UNIVERSITY
OF WARMIA AND MAZURY IN OLSZTYN
SCHOOL OF MEDICINE, COLLEGIUM MEDICUM

Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

Olsztyn, 21.02.2025

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk w *dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu* w *dyscyplinie nauki o zdrowiu*,
przedłożonej przez **lekarz MAŁGORZATĘ KILUK**,
zatytułowanej „***OCENA METABOLIZMU TRYPTOFANU SZLAKIEM KINURENINOWYM U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1.***"

Niniejsza recenzja przygotowana została na zlecenie Przewodniczącej Komisji Doktorskiej lekarz Małgorzaty Kiluk, Pani dr hab. Małgorzaty Chlabicz, w oparciu o uchwałę przedmiotowej Komisji Doktorskiej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska autorstwa lekarz Małgorzaty Kiluk została wykonana w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, pod opieką promotorską dr hab. Anny Tankiewicz-Kwedło oraz dr n. med. Janiny Lewkowicz (jako promotora pomocniczego), w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej UMB.

Należy stwierdzić, iż przedstawiona do oceny dysertacja całkowicie wypełnia wymagania tematyczne stawiane rozprawom będącym podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk w obszarze nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w szczególności w dyscyplinie nauk medycznych.

W skład przedłożonej do oceny kompilacji wchodzą, oprócz „części informacyjnej" (rozdziały 1 – 3 oraz 14 i 15) i „opisowej" (rozdziały 4 – 9 oraz 11 – 13), także kopie dwu publikacji naukowych, stanowiących sedno recenzowanej dysertacji.

DEPARTMENT OF HUMAN PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY
UNIVERSITY OF WARMIA AND MAZURY IN OLSZTYN
Al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Poland
tel. +48 89 524 53 04 mariusz.majewski@uwm.edu.pl
fax. +48 89 524 53 07

Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

Całość rozprawy, zawierająca się na 74 stronach, została przez Autorkę podzielona na szereg rozdziałów i podrozdziałów: rozdziały 1-2 obejmują wyszczególnienie publikacji stanowiących podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora nauk oraz dotychczasowy „życiorys publikacyjny" Autorki).

Rozdział 3 jest zestawieniem zawartych w dysertacji akronimów, z ich rozwinięciem w języku polskim i angielskim. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć pewien, z przymrużeniem oka, „brak konsekwencji" w konstruowaniu tego rozdziału – szereg skrótów „nie zasłużyło" na rozwinięcie anglojęzyczne (na przykład HbA1c – a w czymże „glycated hemoglobin" jest gorsza od HDL, któraż to lipoproteina pyszni się rozwinięciem akronimu jako „high density lipoprotein"? Jeżeli już Autorka zdecydowała się na wyróżnienie nazw angielskich *kursywą*, to założenie powinno być także zrealizowane w całości – *vide* skrót HR. Podkreślam jednocześnie, iż wspomniane „błędy i wypaczenia" mają charakter czysto kosmetyczny, w żaden sposób nie wpływając na wartość merytoryczną rozprawy).

Rozdział 4 stanowi zwięzłą prolegomenę meritum dysertacji, wprowadzając i zaznajamiając Czytelnika z najważniejszymi danymi dotyczącymi znaczenia typu pierwszego *diabetes mellitus*, (ze szczególnym uwzględnieniem danych dotyczących epidemiologii oraz powikłań późnych, do których choroba ta może prowadzić), przemian biochemicznych wchodzących w skład „szlaku kinureninowego" przemian tryptofanu w organizmie człowieka oraz fizjologicznego, patofizjologicznego i klinicznego znaczenia poszczególnych metabolitów, a także w ostatnim podrozdziale, opisując nasz stan wiedzy na temat interakcji szlaku kinureninowego z biochemicznymi przemianami węglowodanów, szczególnie u osób dotkniętych różnymi zespołami zaburzeń metabolicznych. W rozdziale tym Autorka zamieszcza swoistą infografikę (strona 10), wizualizując opisywany szlak metaboliczny przemian tryptofanu, co znakomicie ułatwia podążanie za myślą Doktorantki, jedyną niewiadomą jest tu tylko numeracja zamieszczonej ryciny – dlaczego nosi ona numer „1a"? Podobnie w opisie ryciny pojawia się sformułowanie stanowiące „odwieczny" problem purystów językowych: „Schematyczny przebieg…" czy „Schemat przebiegu…" …

W rozdziale 5 Doktorantka formułuje cele planowanych do przeprowadzenia badań, koncentrując się na uzyskaniu odpowiedzi na dwa jasno sformułowane pytania: jak przedstawia się dynamika stężeń wybranych metabolitów szlaku kinureninowego w płynach ustrojowych (surowica krwi, mocz ostateczny) osób

DEPARTMENT OF HUMAN PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY
UNIVERSITY OF WARMIA AND MAZURY IN OLSZTYN
Al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Poland
tel. +48 89 524 53 04 mariusz.majewski@uwm.edu.pl
fax. +48 89 524 53 07

cierpiących na zdiagnozowaną cukrzycą typu I oraz, czy istnieją i w jaki sposób przedstawiają się wzajemne relacje pomiędzy stężeniami badanych metabolitów tryptofanu a wybranymi parametrami ocenianymi w ramach kontroli „statusu metabolicznego" organizmu człowieka w cukrzycy typu I.

W rozdziałach 6 i 7 Autorka odnosi się i omawia treści zawarte w załączonych do rozprawy publikacjach, rozpoczynając od skrótowego opisu publikacji przeglądowej (rozdział 6), a następnie przechodząc do bardziej szczegółowej dyskusji uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków przedstawionych w publikacji oryginalnej (rozdział 7).

Odnosząc się bardziej szczegółowo do przedstawionych publikacji, pierwszą włączoną w skład recenzowanej pracy doktorskiej jest praca przeglądowa, koncentrująca się na aspektach specyficznego „dialogu" pomiędzy szlakami metabolizmu tryptofanu oraz węglowodanów, analizowanego na tle jego znaczenia w organizmach obarczonych stanem cukrzycowym i/oraz zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego. Publikacja ta stanowi doskonałe wprowadzenie Czytelnika w niuanse oddziaływań poszczególnych metabolitów szlaku kinureninowego oraz ich interakcji z przemianami metabolicznymi cukrowców, dostarczając jednocześnie najnowszych danych co do możliwego udziału szerokiego spektrum pochodnych przemian tryptofanu w etiopatogenezie i progresji cukrzycy typu I oraz II, a także możliwych powikłań tych stanów chorobowych nie tylko w obszarze układu sercowo-naczyniowego, co sugeruje tytuł publikacji, ale także wskazując na ich możliwy współudział w powstawaniu i progresji powodowanych cukrzycą retino- i/lub neuropatii. Biorąc pod uwagę zakres oraz sposób dyskusji przedstawionych danych, publikacja ta zasługuje w pełni na zaszeregowanie jej jako „*state-of-the-art review*".

Drugą z publikacji dołączonych do dysertacji jest praca oryginalna, wykonana w celu poszerzenia naszej wiedzy o zmianach w dynamice przemian tryptofanu szlakiem kinureninowym w organizmach pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu I, znakomicie uzupełniająca obraz przebiegu zmian metabolicznych w trakcie procedur wyrównywania cukrzycy i wskazująca na istniejące interakcje mierzonych w badaniu poziomów analizowanych metabolitów tryptofanu z wybranymi parametrami klinicznymi. Rozdział ten nie tylko ułatwia analizę publikacji oryginalnej, ale w połączeniu z treścią rozdziału 8, prezentującego niepublikowane do tej pory wyniki fragmentu badań Doktorantki, stanowi „wartość dodaną", a podrozdział będący Dyskusją, w

DEPARTMENT OF HUMAN PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY
UNIVERSITY OF WARMIA AND MAZURY IN OLSZTYN
Al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Poland
tel. +48 89 524 53 04 mariusz.majewski@uwm.edu.pl
fax. +48 89 524 53 07

zasadzie nie tylko badań opisanych w rozdziale 8, ale wręcz skrótowym podsumowaniem całej rozprawy doktorskiej, dodatkowo ułatwia zrozumienie znaczenia obserwowanych przez Autorkę odchyleń „fizjologicznej" postaci kinureninowego szlaku przemian tryptofanu dla zbiorczego obrazu klinicznego cukrzycy typu I.

W rozdziale 9 Autorka formułuje wnioski wynikające z analizy otrzymanych wyników. Należy podkreślić, iż obydwa zakładane w rozdziale 5 cele udało się osiągnąć w sposób wręcz pokazowy. Lektura i analiza rozważań Doktorantki, zawartych w dołączonej do kompilacji publikacji oryginalnej, jak też danych omówionych w załączonej pracy przeglądowej, biorąc pod uwagę treść, sposób poprowadzenia narracji oraz dobór materiałów ilustracyjnych, sam w sobie wypełnia wymogi kolejnej pracy przeglądowej, doskonale wprowadzającej Czytelnika w tajniki tych, jakże skomplikowanych, zagadnień.

Zakończeniem „części zasadniczej" przedstawionej rozprawy są Streszczenia (zarówno anglo-, jak i polskojęzyczne), w pełni podsumowujące treści ocenianej kompilacji.

Rozdział 13 zawiera listę publikacji wybranych i wykorzystanych przez Autorkę w ocenianej rozprawie do przedstawienia zasadności podjętych badań i/lub dyskusji uzyskanych wyników; obejmuje ona 44 pozycje, doskonale dobrane pod kątem ich istotności dla omawianego w odniesieniu do nich zagadnienia. Jedynym „zarzutem", który można by było podnieść odnośnie do tego rozdziału, to brak załączonych numerów DOI poszczególnych publikacji, (szczególnie biorąc pod uwagę, iż Autorka każdorazowo zamieszcza Digital Object Identifier w danych bibliograficznych publikacji dyskutowanych w rozdziałach 6 i 7), jednakże nie jest to w żaden sposób „uchybienie," mogące mieć jakiekolwiek znaczenie merytoryczne.

Rozdziały 14 i 15 stanowią swoiste *addendum*, w skład którego wchodzą kopie pisemnych oświadczeń Współautorów zamieszczonych publikacji, jasno wskazujące na wiodącą rolę Doktorantki w planowaniu, przeprowadzeniu i publikacji wyników badań leżących u podstaw przedstawionych do oceny artykułów naukowych (rozdział 14) oraz kopia zgody na przeprowadzenie planowanych badań, wystawiona przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (rozdział 15). Z obowiązku recenzenta muszę jednak prosić o poprawienie błędu literowego (strona 64 dysertacji, środkowa kolumna, ostatni wiersz tabeli):

DEPARTMENT OF HUMAN PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY
UNIVERSITY OF WARMIA AND MAZURY IN OLSZTYN
Al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Poland
tel. +48 89 524 53 04 mariusz.majewski@uwm.edu.pl
fax. +48 89 524 53 07

złośliwy chochlik drukarski zlikwidował literę „o" w słowie „ocena", a „cena stężeń metabolitów tryptofanu metodą HPLC" jest i raczej powinna pozostać informacją poufną grupy badawczej…

Podsumowując, miałem niewątpliwą przyjemność oceniać kompilację pracy oryginalnej, pracy przeglądowej, opisu i dyskusji danych dodatkowych (rozdział 8) oraz przemyśleń Doktorantki, stanowiących łącznie elegancko zaprojektowaną i niezwykle sprawnie napisaną rozprawę doktorską, koncentrującą się na wskazaniu mechanizmów leżących u podstaw niezwykle istotnych procesów regulacyjnych, modyfikowanych na różnych poziomach badanego szlaku biochemicznego przez proces rozwoju, jak i prób leczenia cukrzycy typu I.

WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Małgorzaty Kiluk wnosi znaczący wkład, zarówno teoretyczny, jak i praktyczny w rozwój nauk medycznych. Wykonana praca o bogatej podbudowie teoretyczno-eksperymentalnej dowodzi, że jej Autorka potrafi samodzielnie prowadzić badania naukowe i rozwiązywać złożone problemy teoretyczne i eksperymentalne. Ze względu na wagę podjętego w rozprawie problemu badawczego i znaczenie wyników badań zarówno dla nauk podstawowych jak i, w przyszłości, dla nauk klinicznych, a przede wszystkim na pozytywną ocenę wartości merytorycznej i metodologicznej rozprawy doktorskiej, stwierdzam, iż ***oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r., poz. 742)***.

W oparciu o powyższe wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie lekarz Małgorzacie Kiluk stopnia doktora nauk w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

DEPARTMENT OF HUMAN PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY
UNIVERSITY OF WARMIA AND MAZURY IN OLSZTYN
Al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Poland
tel. +48 89 524 53 04 mariusz.majewski@uwm.edu.pl
fax. +48 89 524 53 07