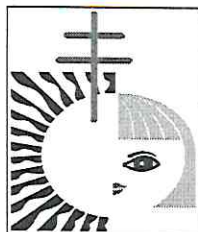


Rabka, dn. 13 czerwca 2025 r.



Prof.dr hab.n.med. Henryk Mazurek
Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy
Oddział Terenowy IGiChP
34-700 Rabka – Zdrój
Ul. Prof. Rudnika 3b

RECENZJA

w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

dr n.med. Patrycji Krzyżanowskiej-Jankowskiej

**Adiunkt Kliniki Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**w oparciu o cykl publikacji zatytułowany *"Witamina K w mukowiscydozie -
wybrane aspekty kliniczno-diagnostyczne"***

Kapituła Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 18 kwietnia 2025 r. powierzyła mi rolę recenzenta całokształtu dorobku naukowego dr n.med. Patrycji Krzyżanowskiej-Jankowskiej, w związku z jej wnioskiem o przyznanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Poniższą recenzję), opracowałem w oparciu o dostarczone dokumenty w języku polskim:

1. Autoreferat dr n.med. Patrycji Krzyżanowskiej-Jankowskiej
2. Wykaz osiągnięć naukowych
3. Analizę bibliometryczną publikacji Jej autorstwa

Wszystkie 3 źródła zawierają spójne, pokrywające się informacje. Dr n.med. Patrycja Krzyżanowska-Jankowska przedstawia również opisowo swój dorobek naukowy i prowadzone badania, wskazuje oryginalność poczynionych spostrzeżeń i własnych interpretacji. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że na stronie 8 Wykazu osiągnięć (punkt 8 - Wykaz recenzowanych prac naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopiśmie międzynarodowych)

błędnie zamiast pełnego wykazu publikacji Habilitantka wymieniła pracę, którą sama recenzowała.

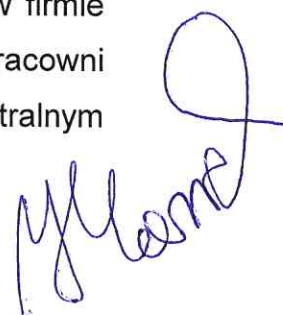
Pani Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska tytuł doktora nauk medycznych w dyscyplinie naukowej biologia medyczna uzyskała 6 marca 2013 r., na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: *"Niedobór witaminy K w mukowiscydozie - egzogenne i endogenne uwarunkowania dawki suplementacyjnej"* zrealizowanej na Wydziale Lekarskim I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (promotorem był prof. dr hab. Jarosław Walkowiak). **Dotychczas nie ubiegała się o stopień doktora habilitowanego.**

Opis osiągnięcia naukowego w postaci cyklu 5 publikacji pod zbiorczym tytułem *"Witamina K w mukowiscydozie - wybrane aspekty kliniczno-diagnostyczne"*, który stanowi podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego został umieszczony w Autoreferacie w punkcie 4.

1. Przebieg pracy zawodowej

Pani Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska uzyskała tytułu magistra w zakresie analityki medycznej w roku 2005 na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na podstawie pracy pt. *"C-3 zmodyfikowane pochodne kwasu oleanolowego a apoptoza komórek nowotworowych"*. W roku 2018 uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie laboratoryjna diagnostyka medyczna, który został Jej nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

W latach 2006 – 2014 była zatrudniona na pełnym etacie młodszego asystenta w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Ponadto w latach 2008-2010 oraz 2013-2015 była zatrudniona na stanowisku asystenta w Pracowni Analityki Klinicznej i Badań Czynnościowych Przewodu Pokarmowego, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2015 r. do chwili obecnej kontynuuje swoje zatrudnienie w tym miejscu, na stanowisku Adiunkta. Dodatkowo w latach 2017-2019 była zatrudniona jako młodszy specjalista ds. badań i rozwoju w firmie Norsa Pharma Sp. z o. o. z siedzibą w Krakowie. Ponadto pełni dyżury w Pracowni Serologii Transfuzjologicznej oraz w niepełnym wymiarze pracuje w Centralnym



Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

2. Działalność naukowa

Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska od początku swojej pracy zawodowej była aktywna naukowo. Jeszcze przed uzyskaniem doktoratu i specjalizacji była współautorką 7 doniesień konferencyjnych (w tym międzynarodowych) i 3 prac pełnotekstowych opublikowanych w periodykach o łącznym IF 9,189.

Pani Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska w latach 2009-2013 była słuchaczką Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych)], a zwieńczeniem Studium była obrona pracy doktorskiej.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych jej aktywność naukowa uległa wyraźnemu zwiększeniu, czego wyrazem jest liczba publikacji. Dorobek publikacyjny z okresu po uzyskaniu doktoratu obejmuje 32 oryginalne prace pełnotekstowe opublikowane w pismach posiadających IF - nie wliczając 5 artykułów uwzględnionych w cyklu będącym podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Jest też współautorką 2 rozdziałów w podręcznikach.

Jej zainteresowania skupiały się głównie w obszarze metabolizmu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u chorych na mukowiscydozę i dotyczyły w szczególności zagadnień związanych z metabolizmem witaminy K.

W roku 2024 odbyła dwutygodniowy staż zagraniczny na Uniwersytecie Karola w Pradze (Czechy), gdzie zapoznawała się z procedurami doskonalenia metod oceny zasobów ustrojowych witamin K1 i K2. Współpracuje też z lwowskim ośrodkiem leczenia mukowiscydozy, a efektem są prace wielośrodkowe, min. 4 wliczone do osiągnięcia naukowego.

Oprócz udziału w projektach finansowanych z funduszu badań statutowych UM w Poznaniu, uczestniczyła w projektach:

- 2009-2012: „Niedobór witaminy K w mukowiscydozie - egzogenne i endogenne uwarunkowania dawki suplementacyjnej”, projekt promotorski finansowany przez MNiSW,
- 2014-2017: „Zbilansowana dieta środkowo-europejska w terapii zespołu metabolicznego - nowoczesne podejście żywieniowe (CED-

MED)” finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) w ramach konkursu Opus 5 (Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu),

- 2015-2018: „Porównanie wpływu treningów o charakterze wytrzymałościowych i wytrzymałościowo-siłowym na stopień dysfunkcji śródbłonna u kobiet z otyłością brzuszną” - Opus 7 (NCN),
- 2017-2018: „Laktoferyna - czynnik protekcyjny zaburzeń metabolicznych u osób otyłych?” - Miniatura 1, finansowany przez NCN (kierownik projektu),
- 2019-2020: „Endogenne i egzogenne uwarunkowania stężenia cholesterolu u chorych na mukowiscydozę - znaczenie cholestazy oraz spożycia fitosteroli roślinnych” - Miniatura 2, finansowany przez NCN.

Za osiągnięcia naukowe Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska otrzymała Nagrodę w konkursie PTM na najlepszą pracę oryginalną napisaną w latach 2017-2020 (praca uwzględniona w wykazie Osiągnięć) oraz wyróżnienie w konkursie PTM na najlepszą pracę oryginalną napisaną w latach 2013-2016. Kilukrotnie była laureatką nagród naukowych zespołowych Rektora Uniwersytetu Medycznego im.Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (lata 2016, 2017, 2018, 2019 i 2021), nagrody specjalnej (2015), otrzymywała też listy gratulacyjne od Rektora za osiągnięcia naukowe bądź organizacyjne.

3. Ocena osiągnięcia naukowego (cykl 5 publikacji)

Osiągnięcie naukowe (cykl publikacji zatytułowany *”Witamina K w mukowiscydozie - wybrane aspekty kliniczno-diagnostyczne”*) analizowałem pod kątem, czy dorobek spełnia kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

We wszystkich pięciu pracach wchodzących w skład cyklu Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska jest pierwszym autorem.

Tytułem przybliżenia tematyki prac przypomnę, że u pacjentów z mukowiscydozą (CF) niewydolność trzustki i złe wchłanianie tłuszczów i soli żółciowych są czynnikami ryzyka niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy K. Z kolei cholestatyczne i niecholestatyczne choroby wątroby, obejmujące zmniejszony przepływ żółci, odkładanie soli żółciowych w świetle jelita i

złe wchłanianie cząsteczek rozpuszczalnych w tłuszczach, stanowią potencjalne dodatkowe czynniki ryzyka niedoboru witaminy K. W efekcie niedobór witaminy K jest powszechny u pacjentów z mukowiscydozą, często występuje pomimo suplementacji. Może prowadzić do zaburzeń krzepnięcia krwi i formowania kości, chociaż zaburzenia krwawienia występują okazjonalnie.

Metody oceny statusu witaminy K obejmują pomiar czasu protrombinowego (PT) lub INR, ale są one mało czułe, ponieważ ich wartości zwiększają się dopiero, gdy poziom czynników krzepnięcia spadnie do 30-40%. Bardziej czułe markery to stężenie protrombiny indukowanej brakiem witaminy K (PIVKA-II) oraz odsetek niekarboksylowanej osteokalcyny (u-OC). PIVKA-II jest uważany za najlepszy marker subklinicznego niedoboru witaminy K w wątrobie, natomiast u-OC jest markerem który najwcześniej reaguje na rozwijający się niedobór witaminy K i równocześnie ostatnim, który normalizuje się po suplementacji. W tym kontekście publikacje Pani Dr Krzyżanowskiej – Jankowskiej układają się w spójną całość:

W pierwszej z omawianych prac (**Krzyżanowska P, Drzymała-Czyż S, Pogorzelski A, Duś-Żuchowska M, Skorupa W, Bober L, Sapiejka E, Oralewska B, Rohovyk N, Moczko J, Nowak J, Wenska-Chyży E, Rachel M, Lisowska A, Walkowiak J. Vitamin K status in cystic fibrosis patients with liver cirrhosis. Dig Liver Dis 2017; 49(6): 672–675**) w badaniu obejmującym 27 pacjentów CF z marskością wątroby i 63 bez niej, stężenia PIVKA-II były istotnie wyższe u pacjentów z marskością niż u pacjentów bez marskości (mediana: 3.2 ng/ml vs 1.3 ng/ml, $p = 0,003$). Różnice w odsetku u-OC między tymi grupami były bliskie poziomowi istotności statystycznej (49.4% vs 8.0%, $p=0.0501$). Częstość niedoboru witaminy K na podstawie stężenia PIVKA-II była wyższa u pacjentów z CF i marskością wątroby (59.3%) w porównaniu do pacjentów bez marskości (34.9%).

W pracy (**Krzyżanowska P, Drzymała-Czyż S, Rohovyk N, Bober L, Moczko J, Rachel M, Walkowiak J. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. Arch Argent Pediatr 2018; 116(1): e19–e25.**) wraz ze współautorami wykazała, że grupie niesuplementowanych 79 pacjentów CF w wieku 0,4-25,3 lat PIVKA-II i u-OC były nieprawidłowe u odpowiednio 56 (70,9%) i 45 (57,0%) pacjentów nie otrzymujących witaminy K. Pacjenci z podwyższonym stężeniem PIVKA-II byli starsi ($p= 0,018$) i mieli niższe wartości Z-score standaryzowane dla masy ciała ($p= 0,03$) niż osoby z prawidłowymi

stężeniami. Nieprawidłowe stężenia PIVKA-II i u-OC były częściej obserwowane u osób z dwiema ciężkimi mutacjami CFTR i z gorszym/złym stanem odżywienia (p odpowiednio 0,040 i 0,107).

W dwu kolejnych pracach cyklu Autorka i wsp. koncentrowali się na powiązaniach między witaminą K a polimorfizmami apolipoproteiny E.

W pracy obejmującej pacjentów CF suplementowanych witaminą K ((**Krzyżanowska-Jankowska P**, Sobkowiak P, Thalmann O, Drzymała-Czyż S, Glapa A, Hołysz M, Walkowiak D, Rohovyk N, Bober L, Pogorzelski A, Walkowiak J. *Apolipoprotein E Polymorphism determines Vitamin K supplementation effectiveness in Cystic Fibrosis Patients. J Cyst Fibros* 2018; 17(4): e39–e40.) stwierdzono, że na stężenie PIVKA-II istotny wpływ miał polimorfizm apolipoproteiny E (ApoE). Pacjenci z genotypem ApoE3/3 otrzymujący taką samą dawkę witaminy K mieli istotnie wyższe stężenia PIVKA-II i częściej wykazywali niedobór witaminy K niż pacjenci z genotypem ApoE3/4. Ryzyko (*odds ratio*) niedoboru witaminy K, zdefiniowanego przez PIVKA-II, dla pacjentów z ApoE3/3 wynosiło 7.22 w porównaniu do pacjentów z genotypem ApoE3/4. Autorzy sugerują, że określenie polimorfizmu ApoE u pacjentów z CF może pomóc w lepszym dostosowaniu właściwej suplementacji

W czwartej z prac uwzględnionych w cyklu (**Krzyżanowska-Jankowska P**, Walkowiak D, Drzymała-Czyż S, Rohovyk N, Bober L, Walkowiak J. *Apolipoprotein E polymorphism and vitamin K status in cystic fibrosis patients not supplemented with vitamin K. Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(12): 7077–7082) analizowano dane pacjentów CF nigdy nie suplementowanych witaminą K. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach PIVKA-II ani w odsetku u-OC między pacjentami z genotypami ApoE2/3, ApoE3/3 i ApoE3/4, co oznacza, że częstość niedoboru witaminy K nie różniła się istotnie między tymi genotypami w analizowanej grupie.

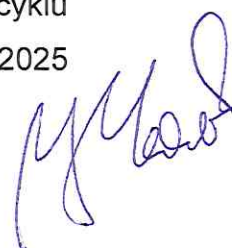
Piątą z prac (**Krzyżanowska-Jankowska P**, Nowak J, Karaźniewicz-Łada M, Jamka M, Klapkova E, Kurek S, Drzymała-Czyż S, Lisowska A, Wojsyk-Banaszak I, Skorupa W, Szydlowski J, Prusa R, Walkowiak J. *Vitamin K Status Based on K1, MK-4, MK-7, and Undercarboxylated Prothrombin Levels in Adolescent and Adult Patients with Cystic Fibrosis: A Cross-Sectional Study. Nutrients.* 2024; 16(9): 1337) analizowała stężenia specyficznych form witaminy K (filochinonu K1 oraz menachinonów MK-4 i MK-7) u młodzieży i dorosłych pacjentów CF z niewydolnością trzustki i bez wcześniejszego leczenia modulatorami. Dla całości

porównywanych grup autorzy wykazali, że stężenia K1 i PIVKA-II nie różniły się istotnie pomiędzy 63 pacjentami CF a 63 zdrowymi osobami dorosłymi. Stężenia K1 były jednak niskie u pacjentów CF, którzy nie przyjmowali suplementacji, a u przyjmujących witaminę K zależały od schematu suplementacji. Stężenia MK-4 były istotnie wyższe u pacjentów CF niż u zdrowych osób dorosłych (mediany 0.778 ng/ml vs. 0.349 ng/ml, $p < 0,001$), zwłaszcza u pacjentów suplementowanych witaminą K1, co sugeruje konwersję podawanej doustnie witaminy K1 do MK-4. Stężenia MK-7 były natomiast istotnie niższe u pacjentów CF, niż u zdrowych osób dorosłych (mediany 0.150 ng/ml vs. 0.231 ng/ml, $p < 0,001$), a w szczególności znacznie niższe u chorych, którzy nie otrzymywali suplementacji MK-7 - niezależnie od suplementacji K1. Sugeruje to, że niższe stężenia MK-7 mogą być związane z wyższym ryzykiem niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w CF.

Podsumowując omawiany cykl publikacji można stwierdzić, że choć znalezienie wiarygodnych klinicznych czynników predykcyjnych wystąpienia niedoboru witaminy K u pacjentów CF jest trudne, w analizach wieloczynnikowych w omawianych badaniach zidentyfikowano potencjalne czynniki związane ze statusem witaminy K:

- Monitorowanie PIVKA-II może być bardziej czułym narzędziem diagnostycznym niż tradycyjne pomiary INR czy osteokalcyny w tej populacji.
- Dawka suplementacji witaminą K1 i mutacja F508del były czynnikami determinującymi stężenie u-OC w prospektywnym badaniu kohorty pacjentów CF z marskością wątroby.
- Choroby wątroby były potencjalnymi czynnikami ryzyka niedoboru witaminy K (na podstawie stężeń PIVKA-II) w badaniu grup pacjentów CF suplementowanych i niesuplementowanych tą witaminą.
- Polimorfizm ApoE wpływał na status witaminy K w odpowiedzi na suplementację.
- Dawka suplementacji witaminą MK-7 była jedynym czynnikiem predykcyjnym dla stężeń MK-7.

Cykl wymienionych 5 prac jest niewątpliwie spójny tematycznie, a we wszystkich wskazanych pracach Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska miała wiodący udział na każdym etapie ich powstawania. Łącznie, wszystkie prace cyklu zostały zacytowane 21 razy według bazy Web of Science (stan na dzień 16.01.2025



r.). Cykl 5 publikacji z lat 2017-2024 ma łączną wartość Impact Factor wynoszącą 16,39 i 290 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Całkowity dorobek publikacyjny Habilitantki oprócz omówionego cyklu 5 prac obejmuje 45 prac oryginalnych (w tym 35 z IF), 9 prac poglądowych i 2 rozdziały w podręcznikach. Sumaryczny IF tych prac wyniósł 132,507 (stan na 16 stycznia 2025 r.), a liczba cytowań 406 (255 bez autocytowań), przy wartości Indeksu Hirscha wynoszącym 11 (wg Web of Science Core Collection). Liczby te potwierdzają jej duże zaangażowanie w działalność naukowo – badawczą, a zestawienie wykładowców liczbowych świadczy o równomiernym rozwoju naukowym zarówno przed jak i po doktoracie.

Dorobek Habilitantki wystarczająco spełnia więc oczekiwania stawiane kandydatom na stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu. Wykładnikiem tego są dane naukometryczne również publikacji spoza cyklu - ich sumaryczna ocena wyrażona w IF (148,897), punktacji MEiN (3198). Większość prac z udziałem Habilitantki została opublikowana w pismach posiadających IF i/lub punktację MEiN, dzięki czemu ich ranga pośrednio dodatkowo potwierdza oryginalność i znaczenie poczynionych obserwacji oraz interpretacji.

Habilitantka ogrywała istotną rolę w powstawaniu licznych współautorskich prac naukowych, co wskazuje również na Jej umiejętności interpersonalne nawiązywania kontaktów, ważnych w pracy badawczej. Najważniejsze czasopisma w których publikowała to uznane periodyki o międzynarodowym zasięgu - przede wszystkim Nutrients (7 publikacji) i Journal of Cystic Fibrosis (3 publikacje). Artykuły naukowe z udziałem Dr Patrycji Krzyżanowskiej-Jankowskiej stanowią **znaczący wkład w rozwój wiedzy**, zwłaszcza w zakresie metabolizmu witaminy K u chorych na mukowiscydozę. Wyniki tych prac mają istotne znaczenie dla opracowania nowych standardów opieki nad pacjentami z CF, zwłaszcza z powikłaniami wątrobowymi.

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Działalność dydaktyczna:

Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska jest zatrudniona jako nauczyciel akademicki od 2013 r.. Prowadzi zajęcia dla studentów kierunków Analityka

Medyczna, Dietetyka i Lekarskiego. Była promotorem pomocniczym w 1 przewodzie doktorskim. Prezentowała wykłady i doniesienia oryginalne na zjazdach lekarzy.

Działalność organizacyjna i społeczna:

Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej.

Podsumowując osiągnięcia w pracy naukowo – badawczej stwierdzam, że Pani dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska posiada znaczący dorobek naukowy. Potwierdzeniem tego jest sumaryczna ocena, wyrażona w IF, punktacji MEiN jak i liczbie cytacji. Dr Patrycja Krzyżanowska-Jankowska jest doświadczonym pracownikiem nauki, podejmującym różne problemy z dziedziny zaburzeń metabolicznych w mukowiscydozie, gdzie konsekwentnie dąży do ich rozwiązania. Przedstawiony cykl publikacji wskazuje na umiejętność formułowania i rozwiązywania problemów badawczych. Dla mnie jako klinicysty istotne jest, że oryginalne wyniki tych badań mają wymiar praktyczny - zwracają uwagę na konieczność indywidualizacji suplementacji witaminy K, szczególnie u pacjentów, u których ryzyko niedoboru jest najwyższe, jak np. z genotypem F508del/F508del.

Wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego uważam za uzasadniony a przedstawiony cykl prac naukowych spełnia kryteria określone w **art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)**.

Z wymienionych przyczyn zwracam się do Kapituły Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z **wnioskiem o kontynuowanie przewodu na stopień doktora habilitowanego dr Patrycji Krzyżanowskiej-Jankowskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu.**

Prof. dr hab. n. med. Henryk Mazurek

Kierownik Kliniki Pneumologii i Mukowiscydozy
IGiChP OT w Rabce – Zdrój

