



UNIwersytet
Warszawski



Wydział Biologii
Instytut Biochemii, Zakład Regulacji Metabolizmu

dr hab. Katarzyna Winiarska, prof. ucz.

e-mail: k.winiarska5@uw.edu.pl

Warszawa, 08.07.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej
Pani lek. wet. Klaudii Maksymiuk
pt. *Wpływ trimetyloaminy na funkcje układu krążenia i nerek*

wykonanej w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej WUM
pod opieką promotorską Pana prof. dr. hab. Marcina Ufnala

Najpowszechniej występującą w społeczeństwach krajów wysokorozwiniętych chorobą przewlekłą jest nadciśnienie tętnicze. Drugie miejsce zajmuje, zazwyczaj z nim współistniejąca, przewlekła niewydolność nerek. Podjęte przez Panią lek. wet. Klaudię Maksymiuk badania nad trimetyloaminą (TMA) jako potencjalnym czynnikiem ryzyka w patogenezie wyżej wymienionych chorób wydają się więc bardzo dobrze wpisywać w potrzeby współczesnej medycyny, a ich celowość nie budzi wątpliwości.

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 41 104, faks: 22 55 41 106
e-mail: dziekan.biol@uw.edu.pl
<http://www.biol.uw.edu.pl>

Nim przejdę do właściwej oceny dysertacji, zrobię zastrzeżenie o *stricte* formalnym charakterze: w dysertacji Pani lek. wet. Klaudia Maksymiuk używa w odniesieniu do siebie określeń: „doktorant”, „autor” – mam nadzieję, że nie urażę Jej, posługując się feminatywami: „Doktorantka”, „Autorka”, które są dla mnie po prostu bardziej naturalnymi formami językowymi. „Lekarza weterynarii”, jako oficjalny tytuł zawodowy, pozostawię oczywiście „lekarzem weterynarii”.

Formalna ocena pracy

Praca doktorska Pani lek. wet. Klaudii Maksymiuk ma – przewidzianą przez stosowne przepisy – formę zbioru publikacji. W skład dysertacji wchodzi dwa oryginalne artykuły naukowe opublikowane w latach 2022-2024.

Praca została opatrzona *Streszczeniem* (w języku polskim i angielskim) i *Wstępem* (wraz z bibliografią), w którym Doktorantka podsumowała aktualny stan wiedzy oraz przekonująco uzasadniła spójność tematyczną publikacji włączonych do rozprawy. Ponadto, w osobnych rozdziałach Autorka szczegółowo zaprezentowała swoją hipotezę badawczą (*Założenia i cel pracy*) oraz streściła najważniejsze osiągnięcia przedstawione w publikacjach (*Podsumowanie i wnioski*).

Na pochwałę zasługuje zwięzły styl wypowiedzi, jakim posługuje się Pani lek. wet. Klaudia Maksymiuk. Pomniejsze błędy językowe (styl, interpunkcja) i edytorskie mają marginalne znaczenie dla końcowej oceny pracy, więc szczegółowo wytknę je Doktorantce w mniej publicznej formie.

Do pracy zostały dołączone wszystkie wymagane prawem zgody i oświadczenia. Poprawność oszacowania udziału Pani lek. wet. Klaudii Maksymiuk w powstaniu poszczególnych publikacji (60% i 55%, odpowiednio, w przypadku Publikacji nr 1 i Publikacji nr 2), w mojej opinii, nie budzi żadnych wątpliwości. W obu publikacjach Pani lek. wet. Klaudia Maksymiuk jest pierwszą Autorką, a w Publikacji nr 1 – co warte szczególnego podkreślenia – pełni także funkcję Autorki korespondencyjnej.

Merytoryczna ocena pracy

Wyniki przedstawione w dysertacji zostały wcześniej opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych: Publikacja nr 1 w *PLoS One* (IF₂₀₂₃ = 2,93; 100 pkt. MNiSW), a Publikacja nr 2 w *Journal of Translational Medicine* (IF₂₀₂₂ = 7,39; 100 pkt. MNiSW). Oznacza to, że były już one poddane wnikliwej ocenie ekspertów. Taka sytuacja znacznie upraszcza, choć niekoniecznie ułatwia, moje zadanie jako recenzentki pracy doktorskiej.

Pani lek. wet. Klaudia Maksymiuk bardzo konkretnie sformułowała swoją hipotezę badawczą: „trimetyloamina ma negatywny wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego oraz nerek” i w równie jednoznaczny sposób ją pozytywnie zweryfikowała, przeprowadzając badania na szczurach. I to z pewnością należy uznać za duży sukces Doktorantki.

Moje wątpliwości budzi natomiast chronologia realizacji celów badawczych. Doktorantka słusznie za pierwszy z dwóch głównych celów pracy przyjęła wskazanie odpowiedniego zwierzęcia modelowego. Tymczasem praca przedstawiająca różnice w metabolizmie TMA u trzech najpowszechniej wykorzystywanych do badań gatunków gryzoni laboratoryjnych (Publikacja nr 1) ukazała się dwa lata później niż publikacja na temat nefrotoksycznego i hipertensyjnego działania TMA u szczurów (Publikacja nr 2). Domyślam się jednak, że kolejność uzyskania wyników i ich opublikowania nie musiała być taka sama.

Publikacja nr 1 z 2024 roku, poświęcona porównaniu ekspresji enzymów przekształcających TMA w N-tlenek (TMAO) w tkankach szczura, myszy i kawii (*alias* świnki morskiej) oraz stężenia tych związków w tkankach, krwi i wydalinach wyżej wymienionych zwierząt, jest pracą obserwacyjną, ma charakter wybitnie opisowy. I nie jest to zarzut – Publikacja nr 1 dostarcza całkowicie nowej i bardzo rzetelnej wiedzy, która może być szczególnie użyteczna dla badaczy prowadzących eksperymenty dotyczące metabolizmu TMA i TMAO.

W Publikacji nr 2 z 2022 roku zostały kompleksowo przedstawione zmiany patologiczne, do jakich dochodzi w układzie sercowo-naczyniowym i w nerkach szczurów pojętych roztworem TMA. Publikacja ta także ma charakter opisowy, nie zawiera pogłębionego mechanistycznego wyjaśnienia obserwowanych zjawisk. Spodziewam się, że będzie to kolejnym etapem pracy Zespołu, bo omawiana publikacja na pewno jest doskonałym punktem wyjścia do dalszych badań. Moje uznanie budzi różnorodność metodyki zastosowanej w Publikacji 2 – od doświadczeń na zwierzętach i pomiarów fizjologicznych, przez analizę histologiczną, do technik biologii molekularnej (nieco skromniej wykorzystanych, ale ewidentnie nieobcych Doktorantce).

Nie mogę też nie wspomnieć o tej części dorobku naukowego Pani lek. wet. Klaudii Maksymiuk, która nie weszła w skład samej rozprawy, a obejmuje współautorstwo aż dziesięciu prac oryginalnych, które ukazały się w czasopiśmie o IF od 1,36 do 8,17 (w pracy opublikowanej w 2018 roku w *Nutrients* Doktorantka jest pierwszą Autorką). Łączny IF Pani lek. wet. Klaudii Maksymiuk wynosi tym samym 47,14, a Jej indeks H – 7; są to znakomite wyniki na tym etapie kariery naukowej!

Pytania, uwagi i sugestie

Proszę, aby Doktorantka odniosła się do następujących kwestii:

- 1) Nie ukrywam, że pytanie to jest dodatkowo sprowokowane medyczo-weterynaryjnym wykształceniem Doktorantki – czy u gryzoni laboratoryjnych występuje cykl menstruacyjny (str. 14, pierwszy akapit)? Samice których gatunków pozaludzkich miesiączkują?
- 2) Czy rozważali Państwo zastosowanie w swoich badaniach zwierząt laboratoryjnych innych niż gryzonie?
- 3) W przypadku zwierząt poddawanych eutanazji doradzałabym pobieranie moczu drogą bezpośredniej punkcji pęcherza.
- 4) Czym można wytłumaczyć obecność glukozy w moczu zdrowych szczurów? Czy glikozuria występuje także u innych zdrowych gryzoni?

- 5) Czy inwazyjna metoda pomiaru ciśnienia, jaką Państwo stosowali (Publikacja 2), ma przewagę (np. dokładności) nad metodą „rękawa na ogonie”? W przypadku tej drugiej metody zwierzę nie musi być poddawane farmakologicznej sedacji podczas pomiaru.
- 6) Czy stężenia TMA i TMAO występujące w surowicy krwi szczurów pojęzonych roztworem triemetyloaminy (Publikacja 2) mieszczą się w zakresie stężeń obserwowanych u ludzi?
- 7) Jakie mechanizmy molekularne mogą być odpowiedzialne za nefrotoksyczne i hipertensyjne działanie TMA i TMAO?

Jestem też ciekawa opinii Doktorantki na temat przekładalności wyników uzyskanych w badaniach na gryzoniach laboratoryjnych na wyniki późniejszych badań klinicznych. A na sam koniec, nawiązując bezpośrednio do zasady 3R, namawiam Doktorantkę, aby rozważyła, czy i jakie metody zastąpienia były możliwe do zastosowania w Jej badaniach.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. wet. Klaudii Maksymiuk spełnia wymogi określone w art. 187 *Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668)* i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani lek. wet. Klaudii Maksymiuk do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Katarzyna Winiarska