

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

Kamica żółciowa czyli tworzenie się złożeń w pęcherzyku żółciowym i/lub w drogach żółciowych może dotyczyć ludzi w każdym wieku, w tym również dzieci. Ze względu na zwiększoną w ostatnich latach liczbę zachorowań na kamicię żółciową, szczególnie w grupie dzieci i młodzieży z otyłością, poszukiwane są różne czynniki mogące wyjaśnić wzajemne zależności pomiędzy otyłością, a tworzeniem się kamieni żółciowych.

W ostatnich latach tkanka tłuszczowa stała się obiektem wnikliwych badań, które przyczyniły się do odkrycia, że komórki tkanki tłuszczowej są zdolne do syntezy i wydzielania biologicznie czynnych substancji, zwanych adipokinami. Zaliczane do adipokin liczne cytokiny, enzymy i hormony peptydowe spełniają wielokierunkowe funkcje biologiczne, których koordynacja u pacjentów otyłych ulega rozregulowaniu, a profil wydzielania adipokin ulega specyficznym zmianom, predysponując do rozwoju m.in. insulinooporności i nadciśnienia.

Podobnie rzecz ma się ze sfingolipidami, do niedawna uważanymi za budulec błon komórkowych. Dziś wiemy, że są cząsteczkami wpływającymi na procesy wzrostu, różnicowania, migracji, życia i śmierci komórek. Niedawno odkryto, że stosunkowo proste produkty metabolizmu złożonych sfingolipidów, takie jak ceramidy i fosforany sfingozyny są ważnymi mediatorami w kaskadach sygnałów blokujących apoptozę i negatywne skutki stresu oksydacyjnego. W związku z tym obecnie adipokiny i sfingolipidy są przedmiotem licznych badań, a rodzina tych substancji stale powiększa się o nowo odkryte związki.

Wiedza na temat roli adipokin oraz sfingolipidów w surowicy dzieci z kamicią żółciową jest jednak nadal bardzo ograniczona.

Tematem rozprawy doktorskiej lekarz Katarzyny Zdanowicz była analiza stężeń wybranych adipokin i sfingolipidów w surowicy dzieci z kamicią żółciową. Temat wybrany przez Doktorantkę uważam za ważny poznawczo oraz nowatorski - jak słusznie podkreśliła Doktorantka, do tej pory nie ma opublikowanych danych oceniających stężenia adipokin i hepatokin u dzieci z kamicią żółciową.

Rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Zdanowicz jest cyklem spójnych tematycznie 3 publikacji, w tym 2 oryginalnych i jednej poglądowej. Rozprawa została opatrzona spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, wstępem, wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską z ich omówieniem, wykazem piśmiennictwa, streszczeniem w języku polskim i angielskim z wnioskami, informacją o charakterze udziału współautorów w publikacjach, oświadczeniami współautorów. Dołączona została Uchwała Komisji Bioetycznej z dnia 24.11.2016 r. z wyrażeniem zgody na ocenę stężeń wybranych adipokin w surowicy dzieci z kamicą żółciową oraz z 17.12.2020 r. na analizę stężeń wybranych lipidów (ceramidów i sfingolipidów) w surowicy dzieci z kamicą żółciową. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w uznanych, liczących się czasopismach:

1. "The role of chemerin in the pathogenesis of cholelithiasis in children and adolescents" w *Journal of Paediatrics and Child Health* (IF: 1,929);
2. "Analysis of Sphingolipids in Pediatric Patients with Cholelithiasis - A Preliminary Study" w *Journal of Clinical Medicine* (IF: 4,964).
3. "The Etiology of Cholelithiasis in Children and Adolescents - A Literature Review" w *International Journal of Molecular Sciences* IF 6,208.

Łączna wartość IF publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej wynosi 13.101 oraz 380 punktów MNiSW. Dodatkowo w zestawieniu publikacji Doktorantki umieszczono 17 prac z jej współautorstwem, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej - z łączną wartością IF 31,993.

We wstępie Doktorantka podkreśliła wzrastającą częstość występowania kamicy żółciowej u dzieci oraz złożony patomechanizm formowania się kamieni żółciowych. Do wielu różnych czynników mających wpływ na coraz częstsze występowanie / rozpoznawanie kamicy żółciowej (szczególnie kamicy cholesterolowej), poza większą dostępnością badania ultrasonograficznego jamy brzusznej, zalicza się istotny wzrost występowania otyłości u dzieci i młodzieży. Doktorantka podkreśliła rolę tkanki tłuszczowej, która w ostatnich latach stała się obiektem wnikliwych badań, które przyczyniły się do odkrycia, że komórki tkanki tłuszczowej są zdolne do syntezy i wydzielania biologicznie czynnych substancji, zwanych adipokinami. U

pacjentów otyłych koordynacja procesów za które m. in. są odpowiedzialne zaliczane do adipokin liczne cytokiny, enzymy i hormony peptydowe, ulega rozregulowaniu.

Doktorantka podkreśla, że w poszukiwaniu patomechanizmu kamicy żółciowej przeprowadzono badania oceniające stężenia adipokin u dorosłych pacjentów z kamicią żółciową, jednak wyniki były niejednoznaczne. Brak było takich prac u dzieci.

Celem pierwszej pracy oryginalnej podjętej przez Doktorantkę, zatytułowanej „The role of chemerin in the pathogenesis of cholelithiasis in children and adolescents” była analiza stężenia chemeryny, waspiny, prgranuliny, RBP-4 i FGF21 u 54 dzieci z potwierdzoną kamicią żółciową. Grupę kontrolną stanowiło 26 dzieci bez kamicy i z prawidłowym BMI.

W pracy tej wykazano znamienne wyższe stężenia poszczególnych adipokin i FGF21 u pacjentów z kamicią żółciową (grupa badana) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Praca jest pierwszą publikacją oceniającą stężenia wybranych adipokin i hepatokin u dzieci z kamicią żółciową. Stwierdzenie wyższego stężenia chemeryny u pacjentów z kamicią żółciową niezależnie od masy ciała może wskazywać na potencjalną rolę tej adipokiny w tworzeniu kamicy żółciowej u dzieci.

Doktorantka zwróciła uwagę na ograniczenia pracy, jak była mała (a nie niska, jak napisała Doktorantka) liczba pacjentów włączonych do badania, brak uwzględnienia sposobu odżywiania i diety, a także aktywności fizycznej i pacjentów.

Pomimo tych ograniczeń, wyniki badania mają istotne naukowe znaczenie i stanowią niewątpliwy wkład do wiedzy na temat czynników ryzyka kamicy żółciowej

Celem drugiego badania oryginalnego zatytułowanego „Analysis of Sphingolipids in Pediatric Patients with Cholelithiasis - A Preliminary Study” była ocena stężeń sfingolipidów (SPA, Sph, C16:0-LacCer, C18:0-LacCer, C18:1-LacCer, C24:0-LacCer, C24:1-LacCer, C14:0-Cer, C16:0-Cer, C18:0-Cer, C18:1-Cer, C20:0-Cer, C22:0-Cer, C24:0-Cer, C24:1-Cer) w surowicy u 48 pacjentów pediatrycznych z kamicią żółciową (grupa badana) w porównaniu do dobranej pod względem wieku, płci i BMI grupy kontrolnej (38 pacjentów). W pracy wyniki zostały przedstawione w tabeli zbiorczej ułatwiającej analizę korelacji pomiędzy sfingolipidami a parametrami antropometrycznymi.

Do walorów pracy należy staranna analiza statystyczna z zastosowaniem oceny przydatności diagnostycznej badanych parametrów (analiza krzywej ROC z określeniem pola pod krzywą).

W pracy zwrócono uwagę na fakt, że najlepsze wartości diagnostyczne uzyskano dla C16:-Cer, i C14:0-Cer różnicujących pacjentów z kamicią od osób zdrowych z grupy kontrolnej, niezależnie od wieku, płci, otyłości, stężeń trójglicerydów i cholesterolu całkowitego. W omówieniu Doktorantka podkreśliła, że niewątpliwym walorem tej pracy była pierwsza w dostępnej literaturze analiza wyników oznaczeń sfingolipidów u dzieci z kamicią żółciową. Ponieważ nie jest znana rola sfingolipidów w patogenezie kamicy żółciowej (nie jest jasne, czy stwierdzana zmienność stężenia tych substancji to przyczyna czy skutek formowania się kamieni) wydaje się nieco na wyrost stwierdzenie, że wyniki przedstawionego badania sugerują możliwość zastosowania (oznaczenia) stężeń sfingolipidów jako potencjalnych markerów kamicy żółciowej.

Wyniki badania stanowią niewątpliwą wkład do wiedzy na temat sfingolipidów i ryzyka kamicy żółciowej u dzieci, a potwierdzeniem jej znaczenia naukowego jest jej publikacja w uznanym czasopiśmie specjalistycznym, jakim niewątpliwie jest Journal of Clinical Medicine ze współczynnikiem cytowań IF 4.964.

III. Celem pracy pogładowej, zatytułowanej "The Etiology of Cholelithiasis in Children and Adolescents - A Literature Review", opublikowanej w International Journal of Molecular Sciences (Int J Mol Sci. 2022 Nov 2;23(21):13376. doi: 10.3390/ijms232113376) było omówienie najnowszych doniesień na temat etiologii kamicy żółciowej u dzieci. W pracy opisano dotychczas znane podłoże molekularne kamicy, mogące odpowiadać nawet za 25% przypadków kamicy. Doktorantka zwróciła uwagę na dane oceniające wpływ diety, rodzaj i sposób żywienia, stosowanie wybranych środków farmakologicznych. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest podkreślenie przez Doktorantkę faktu, że zarówno nadwaga, otyłość, jak i gwałtowna utrata masy ciała są czynnikami predysponującymi do wystąpienia kamicy. Ma to istotne znaczenie praktyczne ze względu na współczesny model odżywiania się dzieci i młodzieży gdzie spotyka się dwa przeciwstawne nurty - nadmierną podaż energii w połączeniu z brakiem ruchu oraz tzw. diety pudełkowe ze znacznym ograniczeniem kalorycznym. Praca stanowi rzetelne, przydatne dla lekarzy praktyków kompendium wiedzy z dokładnym przeglądem dostępnej literatury medycznej na temat etiologii kamicy.

Prezentując swoje osiągnięcia w treści Omówienia, Doktorantka nie ustrzegła się dość licznych błędów językowych i stylistycznych, co z pewnością nie powinno mieć miejsca, ale nie wpływa w istotny sposób na moją ocenę walorów naukowych i poznawczych zaprezentowanego cyklu prac.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Zdanowicz pt. „Analiza stężeń wybranych adipokin i sfingolipidów w surowicy dzieci z kamicy żółciową ” będąca cyklem publikacji opublikowanych w liczących się czasopismach spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (T.J. Dz.U z 2022 r. poz. 574) o stopniach naukowych i tytule naukowym. Wnioskuje o dopuszczenie lekarz Katarzyny Zdanowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę publikacje w opublikowane w renomowanych czasopismach medycznych oraz fakt, że badania oryginalne przyczyniają się do wiedzy na temat czynników ryzyka wystąpienia kamicy żółciowej, wnioskuje do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. med. Irena Jankowska

Prof. dr hab. n. med. Irena Jankowska
Pediatra: Gastroenterolog
Gastroenterolog dziecięcy
Transplantologia kliniczna
21 43 65 56