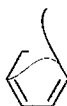




UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE



Katedra Chemii

Pl. Łódzki 4, 10-721 Olsztyn
tel./fax: +48 89 523 4801
<http://wrii.uwm.edu.pl/kch>; chemia@uwm.edu.pl

Olsztyn, 20.10.2023 r.

Dr hab. Stanisława Koronkiewicz
Katedra Chemii
Wydział Rolnictwa i Leśnictwa
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Pl. Łódzki 4, 10-721 Olsztyn
tel. (89) 523-41-37
email: stankor@uwm.edu.pl

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Michała Michalca zatytułowanej „*Analityczne systemy monitorujące do kontroli i biomedycznej oceny adekwatności terapii hemodializacyjnej*” wykonanej w ramach Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Roberta Konckiego oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Matuszkiewicz-Rowińskiej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych. Badania dotyczą, bo trzeba podkreślić, że są nadal przez Doktoranta kontynuowane, aktualnej tematyki związanej z opracowaniem nowych urządzeń i metodologii analitycznych pozwalających na ilościową analizę kluczowych parametrów związanych z zabiegiem dializy nerek. Temat ten jest bardzo aktualny i ważny z praktycznego, medycznego punktu widzenia. Stosowane w badaniach metody i narzędzia są wykorzystywane w Polsce i na świecie od stosunkowo niedawna, zaś nowatorskie rozwiązania proponowane przez Autora stanowią o oryginalnym wkładzie naukowym.

Swoje badania mgr. Michał Michalec realizował w zespole składającym się z naukowców z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego oraz z Katedry i Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dotyczyły one opracowania urządzenia pozwalającego na monitorowanie w czasie rzeczywistym, tj. w czasie trwania dializy, tzw. wzorcowych toksyn mocznicowych. Były to: mocznik, kreatynina i jony fosforanowe(V). W założeniach pracy urządzenie to miało cechować się modułową budową, przynajmniej częściową automatyzacją, niewielkimi, kompaktowymi rozmiarami i pracować w sposób autonomiczny, kontrolując parametry dializy. Cele pracy zakładały też wysoką czułość oznaczeń omawianych analitów, selektywność w stosunku do dość złożonej matrycy płynu poddializacyjnego oraz odpowiednią szybkość oznaczenia. Nie bez znaczenia pozostawała też minimalizacja kosztocłonności analizy i jej wpływu na środowisko, tj. wybranie metody dającej możliwie

niewielką ilość, najlepiej nietoksycznych odpadów. Już w 2015 roku ukazało się zgłoszenie patentowe, którego współautorem jest Doktorant, a w którym opisane są podstawowe cechy konstrukcyjne i funkcjonalne takiego urządzenia. Urządzenie to stanowi przykład dość zaawansowanego systemu analizy przepływowej, gdzie wykorzystano sieć sterowanych komputerowo elementów elektromagnetycznych (nazywanych też z angielska solenoidowymi) typu mikropompy pulsowe oraz zawory wielodrożne. Wybór tego typu systemu wydaje się doskonały, gdyż daje bardzo duże i elastyczne możliwości w zakresie projektowania układu przepływowego. Założenia zawarte w zgłoszeniu patentowych, a obecnie już patencie, były w sposób konsekwentny realizowane w dalszych latach i opisane w pozostałych pracach wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Do oznaczeń toksyn mocznicowych zdecydowano się wybrać klasyczne metody spektrofotometryczne, z zastosowaniem typowych reagentów. W celu miniaturyzacji układu detekcji wybrano układy tzw. sparowanych diod LED, czyli PEDD (ang. *Paired Emission-Detection Diode Detector*). Wyniki uzyskanych badań są bardzo obiecujące i pozwalają stwierdzić, że postawiony w pracy doktorskiej cel został osiągnięty.

Dorobek naukowy wchodzący w skład przewodu doktorskiego mgr. Michała Michalca jest bardzo spójny oraz bezpośrednio związany z tematem rozprawy doktorskiej. Wyniki badań będące podstawą pracy doktorskiej zostały przedstawione w 6 artykułach opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (Sensors and Actuators B: Chemicals; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; Talanta)*, a ich sumaryczny $IF_{(2023)}$ wynosi ponad 33. Na uwagę zasługuje również fakt, że obecnie, tj. na dzień pisania recenzji, w bazie Scopus znajduje się już 12 pozycji naukowych, których współautorem jest Doktorant. Prace te doczekały się 157 cytowań (indeks Hirsha $h=8$). Na etapie kończenia doktoratu jest to dorobek wyróżniający.

Recenzowana rozprawa doktorska oprócz wspomnianych publikacji i opisu patentowego zawiera ponad pięćdziesięciostronicowy opis dokonań Doktoranta (z czego ponad 43 strony to wprowadzenie i niestety tylko 10 stron właściwego opisu dokonania). Tekst opisu momentami czyta się jednak dość trudno. Brakuje schematów i rysunków, które podałyby pewne informacje w sposób bardziej syntetyczny. Nie brak za to w tekście zwrotów żargonowych i sformułowań bezpośrednio zaczerpniętych z języka angielskiego (str. 22 „metody estymacji dawki” – czy chodzi o przybliżenie?; w innym miejscu (str. 30): „można przeprowadzić udokładnienie wyniku”; str. 31: „Innowatorzy skłaniają się...”; str. 47: kilkakrotnie użyto słowa „absorbęcja” w odniesienia do zjawiska absorpcji światła, itp.). Trzeba jednak zaznaczyć, że błędy edycyjne i literowe są bardzo nieliczne, a opis został przygotowany z należytą starannością. Pod względem merytorycznym, opis dokonań naukowych jest opisany w sposób logiczny, cel pracy i hipotezę badawczą sformułowano bardzo precyzyjnie i dokładnie.

Według dołączonych oświadczeń Doktoranta oraz pozostałych współautorów, rola mgr. Michalca w ich powstawaniu była znacząca. Ponadto, w 5 publikacjach był on pierwszym autorem. Z uwagi na panujące zasady związane z ochroną patentową niestety nie jestem w stanie ocenić rzeczywistego wkładu Doktoranta w koncepcyjne przygotowanie patentu A.

Pierwsza spośród publikacji [B] dotyczy opisu działania układu przepływowego do monitorowania w płynie podializacyjnym mocznika. Wykorzystano różne metody oznaczania mocznika, m.in. z użyciem enzymu – ureazy, polegającą na detekcji produktów rozkładu mocznika do jonów amonowych i dwutlenku węgla, gdzie enzym został unieruchomiony kowalencyjnie na chemoczułej warstwie błękitu pruskiego. Nasuwa się jednak pytanie, czy ograniczona żywotność

takiego czujnika i konieczność wymiany warstwy chemoczułej nie jest zasadniczą przeszkodą w zastosowaniu takiego rozwiązania w rutynowych oznaczeniach klinicznych? Inne z kolei metody oznaczania mocznika, np. zmodyfikowana metoda Ehrlicha, wymagają zastosowania w układzie przepływowym zbyt skomplikowanych rozwiązań technicznych, czego w założeniach pracy Doktorant starał się unikać. Które z tych rozwiązań zdaniem Doktoranta sprawdziłoby się lepiej w komercyjnie działającym sprzęcie?

Druga praca [C], opisuje zastosowanie klasycznej metody molibdenianowej do oznaczania jonów fosforanowych(V) w płynie podializacyjnym. Z mojego doświadczenia wynika, że jest to metoda selektywna, ale dość kapryśna, której wyniki zależą od szeregu czynników, m.in. od pH roztworu badanego. Problematyczna też bywa trwałość reagentów. Mam w związku z tym pytanie związane z trwałością mieszaniny reakcyjnej (molibdenian amony + kwas askorbinowy). Czy badano trwałość tej mieszaniny w czasie? W opisywanych w literaturze systemach przepływowych stosuje się zazwyczaj dwa oddzielne zasobniki na roztwory tych reagentów. Ich mieszanie przeprowadza się w systemie przepływowym (stosując np. spiralę mieszającą) bezpośrednio przez zmieszaniem z próbką zawierającą jony fosforanowe. W opisanym przez Doktoranta systemie zasobnik zawierał wcześniej przygotowaną poza systemem mieszaninę tych reagentów. Druga uwaga dotyczy konstrukcji detektora diodowego. Stosowany w oznaczeniach detektor przepływowy cechujący się kanalikiem przepływowym w kształcie litery Z, stosowany w celu zmniejszenia wpływu pęcherzyków wydzielających się w przewodach gazów, jest rozwiązaniem dość klasycznym w analizie przepływowej (opisanym np. w podręczniku „Analiza Przepływowa. Od teorii do praktyki, pod. red. K. Pyrzyńskiej, wyd. Malamut, 2017). Zastosowanie tego rozwiązania wydaje się rozwiązaniem raczej oczywistym, mało nowatorskim, co chyba trochę na wyrost podkreśla Doktorant w opisie dokonania.

Kolejna publikacja [D] dotyczy badań związanych z oznaczaniem kreatyniny w płynie podializacyjnym. W oznaczeniach wykorzystywano reakcję kreatyniny z zasadowym roztworem pikrynianu sodu (metoda Jaffé). Przy parowaniu diod LED w detektor typu PEDD zastosowano dwie różne diody. Czy badano w jakiś sposób czułość spektralną diody detekcyjnej?

W ramach badań opisanych w publikacjach C i D opisano też działanie modułu przepływowego pozwalającego generować profil stężeniowy oznaczanych analitów. Z użyciem tego modułu dokonano walidacji metod. Publikacje E, F i G dotyczą w sposób bezpośredni tematu poprawnego działania modułów przepływowych opisanych w publikacjach B, C i D. Praca E opisuje działanie prototypowego systemu sterowania całym układem przepływowym, zaś F i G przedstawiają koncepcję oraz wykonanie optycznej celki przepływowej oraz detektora przepływowego z wykorzystaniem techniki druku 3D. Do tej części pracy doktorskiej mam również pytanie. Jakie, zdaniem Doktoranta, są obecnie możliwości na pokonanie chyba największej przeszkody w bardziej powszechnym wykorzystaniu tej techniki w pracach badawczych w chemii? Chodzi tu o niewielką odporność chemiczną tworzyw sztucznych stosowanych w wydrukach 3D.

Poza tym mam kilka uwag ogólnych dotyczących recenzowanej pracy, związanych głównie z aspektem aplikacyjnym prezentowanych badań:

1. W opisie dokonania brakuje mi zestawienia i opisu wyników walidacji opracowanych metod. Jakie parametry analityczne sprawiają, że są one odpowiednie do zastosowania w oznaczaniu toksyn mocznicowych? W czym konkretnie przewyższają urządzenia/systemy opisywane w

literaturze, bądź te komercyjne? Podsumowanie takie można by przygotować w formie tabeli i przedstawić je na publicznej obronie pracy.

2. Z powyższym wiąże się moja druga uwaga. Autor zauważa w opisie dokonania, że dostępne komercyjnie systemy monitorujące dializę „online” mają szereg zalet typu cytując dosłownie są „bezobsługowe”, „bezodczynnikowe” i „bezkosztowe”. Jednocześnie Autor zauważa, że trudno ocenić, dlaczego nie są powszechnie stosowane. Jakie są w związku z tym, zdaniem Autora, szanse na komercjalizację i powszechne stosowanie systemu, który nie posiada powyższych zalet, czyli np. generuje koszty związane ze zużyciem odczynników, generuje odpady? Jakie zalety w takim razie posiada opracowany w ramach doktoratu zestaw pomiarowy?
3. Czy układ modułowy opisany w patencie A doczekał się już pełnej realizacji? Na jakim etapie są prace aplikacyjne?

Dodatkowo należy podkreślić, że badania prezentowane w ramach recenzowanej pracy doktorskiej były prowadzone w sposób dobrze zaplanowany i bardzo konsekwentny. Z uwagi na ilość problemów do rozwiązania wymagały i nadal wymagają czasu i dużego zaangażowania. Ale wysiłek ten wydaje się celowy z uwagi na wagę podjętego tematu i ich duży potencjał aplikacyjny.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego związanego z opracowywaniem nowych metodologii w zakresie analizy instrumentalnej. Pan mgr Michał Michalec podjął bardzo aktualną tematykę badawczą, wykazał się dużą wiedzą teoretyczną w zakresie prowadzonych badań oraz dużymi umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy badawczej. Oceniając bardzo pozytywnie recenzowaną pracę stwierdzam, że spełnia ona zarówno ustawowe (art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 z późniejszymi zmianami) jak i zwyczajowe wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z tym wnoszę o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr Michała Michalca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny, duży dorobek naukowy oraz duży potencjał aplikacyjny prezentowanych w rozprawie badań wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

S. Koronkiewicz



UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE



Katedra Chemii

Pl. Łódzki 4, 10-721 Olsztyn
tel./fax: +48 89 523 4801
<http://wril.uwm.edu.pl/kch>; chemia@uwm.edu.pl

Olsztyn, 20.10.2023 r.

Dr hab. Stanisława Koronkiewicz
Katedra Chemii
Wydział Rolnictwa i Leśnictwa
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Pl. Łódzki 4, 10-721 Olsztyn
tel. (89) 523-41-37
email: stankor@uwm.edu.pl

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej

Jako recenzentka rozprawy doktorskiej mgr Michała Michalca zatytułowanej „*Analityczne systemy monitorujące do kontroli i biomedycznej oceny adekwatności terapii hemodializacyjnej*” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Roberta Konckiego oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Matuszkiewicz-Rowińskiej wnoszę o wyróżnienie tej rozprawy.

Uzasadnienie:

Tematyka badawcza pracy doktorskiej mgr Michała Michalca stanowi bardzo interesującą i ważną część badań prowadzonych obecnie na świecie nad opracowywaniem nowoczesnych, zautomatyzowanych systemów analitycznych mogących mieć wykorzystanie w diagnostyce medycznej. Opracowane procedury i dość złożony system analityczny, dający możliwość monitorowania tzw. wzorcowych toksyn mocznicowych w płynie podializacyjnym, ma szereg zalet i duży potencjał aplikacyjny. Dorobek naukowy stanowiący podstawę rozprawy doktorskiej jest wyróżniający w zakresie ilości prac, jak też rangi czasopism, w których znalazły się publikacje (6 publikacji, sumaryczny $IF_{(2023)} > 33$). Ponadto, doceniając oryginalność i nowatorski charakter opracowywanego systemu analitycznego Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej udzielił patentu:

Tymecki Ł., Michalec M., Koncki R., *Aparat do oznaczania poziomu analitu w płynie podializacyjnym na drodze reakcji chemicznej, urządzenie do oznaczania poziomu analitu w płynie podializacyjnym na drodze reakcji chemicznej, kartridż do oznaczania analitu w płynie podializacyjnym na drodze reakcji chemicznej, zestaw do oznaczania poziomu analitu w płynie podializacyjnym*. Pat.237447. Data udzielenia prawa: 17.12.2020 r.

S. Koronkiewicz