



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

Klinka Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej

Łódź, 10.07.2025

Prof. dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek. Wiktorii Grycuk

„PROENKEFALINA W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Promotor pomocniczy: dr n. med. Zuzanna Jakubowska

Od wielu lat stężenie kreatyniny pełni rolę szeroko wykorzystywanego w praktyce klinicznej wskaźnika czynności nerek, na podstawie którego szacowana jest wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR). Jednak powszechnie wiadomo, że nie jest to wskaźnik doskonały bowiem na stężenie kreatyniny ma wpływ wiele czynników, m.in. dieta i aktywność fizyczna, masa mięśniowa, stan nawodnienia, a ponadto substancja ta wydzielana jest również przez cewki nerkowe, więc nie odzwierciedla precyzyjnie faktycznej filtracji kłębuszkowej. Różne substancje, mogące bardziej precyzyjnie określić czynność wydalniczą nerek, np. inulina, są używane, jednak są to substancje egzogenne i stąd wykorzystywane głównie w badaniach naukowych. Stąd ciągle poszukiwania endogennej substancji, która precyzyjniej określałaby czynność, czy też uszkodzenie nerek.

Proenkefalina, wraz z innymi przedstawicielami rodziny enkefalin, należy do układu endogennych peptydów opioidowych, które za pośrednictwem receptorów opioidowych pełnią liczne funkcje w układzie nerwowym i tkankach obwodowych. Peptyd ten wykazuje największe powinowactwo do receptorów delta, których najwyższa ekspresja tkankowa stwierdzana jest w nerkach, jednak rola enkefalin w nerkach nie została do tej pory jednoznacznie wyjaśniona, sugeruje się ich potencjalny efekt nasilający diurezę i natriurezę. Dotychczasowe badania sugerują korelację proenkefaliny z wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego.

W tym kontekście, temat pracy doktorskiej lek. **Wiktarii Grycuk „Proenkefalina w przewlekłej chorobie nerek”**, należy uznać za bardzo ważny, aktualny, naukowo i klinicznie istotny.

Trzon przedstawionej mi do oceny dysertacji stanowią dwie prace, jedna oryginalna, druga pogładowa o dużej wartości merytorycznej, które ukazały się w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, o łącznym współczynniku oddziaływania 7,6 oraz sumie punktów MNiSW = 240. Przy czym Doktorantka jest pierwszym autorem obu opublikowanych artykułów:

1. Wiktoria Grycuk, Zuzanna Jakubowska, Jolanta Małyszko. Proenkephalin Levels and Its Determinants in Patients with End-Stage Kidney Disease Treated with Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24(19), 15015. Punkty IF: 4,9 Punkty MNiSW: 140.

Wkład pierwszego autora: 50%.

2. Wiktoria Grycuk, Zuzanna Jakubowska, Jolanta Małyszko. Proenkephalin (PENK): a functional biomarker in chronic kidney diseases – hope or just a new bystander? *Journal of Nephrology*. 2025. Punkty IF: 2,7 Punkty MNiSW: 100.

Wkład pierwszego autora: 60%

Przedstawione prace, których celem była ocena wartości diagnostycznej proenkefaliny jako biomarkera funkcji nerek u pacjentów z chorobami nerek, w tym w pracy badawczej, u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej dializoterapii: hemodializie i dializie otrzewnowej oraz pracy poglądowej, są spójnie tematycznie i ściśle ze sobą powiązane.

W pracy oryginalnej Doktorantka zbadała stężenie *proenkefaliny* u 88 chorych: 66 HD (przed i po HD) i 22 PD i odniosła stężenie tego biomarkera do popularnych wskaźników czynności nerek: stężenia kreatyniny, mocznika, wielkości eGFR (to co prawda dość dyskusyjne u chorego przewlekłe dializowanego jest ocena eGFR) oraz resztkowej diurezy, a także stężenia NT-proBNP jako wskaźnika wydolności serca. Bardzo ciekawe wyniki swoich badań opublikowała w renomowanym piśmie o dużym wskaźniku oddziaływania: *International Journal of Molecular Sciences* 2023.

W drugiej pracy składającej się na dysertację, opublikowanej w *Journal of Nephrology* 2025, Autorka przedstawiła bardzo rzetelny przegląd piśmiennictwa dotyczący proenkefaliny jako biomarkera czynności nerek: markera predykcyjnego AKI, ale również wskaźnika u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z różnego stopnia zaburzeniem czynności nerek, w tym u osób po przeszczepieniu nerki.

Rozprawa zawiera poza zamieszczonymi kopiami prac, wstęp wprowadzający do tematu badań, omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład rozprawy oraz podsumowanie zakończone 5. bardzo ciekawymi wnioskami, spójnymi z założonymi celami i wynikającymi z przeprowadzonych badań. Autorka zamieszcza zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na przeprowadzenie badań, oświadczenia współautorów, odpowiednio dobraną i aktualną bibliografię.

Cała rozprawa poprzedzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim poprzedzonym wykazem prac wchodzących w skład dysertacji, spisem treści, spisem użytych skrótów. Zwraca uwagę precyzyjny, syntetyczny język pracy oraz staranny i przejrzysty układ pracy ułatwiający czytelnikowi zrozumienie tematu.

Przedstawione jako trzon dysertacji dwie publikacje są spójne tematycznie i dotyczą roli proenkefaliny w różnych chorobach nerek, w tym przede wszystkim w schyłkowym stadium u osób dializowanych (praca oryginalna). Obie prace, dotyczą proenkefaliny w chorobach nerek

i świadczą o rzeczywistym zainteresowaniu Doktorantki tematem. Prace przeszły przez gęste recenzenckie sito międzynarodowych recenzentów, co świadczy o ich dużej wartości naukowej.

Poczynione przez Doktorantkę obserwacje, zwłaszcza wynikające z przeprowadzonych osobiście badań, mają bardzo duże znaczenie naukowe. Wnioski płynące z wykonanych badań, mimo że nie potwierdziły znaczenia proenkefaliny jako biomarkera czynności nerek, a w zasadzie dlatego, że są wnioskami negatywnymi, są bardzo istotne, i naukowo, i klinicznie. Weryfikują bowiem znaczenie prekafaliny jako potencjalnego wskaźnika uszkodzenia nerek. Dokonana przez Doktorantkę weryfikacja dotychczasowych doniesień i odważne wnioskowanie płynące z własnych badań być może zapobiegnie wprowadzeniu kolejnego, w tym wypadku prawdopodobnie fałszywego wskaźnika i zmusza do dalszych badań nad jego znaczeniem w diagnostyce chorób nerek.

W podsumowaniu stwierdzam, że **rozprawa doktorska** lek. *Wiktorii Grycuk* spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. **Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)**. Doktorantka podjęła ważny z klinicznego punktu widzenia temat badawczy, sformułowała interesujące cele pracy, zastosowała właściwe i nowoczesne metody umożliwiające ich realizację oraz wykazała umiejętność wszechstronnej analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Przedstawiam zatem Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. *Wiktorii Grycuk* do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc ponadto pod uwagę wartość naukową podjętego tematu oraz istotne implikacje kliniczne uzyskanych wyników, a także ich opublikowanie w pismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim wskaźniku oddziaływania wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n med. Ilona Kurnatowska