

Bydgoszcz dn. 10.01.2022

Ocena rozprawy doktorskiej Pani mgr Natalii Korytowskiej

Ocenę przygotowano w związku z pismem nr RDN/RDNF/5910/691-02/21 z dnia 19.11.2021 Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 17.11.2021.

Informacje ogólne

Podstawą ubiegania się Pani mgr Natalii Korytowskiej o stopień naukowy doktora jest rozprawa na temat: „*Wykorzystanie śliny jako materiału służącego do monitorowania stężenia toksyn mocznicowych w niewydolności nerek*”.

Rozprawa doktorska powstała na podstawie cyklu czterech prac. Opatrzona została około trzydziestostronicowym opisem całości dokonania. Rozprawa składa się ze: spisu treści, streszczeń w języku polskim i angielskim, wykazu skrótów, wstępu, celu pracy, części doświadczalnej, omówienia wyników badań, podsumowania, wniosków, wykazu prac stanowiących podstawę rozprawy oraz zestawienie pozostałego dorobku Doktorantki, doniesień zjazdowych i staży. Ostatnią sekcję stanowi lista piśmiennictwa zawierająca 114 pozycji, w przeważającej mierze anglojęzycznych. Następny rozdział rozprawy stanowią kolejne publikacje wchodzące w skład cyklu, z których każda poprzedzona jest informacją bibliometryczną i oświadczeniami współautorów o ich wkładzie w daną pracę.

Ocena rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Natalii Korytowskiej oparta jest na cyklu czterech prac opublikowanych w latach 2016-2021. Tematyka prac jest bardzo spójna, cały cykl stanowi dobrze przemyślaną, logiczną całość. Trzy z czterech prac opublikowano w

czasopismach z tzw. Listy filadelfijskiej i posiadają one wskaźnik Impact Factor między 3.638 a 4.546 i 100 punktów MNiSW każdy. W trzech z czterech prac Kandydatka jest pierwszym autorem.

Cykl rozpoczyna się pracą opublikowaną w czasopiśmie Talanta (IF 4.162, MNiSW 40/MEiN 100). Praca ta stanowi podstawę i punkt wyjścia do dalszych badań, gdyż stanowi opracowanie metody do oznaczania siarczanu p-krezolu (pCS) i siarczanu indoksyłu (IS) w ślinie, związków wyselekcjonowanych jako potencjalne biomarkery niewydolności nerek. Opisany protokół został przygotowany zgodnie ze sztuką analityczną, a jego opracowanie zawierało wszystkie wymagane etapy, od momentu samego poboru materiału, co w przypadku śliny jest niezmiernie istotnym elementem biorąc pod uwagę zmienność właściwości tego materiału, do analizy instrumentalnej. Na rzeczzone zmiany we właściwościach fizykochemicznych śliny wpływa wiele czynników, z których sposób poboru materiału oraz narzędzia użytego do tego celu są jednymi z najistotniejszych. Autorzy bardzo skrupulatnie zaprojektowali kolejne kroki prac, dzięki czemu zapewnili powtarzalność i precyzję wyników, a także brak efektu matrycy, niezmiernie istotny w przypadku stosowania spektrometrii mas jako detektora. Dokładnie przeanalizowano wpływ rodzaju materiału będącego częścią narzędzia do poboru próbki na ewentualną utratę analizowanych substancji na drodze ich silnego oddziaływania. Wzięto także pod uwagę wpływ przepływu śliny co jest niezmiernie istotnym elementem, gdyż pozwala potwierdzić użyteczność śliny jako materiału diagnostycznego do konkretnych analiz, bądź ją wykluczyć. Otrzymane wyniki potwierdziły brak znaczących różnic w wynikach otrzymanych ze śliny pobranej w warunkach statycznych oraz z użyciem stymulacji, co daje solidne podstawy do stwierdzenia, że stężenie wybranych związków, siarczanu p-krezolu (pCS) i siarczanu indoksyłu (IS) nie są podatne na zmiany właściwości śliny, a tym samym proponowane przez Autorów rozwiązanie oznaczania pCS i IS właśnie w ślinie może być rozpatrywane jako praktyczna i bezinwazyjna metoda diagnostyczna w ocenie funkcji nerek. Opracowany protokół został poddany pełnej walidacji zgodnie ze wskazaniem FDA i EMA dla metod bioanalitycznych, a wszystkie oznaczane parametry spełniały wymagane kryteria. W omówionej pracy Doktorantka jest drugim autorem, a Jej deklarowany wkład wynosi 25%. Niestety, w oświadczeniach nie ma opisu stanowiącego o wkładzie jakościowym, co pozwoliłoby lepiej ocenić rozwój Pani mgr Korytowskiej w całym okresie Jej pracy nad tematem swojej rozprawy. Praca na dzień sporządzenia recenzji posiadała 8 cytacji wg bazy Scopus.

Drugi z przedstawionych artykułów został opublikowany w roku 2018 w czasopiśmie Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IF 3.638, MNiSW 35/MEiN 100) i obecnie

posiada 3 cytacje. Praca zawiera wyniki praktycznego zastosowania opracowanego wcześniej protokołu do oznaczania pCS i IS w ślinie oraz ich korelację z poziomem tych biomarkerów we krwi (surowicy) oraz filtracją kłębuszkową. Badania przeprowadzono zarówno na grupie zdrowych ochotników jak i chorych z różnym stopniem zaawansowania niewydolności nerek. Wyniki uzyskane w pierwszej grupie pozwoliły stwierdzić wysoką korelację między badanymi parametrami w obu materiałach biologicznych – ślinie i surowicy oraz znikome różnice w stosunku stężeń pCS i IS w obu rodzajach próbek mierzone w trakcie dnia, co potwierdza wiarygodność śliny w ocenie stężenia obu biomarkerów we krwi. Z kolei wyniki otrzymane na podstawie analiz przeprowadzonych w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wykazały dodatkowo znaczące różnice w poziomie pCS i IS związane ze stopniem zaawansowania choroby. W omawianej pracy Pani mgr Korytowska jest pierwszym autorem, a deklarowany wkład w powstanie pracy wynosi 20%.

Kolejna praca w cyklu ma charakter pracy przeglądowej i ukazała się drukiem w Biuletynie Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (MNiSW 20). Praca stanowi rzetelne podsumowanie wiedzy z zakresu przewlekłej choroby nerek oraz wybranych aspektów monitorowania stanu bioców nerki. Ogólnie przyjmuje się, że prace przeglądowe nie mają tak dużej wartości jak oryginalne, jednak w mojej ocenie napisanie dobrego artykułu przeglądowego pozwala doktorantowi po pierwsze zapoznać się z bieżącą wiedzą z zakresu, którego dotyczy jego praca, zarówno w zakresie aktualnych osiągnięć, metodologii, jak i istniejących ograniczeń i ich przyczyn, ale także umożliwia ocenić wartość swoich badań porównując je z dokonaniem innych naukowców pracujących w danej dziedzinie. Rzetelne i krytyczne podejście do przygotowania takiej pracy często staje się dobrym punktem odniesienia dla Kandydata do stopnia doktora i pomaga w prowadzeniu dyskusji swoich wyników. Praca, w której Pani mgr Korytowska jest wiodącym autorem (deklarowany wkład to 85%) stanowi dogłębną analizę tematu i tym samym dobre uzupełnienie prac oryginalnych przedstawionych w ramach cyklu.

Ostania z prac, „Evaluation of salivary indoxyl sulfate with proteinuria for predicting graft deterioration in kidney transplant recipients” została opublikowana w 2021 roku w czasopiśmie *Toxins* (IF 4.546, MEiN 100). Artykuł ten stanowi ukoronowanie pracy nad przedstawionym tematem, gdyż udowodniono na relatywnie dużej grupie badanej (92 osób) przydatność stosowania proponowanych związków jako nieinwazyjnych biomarkerów pozwalających monitorować funkcję nerek. Zaproponowano prosty model oparty na rzeczonych nieinwazyjnych analizach umożliwiający predykcję pogorszenia funkcji przeszczepu, także w perspektywie długoterminowej. Ponadto, z punktu widzenia pracy

doktorskiej, publikacja ta jednoznacznie pokazuje rozwój naukowy Pani mgr Korytowskiej jako kandydatki do stopnia naukowego doktora. Wysoka wartość merytoryczna pracy oraz potwierdzony przez Doktorantkę i wszystkich współautorów Jej wkład w powstanie pracy (aż 85%) pozwala stwierdzić, że osiągnęła Ona duże doświadczenie i wysoki poziom naukowy.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska Pani mgr Natalii Korytowskiej stanowi spójny cykl prac poprzedzony bardzo dobrze zebranych, skondensowanym opisem całości dokonań. Dysertacja pozbawiona jest błędów merytorycznych, ortograficznych, stylistycznych czy edytorskich. Przedstawione prace pokazują dobre przygotowanie Kandydatki do prowadzonych badań, zarówno pod względem merytorycznym jak i doświadczalnym. Mój niedosyt budzi brak opisu jakościowego wkładu Doktorantki w poszczególne prace, z wyjątkiem ostatniej publikacji, jednak ten mankament nie wpływa w żadnym stopniu na bardzo pozytywną ocenę dorobku Kandydatki.

Całość oceny dopełniają liczne prace (10), w których Doktorantka jest jednym ze współautorów lub, w dwóch przypadkach, pierwszym autorem. Część z tych prac w dużym stopniu jest tematycznie zbieżna z przedstawioną rozprawą, a niewykorzystanie ich w cyklu i nieznaczne poszerzenie tytułu rozprawy (zwłaszcza pracy dotyczącej opracowania metody do oceny pCS w osoczu) wskazuje na chęć przedstawienia zwartej, dobrze przemyślanej nieinwazyjnej strategii diagnostycznej. Niemniej, jako recenzent, pozwalam sobie rozszerzyć ocenę przedstawionej pracy o ogólny dorobek Kandydatki, gdyż niewątpliwie praca przy projektach i publikacjach niezamieszczonych w cyklu miała wpływ na jakość artykułów zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe w ramach rozprawy doktorskiej. Nadmienię, że aktualny indeks Hirscha Pani mgr Natalii Korytowskiej wynosi 5, a łączna ilość cytacji prac powstałych z Jej udziałem to 58. Doktorantka jest także naukowcem wykazującym aktywność w zakresie udziału w konferencjach; Jej prace oraz prace Jej współautorstwa były prezentowane pięciokrotnie na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Odbyła także dwumiesięczny staż w ramach programu Erasmus+ w University of Central Lancashire w Wielkiej Brytanii.

Podsumowując, na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że w pełni spełnia ona wymogi merytoryczne i formalne stawiane dysertacjom doktorskim określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku i stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z późn. Zm.). Niniejszym, zwracam

się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie Pani mgr Natalii Korytowskiej do dalszych etapów postępowania w ubieganiu się o stopień naukowy doktora. Równocześnie, ze względu na wysoki poziom rozprawy, wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie opiniowanej pracy.


Kierownik
Katedry Farmakodynamiki
i Farmakologii Molekularnej
dr hab. Barbara Bojko, prof. UMK