



POLSKA AKADEMIA NAUK  
Instytut Podstaw Inżynierii Środowiska  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 ZABRZE  
tel.: (032) 271 64 81, fax.: (032) 271 74 70  
e-mail: [rajmund.michalski@ipispan.edu.pl](mailto:rajmund.michalski@ipispan.edu.pl)

---

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr MICHAŁA MICHALCA  
p.t.: „*Analityczne systemy monitorujące do kontroli i biomedycznej oceny adekwatności  
terapii hemodializacyjnej*”

wykonanej w Kolegium Międzywydziałowych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych  
Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Roberta Konckiego  
(Pracownia Teoretycznych Podstaw Chemii Analitycznej  
Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego)  
oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Matuszkiewicz-Rowińskiej  
(Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych  
I Wydział Lekarski Warszawski Uniwersytetu Medycznego).

### 1. Podstawowe dane o kandydacie

Mgr Michał Michalec jest doktorantem Kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych Uniwersytetu Warszawskiego. Tam wspólnie z pracownikami Katedry i Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego realizuje interdyscyplinarny projekt o tym samym tytule, co recenzowana praca doktorska. Z wykształcenia jest chemikiem-analitykiem prowadzącym badania z zakresu mechanizacji i automatyzacji procesów analitycznych.

W roku 2013 uzyskał stopień magistra chemii za pracę zatytułowaną „*Monitor of creatinine removal in hemodialysis*”. Był uczestnikiem kursów z zakresu podstaw teoretycznych i zastosowań metrologii w chemii analitycznej, oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej. W roku 2016 otrzymał medal Rektora Uniwersytetu Warszawskiego za wkład w rozwój Wydziału Chemii oraz grant CSSS na udział w międzynarodowej konferencji *Flow Injection Analysis and Related Techniques*. Swoje doświadczenia zawodowe Pan mgr Michał Michalec rozwijał m.in. podczas zagranicznego stażu na University of the Balearic Islands w renomowanej grupie badawczej prof. Manuela Miró, a także w ramach współpracy z innymi jednostkami naukowymi. Jest autorem lub współautorem kilku publikacji naukowych w prestiżowych czasopiśmie międzynarodowych z zakresu chemii analitycznej oraz medycyny. Ponadto jest członkiem Koła Naukowego Doktorantów Grafen działającego przy Wydziale Chemii UW.

## 2. Wprowadzenie

Recenzowana praca jest bardzo dobrym przykładem praktycznych zastosowań chemii analitycznej w nefrologii, a konkretnie w hemodializie. Piszę to jako pacjent całe życie „chorujący na nerki”, obecnie niemalże 11 lat po przeszczepieniu nerki i jednocześnie profesor nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie chemia analityczna. Z kolei jako prezes Ogólnopolskiego Stowarzyszenia Moje Nerki (<https://moje-nerki.pl/>) chciałbym zwrócić uwagę na kilka faktów, które znakomicie oddają uznanie dla dokonań doktoranta i moją ocenę niniejszej pracy.

Szacuje się, że do roku 2040 przewlekła choroba nerek (PChN) będzie piątą najczęstszą przyczyną śmierci na świecie. Obecnie około 800-850 mln osób na świecie cierpi na schyłkową niewydolność nerek, w tym ponad 2,8 mln chorych regularnie poddawanych jest dializom. W Polsce jest to około 4,5 miliona osób chorujących na PChN, niestety większość z nich (95%) nie jest świadoma tego faktu. Szacuje się, że z tego powodu umiera u nas od 80 do 100 tys. osób rocznie. Jest to choroba podstępna, ponieważ przez długi czas nie daje jasných objawów – nerki zazwyczaj nie bolą. Gdy leczenie zapobiegawcze nie jest już wystarczające konieczne jest wprowadzenie leczenia nerkozastępczego, czyli hemodializ lub dializ otrzewnowych. W Polsce jest to ponad 20 tys. chorych leczonych hemodializami w 260 ośrodkach, oraz znacznie mniej, bo ok. 5% chorych leczonych metodą dializy otrzewnowej. Zabieg hemodializy wykonywany jest zazwyczaj 3 razy w tygodniu, a każdy trwa od około 4 do 5 godzin.

Chociaż postępy w chemii analitycznej i medycynie są ogromne w niektórych aspektach wciąż czekamy na przełamanie pewnych barier i przyzwyczajzeń. Obecne standardy leczenia dializą aktualizowane są raz na 10 lat. Niestety pomimo wieloletnich doświadczeń i prowadzonych badań naukowych i klinicznych, sposoby badania jakości i monitorowania efektów hemodializy nie są przystające do dzisiejszych możliwości, oczekiwań i potrzeb pacjentów oraz lekarzy. Procedura hemodializy jest uciążliwa dla pacjentów i dlatego niezmiernie ważne jest jej dopasowanie (m.in. czasu, parametrów sztucznej nerki i przepływów przy zachowaniu odpowiedniego stopnia oczyszczania krwi) do stanu zdrowia pacjenta. Właściwa dawka dializy znacząco zmniejsza ryzyko zgonu pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu.

Pod względem biochemicznym, wydajność hemodializy jest monitorowana ilościowo zazwyczaj raz w miesiącu. Próbkę krwi pacjenta są pobierane przed i po dializie. Lekarz prowadzący poznaje wyniki tych badań po jakimś czasie i w razie potrzeby może od następnego zabiegu wprowadzić zmiany w terapii np. wydłużyć lub skrócić czas dializy. Dodatkowa kontrola świadcząca o adekwatności warunków prowadzonej hemodializy może być zrealizowana jedynie w momencie, gdy pacjentowi wyraźnie pogorszy się stan zdrowia. Łatwo w tej sytuacji podjąć niewłaściwą decyzję odnośnie parametrów prowadzonego leczenia. Obecnie dostępne na rynku urządzenia do monitorowania jakości dializy nie podają w ilościowy sposób postępu zaawansowania zabiegu, poza kontrolą czasu trwania procedury i wybranych parametrów fizykochemicznych. Takie monitorowanie nie jest niestety miarodajne do stanu zdrowia pacjenta, pomimo, że jest rekomendowane przez organy regulacyjne. Nie upowszechniły się one jednak w praktyce ze względu na koszty zakupu urządzeń, złożone oprogramowanie, a także ograniczone zaufanie do wyników monitorowania z powodu stosowania szeregu założeń, przybliżeń i oszacowań.

W związku z tym doktorant wraz z grupą współpracowników zaproponował na potrzeby rutynowego monitorowania jakości hemodializ, pośrednie śledzenie zmian stężeń wybranych toksyn, nie we krwi, ale w płynie poddializacyjnym pacjenta. Stężenia toksyn usuniętych w trakcie dializy są w nim wprawdzie niższe niż we krwi pacjentów, ale są wystarczające dla granic oznaczalności i wykrywalności stosowanych metod analitycznych. Ponadto dializa w przypadku pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, jest praktycznie jedyną drogą wydalania toksyn i wody. Oznacza to, że płyn poddializacyjny zawiera prawie całą informację, o efektywności prowadzonej hemodializy.

### 3. Przedmiot recenzji

Jak wspomniałem wcześniej sposób prowadzenia hemodializy i jej adekwatność jest kluczowa z punktu widzenia efektywności leczenia, zdrowia, a nawet życia pacjenta. Celem projektu jest wykonanie i przygotowanie do produkcji niewielkiego urządzenia podłączonego do linii płynu poddializacyjnego, które będzie w opcji *on-line* wykonywać oznaczanie wybranej substancji, a uzyskany wynik badań będzie przesyłany w czasie rzeczywistym do komputerowej bazy danych i będzie dostępny natychmiast dla lekarza prowadzącego. Do realizacji tych celów wykorzystano systemy analityczne zbudowane z elementów sterujących przepływem w postaci pomp i zaworów solenoidowych. Elementy te charakteryzują się niewielkimi rozmiarami i masą, niskim zużyciem energii, łatwym i wolnym od zakłóceń sterowaniem.

W recenzowanej rozprawie przedstawiono i omówiono prototypowe systemy monitorowania dializy pozwalające na oznaczanie trzech toksyn mocznicowych, takich jak: mocznik, kreatynina i jony fosforanowe. Zaprezentowano szczegółowo etapy od opracowania, skonstruowania i walidacji metodyki analitycznej do monitorowania efektywności hemodializy. Przedstawiono rozwiązania technologiczne pozwalające skonstruować systemy pracujące z minimalnym nakładem pracy ludzkiej, także zaprezentowano ideę modułowego systemu do monitorowania ww. substancji. Skonstruowano i zwalidowano kompleksowe rozwiązania techniczne i analityczne wykorzystujące proste, niezawodne oraz co niezwykle istotne, tanie i łatwo dostępne komponenty składowe. Do pomiarów wykorzystano techniki analizy przepływowej, które pozwalają prowadzić cykliczne lub ciągłe oznaczanie zawartości monitorowanych substancji. Ten bezpośredni sposób monitorowania dializy z wykorzystaniem śledzenia zmian stężenia substancji opuszczających ciało pacjenta wraz z płynem poddializacyjnym, stanowi ważny element nowości naukowej i innowacyjne rozwiązanie w ocenie adekwatności prowadzonej hemodializy.

Wyniki badań recenzowanej rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w formie zgłoszenia patentowego (numer zgłoszenia P.414108) oraz w kilku artykułach naukowych. Zgłoszenie patentowe z roku 2015 (data udzielenia prawa wyłącznego 17 grudnia 2020 roku) którego autorami są: dr hab. Łukasz Tymecki, mgr Michał Michalec i prof. Robert Koncki jest zatytułowane „*Aparat do oznaczania poziomu analitu w płynie poddializacyjnym na drodze reakcji chemicznej, urządzenie do oznaczania poziomu analitu w płynie poddializacyjnym na drodze reakcji chemicznej*”. Projekt takiego urządzenia został objęty ochroną patentową Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej, a przykłady ich wykonania i zastosowań zostały opublikowane w formie artykułów w wysokopunktowanych czasopiśmie z zakresu chemii analitycznej i medycznych o zasięgu międzynarodowym.

Jak pisze doktorant po badaniach wstępnych stwierdzono, że dalszy rozwój opracowanych urządzeń wykracza poza ramy możliwości prowadzenia badań na macierzystym Uniwersytecie. W związku z możliwościami komercjalizacji opracowanych technologii oraz koniecznością rozwinięcia zaproponowanych rozwiązań inżynierskich i analitycznych, a także przygotowania strategii wdrożenia na rynek, powołana została firma typu *spin off*. Jej profil działalności polega na rozwoju naukowym i badawczym koncepcji monitorowania dializ z użyciem opracowanych urządzeń. Jak zaznacza doktorant doprowadzenie opracowanych urządzeń monitorujących dializę z etapu *proof of concept* do gotowości technologicznej poziomu IV możliwe było dzięki dofinansowaniu badań z programów Narodowego Centrum Nauki oraz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Na projekt naukowo-komercyjny mający na celu wprowadzenie opracowanego rozwiązania na rynek międzynarodowy spółka z o.o. *Microanalysis*, której doktorant jest współzałożycielem otrzymała dofinansowanie ze środków Unii Europejskiej. W tym kontekście należy rozpatrywać wyniki badań przeprowadzonych przez mgr Michała Michalca i przedstawione w omawianej rozprawie doktorskiej.

#### 4. Ocena układu rozprawy doktorskiej, w tym informacje o jej poszczególnych częściach składowych

Recenzowana praca doktorska składa się z 8 części. Pierwsza to lista publikacji załączonych do rozprawy doktorskiej, następnie 24 stronicowe wprowadzenie, cel pracy, metodyka, opis dokonania (patent), podsumowanie i wnioski, oraz bibliografia i załączniki publikacji naukowych w których opisano szczegóły techniczne i analityczne proponowanych rozwiązań. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że łączny impact factor tych 5-ciu publikacji wynosi 29,465 i 540 punktów MNISW. Pan mgr Michał Michalec jest pierwszym autorem w 4 z nich, co bardzo dobrze świadczy o jego wkładzie w powstanie tych prac i realizacji opisanych w nich badań.

Jak wspominałem wcześniej istniejące metody monitorowania adekwatności dializ są mało praktyczne, a ich jakość jest kwestionowana. Nie są one łatwe w obsłudze i z uwagi na duży stopień złożoności, nie dają prostej, szybkiej i miarodajnej informacji o stanie pacjenta. W rozprawie przedstawiono opracowanie zmechanizowanych systemów do oznaczania mocznika, kreatyniny i jonów fosforanowych w płynie poddializacyjnym w celu monitorowania ich usuwania w czasie prowadzenia hemodializy. Doktorant opisał założenia umożliwiające osiągnięcie tego celu. Dotyczą one m.in. zastosowań odpowiednio czułych, szybkich, dokładnych, powtarzalnych metod i technik analitycznych, które jednocześnie w myśl zielonej chemii i ochrony środowiska nie generują dużych ilości niebezpiecznych odpadów. Taką jest zastosowana analiza przepływowa i miniaturyzacja urządzeń.

W dokumencie patentowym, opisano założenia koncepcyjne, wykonawcze i technologiczne kompletnego systemu do monitorowania adekwatności dializy w czasie rzeczywistym. System składa się z połączonych z sobą modułów, które można opracowywać i optymalizować niezależnie od siebie. Z kolei w publikacjach stanowiących integralną część ocenianej rozprawy doktorskiej opisano szczegółowo sposób realizacji głównych założeń i celów opisanych w dokumencie patentowym. W artykule opublikowanym w prestiżowym czasopiśmie *Sensors and Actuators B: Chemical* z roku 2016 przedstawiono możliwości zastosowań układów przepływowych z detekcją optyczną do badania mocznika w dializatach. Opracowana metodyka została zwalidowana i zastosowana do analizy próbek rzeczywistych. Jak zaznacza doktorant metoda ta nie jest pozbawiona wad m.in. w postaci złożonego

schematu detekcyjnego, ale przedstawia kierunek dalszych badań. Monitorowanie usuwania fosforanów zostało opisane w pracy z roku 2016 opublikowanej w czasopiśmie *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. W publikacji tej zaprezentowano innowacyjną, zmechanizowaną metodę analityczną do monitorowania *online* usuwania fosforanów w płynie podializacyjnym. Z kolei w drugiej pracy z tego samego czasopisma i roku przedstawiono zmechanizowaną metodę oznaczania i monitorowania usuwania kreatyniny w płynie podializacyjnym. Do oznaczania kreatyniny wykorzystano reakcję kreatyniny metodą Jaffé. Także w roku 2016 w czasopiśmie *Talanta* opublikowano pracę w której autorzy opisali system ciągłej analizy przepływowej z wykorzystaniem reakcji enzymatycznych. Dwie ostatnie przywołane w rozprawie doktorskiej prace zostały opublikowane w latach 2018 i 2019, również w wysoko punktowanym czasopiśmie *Talanta*. W pierwszej z nich przedstawiono koncepcję oraz wykonanie optycznej celi przepływowej, a w drugiej parametry operacyjne detektora przepływowego. Jak pisze doktorant wytworzenie i komercjalizacja takiego urządzenia monitorującego jakość dializy wymaga spełnienia wielu wymagań zarówno krajowych, jak i międzynarodowych. Niezbędne jest opracowanie właściwej ergonomii urządzenia, obsługi systemu danych i czynności przygotowawczych. Ponadto wszelkie czynności związane z użytkowaniem gotowego systemu powinny być zredukowane jedynie do uzupełnienia pojemnika z odczynnikami i rozpoczęcia analizy. Kluczowe na tym etapie jest udowodnienie jakości, spójności i dokładności analitycznej uzyskiwanych wyników monitorowania.

Praca jest dobrze napisana i zawiera elementy interdyscyplinarności i nowości naukowej. Są to: opracowanie i wdrożenie prostych, łatwych w obsłudze urządzeń pozwalających na szybką i miarodajną analizę stanu pacjenta w czasie prowadzenia hemodializy.

Po uważnym zapoznaniu się z rozprawą doktorską mgr Michała Michalca z pełnym przekonaniem stwierdzam, że zrealizował on ambitny i rozbudowany program badawczy. Tym niemniej z obowiązku recenzenta mam kilka drobnych uwag dotyczących formy redakcyjnej rozprawy oraz zauważonych błędów, głównie edytorskich.

Uwaga ogólna - doktorant używa zamiennie określenia „metoda” także tam, gdzie biorąc pod uwagę gradację stosowaną w chemii analitycznej tj. „technika - metoda - metodyka/procedura”, powinno raczej być „metodyka”. Inne drobne uwagi edytorskie to:

- Strona 41 jest  
*z wybraną szybkością lub objętością,*  
powinno być  
*z wybranym natężeniem przepływu*
- Strona 42 jest  
*Obowiązkowym elementem każdego, kompletnego systemu przepływowego jest detektor, który dostosowany jest do przepływowej natury prowadzonego eksperymentu.*  
powinno być  
*Obowiązkowym elementem każdego, kompletnego systemu przepływowego jest detektor, który dostosowany jest do natury oznaczanego analitu.*
- Strona 51 jest  
*Do detekcji światła można stosować również nieortodoksyjne elementy półprzewodnikowe*  
Nie rozumiem określenia „nieortodoksyjne” w podanym kontekście

- Strona 53 jest  
*Sama konstrukcja detektora przepływowego potrafi nieść ze sobą konsekwencje*  
Powinno być  
*Sama konstrukcja detektora przepływowego potrafi niesie ze sobą konsekwencje*
- Strona 62 jest  
*Do oznaczania jonów fosforanowych wykorzystano zmodyfikowaną metodę forsforomolibdenianową*  
Powinno być  
*Do oznaczania jonów fosforanowych wykorzystano zmodyfikowaną metodę molibdenianową.*

Powyższe uwagi w niczym nie umniejszają mojej pozytywnej oceny rozprawy. Jestem przekonany, że wyjaśnienie tych wątpliwości ułatwi w przyszłości przygotowanie kolejnych prac w celu opublikowania ich w renomowanych czasopismach naukowych, ponieważ efekty prac doktoranta w pełni na to zasługują. Poniżej przedstawię kilka pytań z nadzieją na udzielenie mi odpowiedzi przez mgr Michała Michalca w czasie publicznej obrony pracy doktorskiej:

- Czy zaproponowane rozwiązania metodyczne planuje Pan zastosować także do innych analitów (markerów) dializy, w tym także dializy otrzewnowej?
- Jaki ma Pan dalsze plany zawodowe i naukowe?
- Proszę krótko przedstawić szanse na wdrożenie proponowanych rozwiązań w komercyjnej skali?

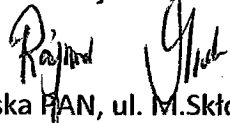
## 5. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy Pana mgr Michała Michalca jest bardzo dobry, tak jak i jego indywidualny wkład w powstanie publikacji oraz rozprawy doktorskiej. Stanowi ona propozycję oryginalnego rozwiązania bardzo ważnego problemu jakim jest ocena adekwatności hemodializy. Wskazuje to na odpowiednią wiedzę autora w dyscyplinie naukowej i umiejętność łączenia nauki z praktyką.

Uważam, że w świetle obowiązujących przepisów (Ustawa z dnia 20 lipca 2018 roku *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*), a w szczególności artykuły i przepisy *O stopniach naukowych i tytule naukowym* wraz z uzupełnieniami, przedstawiona praca doktorska mgr Michała Michalca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Warszawskiego o jego dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, dnia 20 września 2023r.

Prof. dr hab. Rajmund Michalski



Instytut Podstaw Inżynierii Środowiska PAN, ul. M. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze  
[rajmund.michalski@ipispan.edu.pl](mailto:rajmund.michalski@ipispan.edu.pl)



POLSKA AKADEMIA NAUK  
Instytut Podstaw Inżynierii Środowiska  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 ZABRZE  
tel.: (032) 271 64 81, fax.: (032) 271 74 70  
e-mail: [ipis@ipis.zabrze.pl](mailto:ipis@ipis.zabrze.pl)

Zabrze, dnia 20 września 2023r.

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr MICHAŁA MICHALCA  
p.t.: „*Analityczne systemy monitorujące do kontroli i biomedycznej oceny adekwatności terapii hemodializacyjnej*”

wykonanej w Kolegium Międzywydziałowych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych  
Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Roberta Konckiego  
(Pracownia Teoretycznych Podstaw Chemii Analitycznej  
Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego)  
oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Matuszkiewicz-Rowińskiej  
(Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych  
I Wydział Lekarski Warszawski Uniwersytetu Medycznego).

Zgodnie z wymaganiami opisanymi w piśmie z dnia 16 sierpnia 2023 podpisanego przez Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Warszawskiego prof. dr hab. Pawła Kuleszy wnoszę o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej. Najważniejsze osiągnięcie naukowe wraz z określeniem jego nowości i znaczenia naukowego to: *Opracowanie rozwiązania technicznego wykorzystującego proste, niezawodne oraz relatywnie tanie i łatwo dostępne komponenty składowe do budowy urządzeń badających adekwatność hemodializy w czasie rzeczywistym.*

W Polsce prawdopodobnie jest ponad 4,5 miliona osób chorujących na PChN, z czego większość czyli aż 95% z nich nie jest świadoma tego faktu. Szacuje się, że z powodu chorób nerek umiera od 80 do 100 tys. osób rocznie. Gdy leczenie zapobiegawcze nie jest już wystarczające konieczne jest wprowadzenie leczenia nerkozastępczego, czyli hemodializ lub dializ otrzewnowych. W Polsce ponad 20 tys. chorych jest leczonych hemodializami, niestety nie zawsze w właściwy sposób. Wynika to z braku oceny jakości prowadzonej hemodializy w czasie rzeczywistym, a nie w wyniku sporadycznych badań krwi. Zaproponowany w rozprawie bezpośredni sposób monitorowania dializy z wykorzystaniem śledzenia zmian stężenia substancji w dializatach, a nie we krwi pacjenta stanowi innowacyjne rozwiązanie w ocenie adekwatności prowadzonego leczenia nerkozastępczego. Pełny przełom nastąpi, gdy rozwiązania te zostaną w pełni skomercjalizowane i stosowane w praktyce.

Prof. dr hab. Rajmund Michalski

Instytut Podstaw Inżynierii Środowiska PAN, ul. M. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze  
[rajmund.michalski@ipispan.edu.pl](mailto:rajmund.michalski@ipispan.edu.pl)