecie, stąd wyniki badań Doktorantki mogą mieć kluczowe znaczenie dla dalszych badań w zakresie zdrowia publicznego.

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

Należy podkreślić, że prace stanowiące podstawę pracy doktorskiej zostały poddane już zewnętrznej recenzji przez edytora i recenzentów i zostały opublikowane w czasopiśmie



naukowych o wysokiej punktacji ministerialnej, a prace doświadczalne również o wysokim współczynniku oddziaływania.

### **Podsumowanie:**

Na podstawie przedstawionej do oceny pracy doktorskiej, stwierdzam, że Doktorantka prezentuje znaczną ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie, której dotyczy dysertacja. Oceniana 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 założenia 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 Aleksandry Żórawik 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. Aleksandry Żórawik do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie **wnioskuje o wyróżnienie pracy.**

Z poważaniem

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

