

prof. Przemysław Rutkowski
Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu
z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Natalii Korytowskiej pt.

„Wykorzystanie śliny jako materiału służącego do monitorowania stężenia toksyn mocznicowych w niewydolności nerek”.

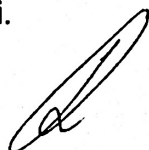
Ocena formalna rozprawy

Rozprawa doktorska została przygotowana w ramach badań przeprowadzonych w Zakładzie Bioanalizy i Analizy Leków, Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy jest dr hab. n. farm. Joanna Giebułtowicz .

Autorka postawiła sobie za cel główny opracowanie metody oznaczania p-krezolu i siarczanu indoksyli w ślinie oraz weryfikacja hipotezy, o alternatywnym zastosowaniu śliny do szacowania stężenia p-krezolu i siarczanu indoksyli a także przewidywania pogorszenia funkcji nerki przeszczepionej.

Osiągnięcie złożonego celu głównego zostało umożliwione poprzez realizację celów szczegółowych:

1. Opracowanie i walidacja metody HPLC-MS/MS równoczesnego oznaczania p-krezolu i siarczanu indoksyli.
2. Ocena wpływu typu urządzenia zastosowanego do pobrania śliny oraz tempa produkcji śliny na stężenie badanych toksyn mocznicowych.
3. Zastosowanie nowo opracowanej metody do oznaczania badanych toksyn w czasie rzeczywistym.
4. Ocena korelacji pomiędzy stężeniem frakcji wolnej i całkowitej p-krezolu i siarczanu indoksyli w surowicy oraz ślinie osób chorych na przewlekłą chorobę nerek (PChN).
5. Porównanie stężeń p-krezolu oraz siarczanu indoksyli (frakcji wolnej i całkowitej) we krwi i ślinie w różnym stopniu zaawansowania PChN
6. Ocena wartości predykcyjnej badanych toksyn do przewidywania długotrwałego pogorszenia funkcji przeszczepionego narządu u pacjentów po upływie 1 roku od transplantacji nerki.



Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w latach 2016-2021 w postaci trzech prac doświadczalnych i jednej poglądowej. Doktorantka jest pierwszym autorem w trzech pracach, a drugim w jednej z prezentowanego cyklu:

Giebułtowicz J., Korytowska N., Sankowski B., Wroczyński P.

Development and validation of a LC-MS/MS method for quantitative analysis of uraemic toxins p-cresol sulphate and indoxyl sulphate in saliva.

Talanta 150:593-598 (2016) **IF-4,162**

Korytowska N. Sankowski B., Wyczałkowska-Tomasik A., Pączek L., Wroczyński P., Giebułtowicz J.:

The utility of saliva testing in the estimation of uremic toxin levels in serum

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) ; volume 57, issue 2, page 230-237 ; ISSN 1437-4331 1434-6621 (2018) **IF - 3,638**

Korytowska N., Pytlak B., Niemczyk M.:

Przewlekła choroba nerek oraz wybrane aspekty monitorowania stanu biorców nerki.

Biul. Wydz. Farm. WUM4,27-29 (2020)

Korytowska N. , Wyczałkowska-Tomasik A., Pączek L., Giebułtowicz J.:

Evaluation of Salivary Indoxyl Sulfate with Proteinuria for Predicting Graft Deterioration in Kidney Transplant Recipients

Toxins, Vol 13, Iss 571, p 571 (2021) **IF – 4,546**

Opublikowanie wyników badań w czasopismach o wysokim czynnikiem oddziaływania, łączny IF cyklu ponad 12 dobrze świadczy o ich dużym i aktualnym znaczeniu. Natomiast fakt, że Doktorantka jest pierwszym autorem w większości z nich potwierdza jej wiodącą rolę w planowaniu wykonaniu i opracowaniu wyników. Szkoda jedynie, że swój udział w pierwszej publikacji Autorka określiła jedynie na 25%.

Ocena merytoryczna rozprawy

Rozprawę rozpoczyna spis treści ułatwiający poruszanie się po manuskrypcie. Po nim następuje streszczenie w języku polskim i angielskim. Kolejnym elementem jest jasny spis skrótów. Po nim rozdział stanowi wstęp, w którym Autorka wprowadza czytającego w zagadnienia związane z przewlekłą chorobą nerek, toksemią mocznicową z uwzględnieniem roli p-krezolu i siarczanu indoksyli. Końcowa część rozdziału poświęcona została ślinie jako materiałowi diagnostycznemu. Zakres

przedstawionych w tym rozdziale wiadomości dobrze świadczy o wiedzy Doktorantki oraz umiejętności syntetycznego przedstawienia różnych wiadomości. Wartością dodatnią jest informacja o szacowanej populacji z chorobami nerek, na całym świecie liczba ta przekracza 800 milionów. Po wstępie następują jasno sprecyzowany cel główny i sposoby jego realizacji, przytoczone przeze mnie powyżej. Są one prawidłowo sformułowane, proponuję jednak w dysertacji naukowej unikać stwierdzenie „poziom” na korzyść „stężenie” jako bardziej odpowiednie. Materiał i metody zostały przedstawione w szczegółowy sposób na kolejnych pięciu stronach pracy. Ciekawy dodatek stanowią rysunki obrazujące sposób pobrania śliny. Tu nasuwa mi się pytanie dotyczące kserostomii często współistniejącej z PChN, czy występowała w badanej populacji i w jaki odsetku. Nie zauważyłem informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej na prowadzone badania. W prezentowanych pracach oryginalnych jedynie w ostatniej jest mowa o uzyskaniu takiej zgody, proszę o uzupełnienie informacji w tej kwestii. Kolejne dziewięć stron stanowi omówienie i podsumowanie uzyskanych wyników. Autorka w sposób skondensowany i przystępny omawia oraz podsumowuje uzyskane wyniki stanowiące odpowiedzi na pytania zawarte w celach pracy. Precyzyjnie wskazuje, w których artykułach zawarte są odpowiedzi na wyznaczone cele szczegółowe. Ciekawym i potrzebnym z punktu widzenia recenzenta jest rozdział: „Podsumowanie i główne osiągnięcia”, w którym wymienione są zasadnicze wnioski płynące z wyników zawartych w opublikowanym cyklu prac. Na kolejnej stronie znajduje się wniosek wyciągnięty na podstawie przeprowadzonych badań, odpowiadający celom pracy. Nie wątpię, że opracowana metoda zostanie rozpowszechniona do badania stopnia toksemii mocznicowej u pacjentów z PChN. Mam nadzieję, że poszerzone zostanie portfolio toksyn, których stężenie będzie można oznaczyć w ślinie po udowodnieniu korelacji ze stężeniem w surowicy. W kolejnym rozdziale przedstawiono publikacje wchodzące w skład rozprawy, które moim zdaniem mogły równie dobrze znaleźć się tuż przed wstępem. Za nim następuje imponująca lista dotychczasowych dokonań Doktorantki zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych jak i doniesień zjazdowych. Świadczy on o dużym zaangażowaniu Autorki w pracę naukową, powiązaną z szerokim tematem toksyn mocznicowych, pomimo pozornie różnych tytułów. Potwierdza to również dojrzałość naukową i umiejętność doboru tematów kolejnych publikacji. Kolejną część pracy stanowi 114 pozycji piśmiennictwa cytowanego prawidłowo na potrzeby omówienia opublikowanego cyklu prac, konieczne jest jedynie uzupełnienie woluminu i numerów stron w pozycji 110. Ostatnią część rozprawy



zajmują kopie prac składających się na dysertację wraz z dołączonymi oświadczeniami współautorów opublikowanych prac, potwierdzające zaangażowanie mgr Natalii Korytowskiej w wykonane badania.

Na podstawie lektury opracowania oraz prac składających się na przedłożoną mi do oceny dysertację stwierdzam, że praca ta spełnia wszystkie wymagania art. 227 ust. 1 pkt. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce przy ubieganiu się o stopień doktora.

Przedstawiam zatem wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Natalii Korytowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo ze względu na praktyczny charakter przeprowadzonych badań, wysoki współczynnik oddziaływania opublikowanego cyklu, a także uzyskanie narzędzia pozwalającego ocenić rokowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Gdańsk 05.01.2022

prof. dr hab. Przemysław Rutkowski

