

Dr hab.n.med. Sabina Więcek

Katowice 02.05.2023

Klinika Pediatrii, Katedry Pediatrii

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Zdanowicz pt. „Analiza stężeń
wybranych adipokin i sfingolipidów w surowicy dzieci z kamicią żółciową”, powstałej w
Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia, Alergologii i Pulmonologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem
dr hab.n.med. Urszuli Daniluk.**

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Zdanowicz dotyczy bardzo istotnego problemu jakim jest kamica żółciowa u dzieci. Temat wybrany przez doktorantkę uważam za aktualny, ważny poznawczo i istotny praktycznie. W ostatnich latach obserwuje się stale narastającą częstość występowania kamicy żółciowej w populacji pediatrycznej, również u niemowląt. Patomechanizm tworzenia złogów w drogach żółciowych jest złożony i nie do końca jasny. Uwzględnia się czynniki genetyczne, zaburzenia motoryki pęcherzyka żółciowego oraz dróg żółciowych, stosowane leczenie farmakologiczne i/lub żywieniowe, zaburzenia metabolizmu cholesterolu oraz inne współistniejące schorzenia. Sugeruje się również wpływ zaburzenia składu mikrobioty jelitowej na występowanie kamicy żółciowej. U osób dorosłych jak również dzieci niewątpliwą rolę odgrywa otyłość oraz zespół metaboliczny, które ściśle związane są dysregulacją metaboliczną oraz endokrynologiczną. W ostatnich latach coraz więcej danych wskazuje na wpływ adipokin, w tym chemeryny na angiogenezę, adipogenezę oraz metabolizm energetyczny. Z kolei waspina, ulegająca ekspresji w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej wpływa na insulinowrażliwość oraz metabolizm glukozy. Jedną z hepatokin (substancji produkowanej głównie w wątrobie) oraz związaną z otyłością jest czynnik wzrostu fibroblastów 21, regulujący metabolizm lipidów i zmniejszający ich akumulację w wątrobie.

Dotychczas brak jest opublikowanych danych oceniających stężenia adipokin i hepatokin u dzieci z kamicią żółciową. Co podkreśla wagę przedstawionych przez autorkę prac. Interesujące są doniesienia dotyczące oznaczeń sfingolipidów w schorzeniach związanych z otyłością. Sfingolipidy biorą udział w proliferacji, metabolizmie, apoptozie komórek oraz odpowiedzi zapalnej ustroju. Jednakże do chwili obecnej nie ma danych dotyczących profilu sfingolipidów u pacjentów z kamicią żółciową dorosłych oraz dzieci. Dlatego biorąc pod uwagę związek adipokin, hepatokin i sfingolipidów z otyłością i towarzyszącymi chorobami, w tym kamicią żółciową interesujące wydają się być badania oceniające ich stężenia u dzieci z kamicią żółciową.

Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez lek. Katarzynę Zdanowicz badań mających na celu **analizę stężeń wybranych adipokin i sfingolipidów w surowicy krwi dzieci z kamicią żółciową** jest jak najbardziej uzasadnione i stanowi dojrzałą analizę tego zagadnienia.

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Zdanowicz jest cyklem spójnych tematycznie trzech publikacji, w tym dwóch oryginalnych oraz jednej pogładowej o łącznej punktacji IF- 13,101, MNiSW-380. Należy podkreślić, że cykl publikacji jest optymalną i godną uznania formą rozprawy doktorskiej. Wymaga przejścia przez wszystkie etapy związane z pracą naukową: planowanie badania, jego przeprowadzenie, analizę wyników oraz przygotowanie manuskryptu do publikacji. Wcześniejsza publikacja wyników badań w recenzowanych czasopismach, stanowi dodatkową gwarancję wartości naukowej prezentowanych badań. Należy podkreślić, że lek. Katarzyna Zdanowicz jest pierwszym autorem wszystkich prac stanowiących cykl. Do rozprawy załączone zostały oświadczenia współautorów publikacji, z których jednoznacznie wynika, że udział Doktorantki w pracach był dominujący.

Przedstawiona do oceny praca cechuje się typowym układem dla rozpraw doktorskich. Została opatrzona spisem treści, wykazem publikacji, użytych skrótów, streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz wykazem piśmiennictwa.

We wstępie w formie przejrzystej przedstawiono hipotezę badawczą oraz cele pracy. Zasadniczą część stanowi wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską z obszernym ich omówieniem. Końcowy element rozprawy stanowi podsumowanie i wnioski oraz wykaz piśmiennictwa.

We wstępie doktorantka szczegółowo przedstawiła problem wzrastającej częstości występowania kamicy żółciowej w populacji pediatrycznej oraz złożonej i nie do końca jasnej etiopatogenezy, z uwzględnieniem roli adipokin, hepatokin oraz sfingolipidów.

Doktorantka w sposób przejrzysty sformułowała hipotezę badawczą oraz cele służące jej weryfikacji. Celem pracy doktorskiej była:

- ocena stężeń chemeryny, waspiny, progranuliny, RBP-4, FGF21 oraz wybranych sfingolipidów (Cer, LacCer, Spa, Sph) u dzieci z kamicy żółciową w porównaniu do rówieśników bez kamicy żółciowej
- analiza korelacji badanych markerów z parametrami antropometrycznymi oraz wybranymi wynikami badań biochemicznych krwi
- analiza wieloczynnikowa wpływu stężeń badanych substancji na obecność kamicy żółciowej u dzieci przy pomocy uogólnionego modelu liniowego.

Szczególnym atutem pracy jest to, że dotyczy ona populacji pediatrycznej. Badaniem objęto dzieci z rozpoznaną kamicy żółciową w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia, Alergologii i Pulmonologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2017-2018. Grupę porównawczą stanowiły dzieci z wykluczonymi organicznymi schorzeniami przewodu pokarmowego i prawidłowym wynikiem badania usg, które były hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia, Alergologii i Pulmonologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Badania zostały przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (nr R-I-002/393/2016 i APK.002.464.2020) oraz pisemnej zgody rodzica lub opiekuna prawnego na udział w badaniu. Brak jest informacji o zgodzie pacjenta w wieku powyżej 16 lat.

Jak wspomniano zasadniczą część manuskryptu stanowi wykaz 3 publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Zdanowicz z obszernym ich omówieniem.

Pierwsza praca oryginalna *The role of chemerin in the pathogenesis of cholelithiasis in children and adolescent*. opublikowana w **Journal of Paediatric and Child Health** (2021;57:371-374, IF-1,929, MNiSW: 100) przedstawia zagadnienie stężeń wybranych adipokin oraz hepatokin w surowicy krwi u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaną w badaniu usg kamicy żółciową. Wykazano znamienne wyższe stężenie chemeryny u pacjentów z kamicy żółciową, szczególnie w podgrupie z otyłością w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto w

podgrupie z nadwagą lub otyłością obserwowano wyższe stężenia trójglicerydów, HOMA-IR oraz RBP-4 w porównaniu do podgrupy z prawidłowym BMI. Dokonano również oceny korelacji pomiędzy parametrami biochemicznymi, a stężeniami poszczególnych adipokin. Konieczne jest ujednolicenie nazewnictwa stężenia/wartości (np. trójglicerydów). W grupie z kamicą żółciową wykazano dodatnie korelacje pomiędzy: chemeryną i stężeniem trójglicerydów, wartościami HOMA-IR i FGF21 oraz waspiną i stężeniem HDL-cholesterolu. Powyższa analiza jest pierwszą opublikowaną pracą oceniającą stężenia wybranych adipokin i hepatokin u dzieci z kamicą żółciową,

Wydaje się, że walorem pracy jest jednorodna grupa badana- pacjenci pediatryczni z rozpoznaną kamicą żółciową. Ograniczeniem badania są małe liczebnie grupy co może wpływać na uzyskane wyniki. Ponadto sami autorzy podkreślają, że w analizie nie uwzględniono stosowanej diety oraz aktywności fizycznej.

Podsumowując, wydaje się, że uzyskane wyniki mogą wskazywać na potencjalną rolę wybranych adipokin (ze szczególnym uwzględnieniem chemeryny) w rozwoju kamicy żółciowej w populacji pediatrycznej. Zastanawiające jest czy oznaczanie ich stężeń może być pomocne w wyróżnieniu pacjentów predysponowanych do rozwoju choroby i jej powikłań. Sama doktorantka zadaje pytanie: Czy zmniejszenie syntezy poszczególnych cytokin i/lub blokowanie ich receptorów przy użyciu środków farmakologicznych może stać się opcją terapeutyczną dla chorych z kamicą żółciową. Wydaje się, że konieczne jest kontynuowanie badań w tym kierunku.

Druga praca oryginalna *Analysis of sphingolipids in paediatric patients with cholelithiasis – a preliminary study*. opublikowana w **Journal of Clinical Medicine (2022;11:5613, IF-4,964, MNiSW-140)** przedstawia analizę stężeń wybranych sfingolipidów w surowicy pacjentów pediatrycznych z kamicą żółciową. Pomiedzy grupą badaną a kontrolą zaobserwowano różnice statystyczne w stężeniach: TC, SPA, C14:0-Cer, C16:0-Cer, C18:1-Cer, C18:0-Cer, C20:0-Cer, C24:1-Cer, C16:0-LacCer, C18:0-LacCer, C18:1-LacCer, C24:0-LacCer i C24:1-LacCer. Ponadto wykazano istotne dodatnie korelacje pomiędzy: BMI a C16:0-Cer, stężeniem trójglicerydów a C14:0-Cer, C24:1-Cer, C24:0-LacCer, stężeniem cholesterolu całkowitego a C14:0-Cer, C16:0-Cer, C24:1-Cer, C24:0-LacCer oraz ujemne korelacje pomiędzy BMI a C20:0-Cer, C24:1-Cer, pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego a C18:1-LacCer. Najlepsze wartości diagnostyczne uzyskano dla C16:0-Cer, który pozwolił z 97,9% czułością oraz 100% swoistością odróżnić pacjentów z kamicą żółciową od zdrowych z grupy kontrolnej.

Oznaczenie stężenia C14:0-Cer również istotnie różnicowało grupę badaną od kontrolnej (czułość 95,8%, swoistość 97,4%, AUC=0.99).

Dużym walorem badania jest opublikowanie po raz pierwszy na świecie wyników oznaczeń poziomów sflingolipidów u dzieci z kamicią żółciową. Zastanawiające jest czy zaburzenia w stężeniach fosfolipidów są przyczyną czy skutkiem formowania się kamieni żółciowych. Niestety ujemną stroną pracy jest mała liczebnie grupa pacjentów, co wiąże się z rygorystycznymi kryteriami włączenia pacjentów, co mogło mieć pośrednio wpływ na uzyskane wyniki. Wskazane byłoby kontynuowanie badań w tym kierunku, co potwierdziłoby przydatność w/w markerów w codziennej pracy klinicznej w rozpoznaniu i monitorowaniu pacjentów pediatrycznych z kamicią żółciową.

Badania doktorantki doskonale wpisują się w trend poszukiwania bezpiecznych, nieinwazyjnych, a jednocześnie wiarygodnych markerów predyspozycji, rozpoznania, monitorowania kamicy żółciowej a być może w przyszłości wprowadzenia nowoczesnych opcji terapeutycznych.

W pracy poglądowej *The etiology of cholelithiasis in children and adolescent- a literature review*. opublikowanej w *International Journal of Molecular Sciences* (2022;23:13376 IF-6,208, MNiSW:140) wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej zaprezentowano najnowsze doniesienia dotyczące etiologii kamicy żółciowej u dzieci. Omówiono dotychczas scharakteryzowane czynniki genetyczne oraz środowiskowe (udział mikrobioty jelitowej, stosowanej diety, żywienia pozajelitowego, stosowanej farmakoterapii) predysponujące do wystąpienia kamicy żółciowej. Dodatkowo podkreślono rolę narastającej częstości występowania otyłości u dzieci i młodzieży, związanej z nieodpowiednią dietą oraz brakiem aktywności fizycznej. Ponadto wyróżniono jednostki chorobowe predysponujące do wystąpienia kamicy żółciowej (pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych, niedoczynność tarczycy, mukowiscydoza, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej). Należy podkreślić, że omawiana praca stanowi wartościowe kompendium nowoczesnej wiedzy na temat etiopatogenezy kamicy żółciowej w populacji pediatrycznej. Praca opublikowana w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym umożliwia dostęp do niej szerokiemu gronu praktyków.

Staranna analiza wyników przeprowadzonych badań oraz danych dostępnych z piśmiennictwa pozwoliła na sformułowanie wniosków pozwalających na zweryfikowanie hipotezy badawczej oraz będących odpowiedzią na postawione cele badawcze:

- stężenia poszczególnych adipokin, FGF21 i sfingolipidów różnią się u pacjentów z kamicią żółciową w porównaniu ze zdrowymi kontrolami
- wśród analizowanych adipokin wykazano istotnie wyższe stężenie chemeryny u pacjentów z kamicią żółciową niezależnie od BMI
- wśród analizowanych sfingolipidów, CI 6:0-Cer i CI 4:0-Cer najlepiej różnicował pacjentów z kamicią żółciową od zdrowych kontroli niezależnie od wieku, płci, otyłości, stężeń trójglicerydów i cholesterolu całkowitego.

Piśmiennictwo przedstawione w rozprawie zawierające 49 pozycje polskie oraz anglojęzyczne zostało właściwie dobrane, dominują prace z ostatnich lat. Ponadto w każdej z publikacji będących podstawą cyklu prac zamieszczono aktualne, nowoczesne piśmiennictwo dotyczące omawianych zagadnień. Konieczne jest ujednolicenie zapisu piśmiennictwa: czasami zawiera 5 czasami 6, 10 autorów et al, czasami zapis z przecinkami, czasami: czasami zawiera miesiące. Pozycje 11,12,29,42,43,44 nie posiadają zakresu stron.

Zwraca uwagę niejednolity zapis skrótów - niektóre zawierają tylko opis angielski, niektóre zarówno polski jak i angielski.

Poza drobnymi błędami edytorskimi praca jest napisana bardzo starannie i przejrzysto, a prezentowane w załączonych pracach ryciny i schematy są czytelne.

Poczynione drobne uwagi, nie wpływają na kompleksową, jednoznacznie pozytywną ocenę pracy zarówno pod względem merytorycznym, jak i redakcyjnym.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Katarzyny Zdanowicz „Analiza stężeń wybranych adipokin i sfingolipidów w surowicy dzieci z kamicią żółciową.”, będąca cyklem prac opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce-Dz.U z 2022r. poz.574.

W związku z tym wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Katarzyny Zdanowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto biorąc pod uwagę wartość merytoryczną oraz publikacje w czasopismach o wysokim wskaźniku IF/MNiSW wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

Sabina Więcek

Dr hab.n.med. Sabina Więcek