

Zabrze, dnia 14.02.2024r.

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

lek. Tomasza Głogowskiego

pt. „Gospodarka żelazem u pacjentów dializowanych otrzewnowo”

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

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Ewa Wojtaszek

Niedokrwistość jest jednym z częstych objawów współtowarzyszących przewlekłej chorobie nerek. Stopień jej nasilenia wzrasta wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej, ale jest osobniczo zmienny. Patomechanizm niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek jest wieloczynnikowy i niestety nie w pełni poznany. Jest to o tyle istotne, że niedokrwistość wpływa *per se* na progresję przewlekłej choroby nerek, ale - co najważniejsze - jest także jednym z czynników bezpośrednio wpływających na jakość i czas życia chorych. Poszukiwanie nowych czynników warunkujących/modyfikujących występowanie niedokrwistości w populacji osób z przewlekłym uszkodzeniem nerek jest stale aktualnym problemem badawczym. Im bardziej kompletna byłaby nasza wiedza w tym temacie, tym skuteczniej można by było zapobiegać występowaniu niedokrwistości nerkopochodnej oraz skuteczniej ją leczyć, optymalizując tym samym jakość życia chorych i czas ich przeżycia.

Lek. Tomasz Głogowski w swojej rozprawie doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, pt. „Gospodarka żelazem u pacjentów dializowanych otrzewnowo”, podjął się oryginalnego zadania oceny wybranych czynników regulujących gospodarkę żelazem, ściśle związaną w fizjologii z erytropoezą, u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej w korelacji z występujących u nich stopniem niedokrwistości.

Podstawą rozprawy doktorskiej Pana lek. Tomasza Głogowskiego są dwie prace opublikowane w recenzowanych czasopismach zagranicznych z listy filadelfijskiej o łącznej punktacji IF 6.166, pkt MNiSW 170.

1/ Biomarkers of iron metabolism in chronic kidney disease, *International Urology and Nephrology*, 2023, IF 2.266, pkt MNiSW 70)

2/ Iron status and anemia control are related to peritoneal membrane properties in peritoneally dialyzed patients, *Frontiers in Medicine*, 2023 (IF 3.9, pkt MNiSW 100)

Obie prace zostały opublikowane w 2023 roku. W obu pracach Doktorant jest pierwszym spośród trzech autorów, mając, według załączonych oświadczeń, największy procentowy wkład w ich realizację.

Napisana przez Lek. Tomasza Głogowskiego rozprawa doktorska liczy 61 stron i, według spisu treści, podzielona jest na 10 rozdziałów: wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, publikacje stanowiące rozprawę doktorską, podsumowanie, piśmiennictwo, zgoda Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji. Poza nimi, na dwóch pierwszych stronach rozprawy, zamieszczono słowa kluczowe w języku polskim i języku angielskim oraz tabelę ze spisem publikacji, na podstawie której powstała rozprawa doktorska (tutaj w drugim wierszu tabeli błąd redakcyjny: brak tytułu pracy opublikowanej w 2023 roku w *International Urology and Nephrology*). Podkreślić należy, że każdy rozdział pracy napisany jest choć po krótko, ale jasno, rzeczowo i logicznie. We wstępie Autor opisuje niedokrwistość u chorych z przewlekłą chorobą nerek, podkreślając niejednorodność jej patogenezę oraz znaczenie kliniczne. W dalszej części zamieszcza opis dializy otrzewnowej jako jednej z metod leczenia nerkozastępczego, akcentując m.in. jej korzyści w aspekcie stabilności hemodynamicznej przekładającej się na zachowanie diurezy resztkowej, która jest ważnym pozytywnym czynnikiem wpływającym na erytropoezę. Dużą część wstępu zajmuje klarowny opis losów żelaza w ustroju i specyfiki erytropoezy u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Tutaj Autor koncentruje się szczególnie na dokładniejszym opisie pięciu czynników, biorących udział w gospodarce żelazem, które wybrał jako temat swojego badania, tj. hepcydynie, erytoferronie, czynnika różnicowania wzrostu 15, rozpuszczalnym receptorze transferyny oraz zonulinie. Opierając się na danych literaturowych Doktorant opisuje potencjalne przyczyny zmienności tych parametrów u chorych dializowanych oraz patomechanizmy ich wpływu na pogorszenie erytropoezy, podkreślając m.in. znaczenie przewlekłego, często subklinicznego, stanu zapalnego oraz transportu otrzewnowego.

W kolejnym rozdziale dysertacji doktorskiej, zatytułowanym Założenia i cel pracy, Autor precyzuje, że „Celem pracy była ocena gospodarki żelazem i stopnia kontroli niedokrwistości u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializą otrzewnową w zależności od właściwości błony otrzewnowej i resztkowej czynności nerek”. Rozdział Założenia i cel pracy zawiera 4 podrozdziały tj. Materiał i metody, Stopień nasilenia niedokrwistości w grupie badanej, Klasyczne i nowe biomarkery gospodarki żelazem oraz Wpływ transportu otrzewnowego na gospodarkę żelazem. Moim zdaniem, podrozdziały te powinny być wyodrębnione jako osobne rozdziały zatytułowane: Materiał i metody oraz Wyniki (tutaj do przeniesienia podrozdziały: Stopień nasilenia niedokrwistości w grupie badanej, Klasyczne i nowe biomarkery gospodarki żelazem oraz Wpływ transportu otrzewnowego na gospodarkę żelazem).

W części pracy opisującej Materiał i metody nie napisano precyzyjnie ile osób włączono do badania (wiemy to ze Streszczenia i publikacji będących podstawą dysertacji), w jakim ośrodku byli leczeni oraz jaka była ich charakterystyka pod względem klinicznym i parametrów laboratoryjnych. Brakuje również jasnego opisu jakie badania laboratoryjne i w jakich warunkach były pobierane /wykonywane u pacjentów, choć z treści pracy dowiadujemy się np., że chorzy mieli wykonywany test ekwilibracji glukozy PET i na jego podstawie zostali podzieleni na trzy grupy pod względem transportu otrzewnowego a w Streszczeniu pracy Autor pisze o wynikach hsCRP (wysokie czułe białko ostrej fazy) i IL-6 (interleukina 6), jako wskaźnikach stanu zapalnego.

Brak wyodrębnienia rozdziału Wyniki nie umniejsza wartości zawartych w pracy dotyczących tego tematu treści, które są przedstawione jasno i czytelnie. Uzyskane wyniki zostały opisane przez Autora szczegółowo w odniesieniu do poszczególnych badanych czynników wpływających na gospodarkę żelazem, ze szczególnym uwzględnieniem ich korelacji z resztkową diurezą, transportem otrzewnowym i markerami stanu zapalnego.

W treści rozprawy brakuje mi wyakcentowania Wniosków z przeprowadzonych badań a są one bardzo wartościowe i zawarte w załączonych publikacjach, będących podstawą dysertacji. Doktorant wykazał bowiem, że niedokrwistość jest mniej nasiloną u chorych z lepiej zachowaną resztkową czynnością nerek. Ponadto stwierdził m.in. silną korelację przepuszczalności błony otrzewnowej z markerami stanu zapalnego (hsCRP, IL-6) i stężeniem wybranych markerów gospodarki żelazem tj. hepcydyny, rozpuszczalnego receptora dla transferyny, GDF15 i zonuliny w płynie dializacyjnym. Może to wskazywać na bardziej skuteczne usuwanie tych cząsteczek przez błonę otrzewnową.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej nie występuje osobny rozdział Dyskusja. Doktorant odnosi się do danych literaturowych w podrozdziałach opisując poszczególne wyniki badań własnych. Typowe Dyskusje zawarte są natomiast w każdym z dwóch artykułów będących podstawą dysertacji. Połączenie Dyskusji z obu ww. publikacji jednoznacznie dopełniłoby całokształt pracy, umożliwiając Doktorantowi w sposób uporządkowany omówienie swoich badań w świetle cytowanych prac autorów krajowych i zagranicznych. Treści zawarte w podrozdziale Podsumowanie mogłyby stanowić fragment dyskusji. Wartościowe byłoby także wypunktowanie własnych obserwacji wymagających dalszych badań i wyjaśnienia w przyszłości.

Streszczenie rozprawy doktorskiej jest obszerne. W jego treści pojawiają się (po raz pierwszy w tekście pracy) liczne skróty bez ich szerszego wyjaśnienia.

Piśmiennictwo zawiera 56 dobrze dobranych do tematu pozycji literaturowych, w pojedynczych przypadkach nie ułożonych według kolejności pojawiania się w tekście.

Z obowiązku recenzenta wypunktowałam swoje pojedyncze uwagi/spostrzeżenia jw., ale nie umniejszają one z żaden sposób wartości pracy. Przedstawioną mi do zaopiniowania rozprawę doktorską **oceniam jednoznacznie pozytywnie** pod względem merytorycznym, uznając, że ma walory zarówno naukowe, jak i poznawcze. Temat pracy jest jak najbardziej aktualny, metodyka badań prawidłowa a treści zawarte we wstępie pracy, opracowanie wyników i poczynione odniesienia do literatury dowodzą dużej wiedzy, praktyki klinicznej oraz dojrzałości naukowej Doktoranta. Podkreślenia wymaga również umiejętność Autora do opisywania zawiłych mechanizmów patofizjologicznych w sposób logiczny, zwięzły i klarowny. Doktorant uzyskał wartościowe wyniki badań własnych, które poszerzają naszą dotychczasową wiedzę na temat patomechanizmu niedokrwistości u chorych leczonych nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej i dają podstawy do wykorzystania tej wiedzy w przyszłości w praktyce klinicznej. Wytyczają one także kierunki dalszych badań w temacie patogenezy niedokrwistości u osób leczonych nerkozastępczo.

Istotny jest również fakt, że podstawę rozprawy doktorskiej stanowią dwie prace, które przeszły pozytywnie międzynarodowy proces recenzyjny i opublikowane zostały w 2023 roku w renomowanych czasopismach (*Frontiers in Medicine*, *International Urology and Nephrology*) o wysokim sumarycznym współczynniku wpływu, co niewątpliwie podnosi dodatkowo wartość dysertacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne pt. „Gospodarka żelazem u pacjentów dializowanych otrzewnowo” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zwracam się zatem do Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Tomasza Głogowskiego do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Farmakologii Klinicznej
Katedry Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Joanna Żywiec