



Zakład Farmakologii Doświadczalnej
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok
Tel: (085) 7485554, e-mail: zfarmdosw@umb.edu.pl
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Halina Car

Białystok, 14 maja 2024r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

mgr Aleksandry Makarewicz-Bukowskiej

z Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

pt. **“Aktywność fizyczna – wybrane aspekty metodologiczne i terapeutyczne”**.

Promotor: prof. dr hab. Jarosław Walkowiak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Małgorzata Jamka

Rozprawę doktorską wykonano w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badania realizowano w ramach projektu badawczego o nr UMO-2017/27/B/N27/02924 finansowanego **ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu Opus 14**.

Niniejsza rozprawa doktorska stanowi cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach naukowych:

1. **Makarewicz A, Jamka M, Wasiewicz-Gajdzis M, Bajerska J, Miśkiewicz-Chotnicka A, Kwiecień J, Lisowska A, Gagnon D, Herzig KH, Mądry E, Walkowiak J.** *Comparison of subjective and objective methods to measure the physical activity of non-depressed middle-aged healthy subjects with normal cognitive function and mild cognitive impairment – a cross-sectional study.* *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15):8042.

Praca oryginalna, MEiN: 140, IF: 4.614

2. **Makarewicz A, Jamka M, Wasiewicz-Gajdzis M, Bajerska J, Kokot M, Kaczmarek N, Nowak JK, Zawisza W, Gagnon D, Herzig KH, Mądry E, Walkowiak J.** *Subjective self-assessment of physical activity is negatively affected by monitoring awareness in subjects with mild cognitive impairment: a crossover randomised controlled trial.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24):7858-7872.

Praca oryginalna, MEiN: 70, IF: 3.784

3. **Makarewicz A, Jamka M, Geltz J, Śmidowicz A, Kokot M, Kaczmarek N, Mądry E, Walkowiak J.** *Comparison of the effect of endurance, strength, and endurance-strength training on inflammatory markers and adipokines levels in overweight and obese adults:*

systematic review and metaanalysis of randomised trials. Healthcare (Basel). 2022;10(6):1098.

Praca oryginalna, MEiN: 40, IF: 2.800

Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) cyklu wynosi **250**, a sumaryczny Impact Factor (IF)= **11.198**. We wszystkich publikacjach mgr Makarewicz (obecnie Makarewicz-Bukowska) jest pierwszym autorem i złożone zostały wymagane oświadczenia o udziale Doktorantki, jak również zgody na włączenie przez mgr Aleksandrę Makarewicz-Bukowską w/w publikacji do postępowania o nadanie stopnia doktora.

Rozprawa liczy 133 strony a jej konstrukcja oparta jest na trzech artykułach naukowych, dwóch oryginalnych badawczych i jednej metaanalizie. Omówienie artykułów poprzedza spis słów kluczowych, wykaz stosowanych skrótów, informacja o aktywności naukowej Doktorantki, wstęp zawierający uzasadnienie wyboru tematyki, założenia i cele. Omówienie wyników publikacji zawiera wszystkie dane metodologiczne, zwięzły opis wyników oraz najważniejsze wnioski z przeprowadzonych badań, co łącznie obejmuje 7 stron tekstu. Następnie Doktorantka sformułowała poprawnie trzy wnioski wynikające z rezultatów badań ze wszystkich publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Kolejno załączyła spis 52 adekwatnie dobranych pozycji bibliograficznych uszeregowanych wg. kolejności cytowania, streszczenie w języku polskim i angielskim, dołączyła kopie omawianych artykułów oraz kopie oświadczeń swoich i współautorów, orzeczenia Komisji Bioetycznej.

Wstęp uzasadniający wybór tematyki badań jest dobrze przemyślany i trafny, wskazujący, iż Doktorantka prezentuje wiedzę w swojej dyscyplinie naukowej. Tematyka rozprawy jest niewątpliwie aktualna we współczesnej medycynie, bowiem niezbędnym warunkiem utrzymania zdrowia jest aktywność fizyczna odpowiednio dostosowana do wieku, możliwości danej osoby, ale przede wszystkim regularna. Zwiększenie aktywności fizycznej poprawia stan zdrowia, funkcjonalne zdolności w czynnościach życia codziennego, opóźnia rozwój przedwczesnego starzenia się. Regularne ćwiczenia fizyczne mogą opóźnić zmiany w organizmie związane z wiekiem i są ważne a przede wszystkim niezbędne dla zachowania dobrego stanu zdrowia i utrzymania wysokiej sprawności przez długi czas. Aktywność fizyczna poprawia wydolność organizmu, poczucie równowagi, przyczynia się do poprawy stanu odżywienia, obniża nadciśnienie, opóźnia wystąpienie osteoporozy, usprawnia metabolizm węglowodanów (w efekcie zapobiega m.in. cukrzycy). Systematyczna aktywność fizyczna ma także kluczowe znaczenie w profilaktyce wielu chorób przewlekłych i stanowi jeden z efektywniejszych sposobów prewencji i eliminacji problemów zdrowotnych.

Ocena aktywności fizycznej jest możliwa poprzez zastosowanie metod subiektywnych (kwestionariusze, dzienniczki) oraz obiektywnych (czujniki ruchu, pulsometry), które są nisko kosztowe i łatwe w użyciu. Jednak kwestionariusze nie uwzględniają przeszacowania lub niedoszacowania, bowiem odpowiedzi są wynikiem subiektywnej oceny osoby badanej, natomiast obiektywne metody za pomocą urządzeń pomiarowych poprzez sam fakt monitorowania poprawiają świadomość, a tym samym motywację osób do zwiększenia aktywności fizycznej. Ustalenie najbardziej miarodajnej metody/metod pomiaru aktywności fizycznej, w tym określenie wpływu świadomości osób z różnych grup populacyjnych oraz ze schorzeniami np. z zaburzeniami poznawczymi, otyłością czy też określenie parametrów skuteczności treningu fizycznego jest nadal aktualnym problemem obiektywizacji zaleceń zwiększania aktywności fizycznej, co Doktorantka przekonująco argumentuje.

Wszystkie wymienione wyżej zagadnienia zostały poddane analizie w pracach ujętych jako rozprawa doktorska w następujących punktach jako cele główne:

1. Porównanie subiektywnych i obiektywnych metod pomiaru aktywności fizycznej u osób z normalnymi funkcjami poznawczymi oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi.
2. Ocena wpływu świadomości monitorowania aktywności fizycznej na poziom aktywności fizycznej oraz subiektywną samoocenę aktywności fizycznej u osób z prawidłowymi funkcjami poznawczymi oraz z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.
3. Porównanie wpływu różnych rodzajów treningów na poziom markerów stanu zapalnego i stężeń adipokin u osób dorosłych z nadwagą i otyłością.

Ponadto, Doktorantka sformułowała 3 założenia, które ściśle wynikają z postawionych celów.

Publikacja 1 przedstawia wyniki badań porównawczych sformułowanych w celu 1. Badanie przeprowadzono na 75 osobach w wieku 50–65 lat, które spełniły właściwie dobrane kryteria. U 48 badanych wykazano normalne funkcje poznawcze (NCF, Normal Cognitive Function), a u 27 stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze (MCI, Mild Cognitive Impairment) za pomocą Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA, ang. Montreal Cognitive Assessment). Zastosowano metody: obiektywną za pomocą akcelerometru ActiGraph GT9X Link i subiektywną w postaci długiej wersji kwestionariusza IPAQ pomiaru aktywności fizycznej (całkowitej, intensywnej i umiarkowanej, liczby kroków oraz czasu spędzonego siedząc i aktywnych kilokalorii), które pozwoliły na przeprowadzenie badań sformułowanych w celu 1. Przeprowadzanie badań i analiza były wykonane właściwie.

Prawidłowo sformułowane podsumowania wskazujące na korelację wyników subiektywnych metod pomiaru z wynikami uzyskanymi metodą obiektywną dla umiarkowanej aktywności w grupie NCF, ale brak dla MCI. Natomiast zasadniczym wnioskiem badania jest większa wiarygodność, a więc i przydatność długiej wersji kwestionariusza IPAQ do oceny aktywności fizycznej u osób z NCF niż osób z MCI.

Publikacja 2 zawiera wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania krzyżowego oceny wpływu świadomości monitorowania aktywności fizycznej na poziom aktywności fizycznej oraz subiektywną samoocenę aktywności fizycznej u osób w średnim wieku z NCF (20 osób) i MCI (12 osób). Zastosowano właściwe metody: obiektywną (akcelerometr ActiGraph GT9X Link) bez informowania lub po poinformowaniu o procesie monitorowania i subiektywną (długa wersja kwestionariusza IPAQ pomiaru aktywności fizycznej). Badanie przeprowadzono z poprawnym założeniem i sformułowano właściwe wnioski z badania. Wykazano, że fakt świadomości monitorowania aktywności może ograniczać możliwość subiektywnej oceny aktywności fizycznej w grupie MCI, ale nie w grupie NCF i dlatego u pacjentów z MCI aktywność fizyczna powinna być oceniana za pomocą metod obiektywnych, a nie subiektywnych. Wyniki tej publikacji składają się na realizację celu nr 2.

Publikacja 3 to metaanaliza 24. oryginalnych badań (opublikowanych przed czerwcem 2021 r), z randomizacją obejmujących porównanie wpływu treningu wytrzymałościowego z siłowym lub mieszanym jak również siłowego z mieszanym na markery stanu zapalnego (CRP, IL-6, TNF- α) i stężenia adipokin (leptyna, adiponektyna, wisfatyna) u osób dorosłych z nadwagą i otyłością, bez interwencji dietetycznej, co odpowiada 3. celowi dysertacji. Obiektywnie i zgodnie z wszelkimi zasadami metaanaliz oceniono włączone do badania publikacje, bowiem badanie przeprowadzono i opisano zgodnie z deklaracją PRISMA (ang. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) oraz wytycznymi bazy Cochrane. Przeprowadzona metaanaliza przy użyciu oprogramowania Comprehensive MetaAnalysis, wersja 3.0 (Biostat, Inc., Englewood, CO, USA) wykazała, że w populacji osób dorosłych z otyłością i nadwagą: trening wytrzymałościowy jest bardziej skuteczny w porównaniu z treningiem siłowym w obniżaniu stężenia CRP, IL-6 i wisfatyny; trening mieszany jest bardziej korzystny w redukcji poziomu TNF- α ; programy treningowe obejmujące wyłącznie ćwiczenia siłowe są najmniej skuteczne w zmniejszaniu parametrów zapalnych i poziomów adipokin. Ponadto, autorzy badania sugerują konieczność przeprowadzenia dalszych randomizowanych badań kontrolnych celem sprecyzowania rodzaju treningu o większym wpływie na poziom adiponektyny i leptyny w populacji osób

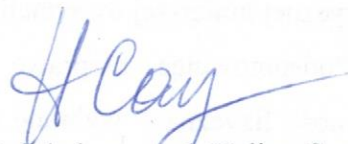
z nadwagą i otyłością. Niewątpliwie wnioski Doktorantki są słuszne, że określona aktywność fizyczna może wpływać na procesy zapalne, co pozwala jeszcze dokładniej spersonalizować rodzaj zalecanych treningów fizycznych.

Ponadto, dorobek mgr Aleksandry Makarewicz-Bukowskiej obejmuje 8 artykułów i 2 komunikaty zjazdowe. Punktacja ww. dorobku wynosi: IF= 18,959, MNiSW = 660. Doktorantka była członkiem zespołu badawczego i realizowała badania pt. „Aktywność fizyczna wystarczająca dla zachowania funkcji poznawczych przy wsparciu technologii mobilnych: nowe paradygmaty w zdrowiu publicznym” finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu Opus 14 (nr. 2017/27/B/NZ7/02924); była stypendystką w projekcie naukowym pt. „Metylacja DNA jako czynnik modyfikujący odpowiedź na leki tiopurynowe u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit” finansowanym ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu Opus 13 (nr. 2017/25/B/NZ5/02783); członkiem zespołu badawczego w międzynarodowym badaniu sponsorowanym przez firmę Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Ltd pt. „Wpływ karmienia niemowląt mieszanką na bazie mleka koziego lub mleka krowiego na częstość atopowego zapalenia skóry”. Dodatkowo, Doktorantka była bardzo aktywna w Szkole Doktorskiej: była Wiceprzewodniczącą Zarządu Krajowej Reprezentacji Doktorantów w kadencji 2021 oraz koordynatorką warsztatów online „Doktorat od Podszewki”, reprezentowała środowisko doktoranckie jako Wiceprzewodnicząca Rady Samorządu Doktorantów UMP oraz była członkiem Rady Wydziału Lekarskiego i Komisji ds. przeciwdziałania praktykom dyskryminacyjnym UMP.

Mam kilka uwag dotyczących rozprawy. Tytuł rozprawy wydaje się nieco zbyt ogólny. Praca dotyczy przede wszystkim oceny przydatności dwóch metod, udziału roli świadomości w ocenie realizacji aktywności fizycznej i niektórych parametrów molekularnych. Liczba osób poddanych badaniu w publikacji 1 i 2 nie jest zbyt duża, aby formułować definitywne wnioski. Jednak należy podkreślić, iż Doktorantka podjęła się realizacji trudnego badania, wymagającego nie tylko wiedzy teoretycznej ale także opanowania nowoczesnych technik i umiejętności współpracy z ekspertami różnych dyscyplin naukowych. Powyższe drobne niedociągnięcia nie obniżają wysokiej wartości merytorycznej niniejszej dysertacji.

Podsumowując, rozprawę doktorską mgr Aleksandry Makarewicz-Bukowskiej pt. „Aktywność fizyczna – wybrane aspekty metodologiczne i terapeutyczne” oceniam bardzo wysoko. Dysertacja ujmuje istotny i aktualny problem ukierunkowywania aktywności fizycznej na określone cele i efekty. Umiejętność oceny rezultatów zaplanowanych treningów

aktywności fizycznej są konieczne do precyzowania rodzaju aktywności i umiejętności właściwego doboru zestawu ćwiczeń. Wszystkie publikacje ujęte jako podstawa rozprawy doktorskiej są spójne tematycznie i odpowiadają tytułowi dysertacji. Tematyka rozprawy jest bardzo aktualna i istotna z punktu widzenia klinicznego, a **podstawy teoretyczne dysertacji wskazują na szeroki zakres wiedzy Doktorantki w zakresie dyscypliny nauki medyczne.** Doktorantka w sposób sprecyzowany i naukowy wskazuje na konieczność stosowania określonych metod do oceny treningu u osób z ubytkami poznawczymi (MCI), określa rolę świadomości w umiejętności oceny aktywności fizycznej u osób z MCI i bez zaburzeń poznawczych. Prawdłowo sformułowano wnioski dotyczące części eksperymentalnej. Wyniki badań ujętych w Publikacji 3, są bardzo dobrym narzędziem do określania rodzaju treningu i celów molekularnych, czyli ograniczania procesów zapalnych i poziomu adipokin, co jest ważnym kierunkiem postępowania z osobami z nadwagą i otyłością. Wyniki przedstawione w ramach rozprawy są nie tylko wartościowe merytorycznie ale też mają bezpośrednie zastosowanie praktyczne i oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Biorąc pod uwagę trudny zakres badawczy i uzyskane rezultaty **rozprawa naukowa stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.** Zastosowane metody badawcze umożliwiły realizację postawionych celów. Wszystkie wymagane zgody zostały dołączone do rozprawy. Doktorantka w sposób rzetelny naukowo i krytyczny umiejętnie ocenia rezultaty badań oryginalnych i metaanalizy, a także potrafi trafnie sformułować aspekty, które wymagają dalszych intensywnych opracowań. Stwierdzam, że **mgr Aleksandra Makarewicz-Bukowska wykazała duże zdolności do samodzielnego prowadzenia pracy badawczej.** Oświadczam, że rozprawa spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). Wnioskuje o dopuszczenie przez Kapitułę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu mgr Aleksandrę Makarewicz-Bukowską do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na innowacyjną problematykę rozprawy, wartość merytoryczną i potencjalne kliniczne znaczenie uzyskanych wyników, potwierdzoną publikacjami w recenzowanych i o wysokich współczynnikach oddziaływania czasopismach medycznych, zgłaszam wniosek do Kapituły Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o jej wyróżnienie.



Prof. dr hab. n. med. Halina Car