KLINIKA PEDIATRII I GASTROENTEROLOGII
III Katedra Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-093 Lublin, ul. Prof. A. Gębali 6
Tel. (81) 718-54-20, tel/fax (81) 743-13-53

Klinika Pediatrii i Gastroenterologii
III Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
20-093 Lublin, ul. Prof. A. Gębali 6
☎81 71 85 420
81 74 31 353
e-mail: elzbietapackozuchowska@umlub.pl

Prof. dr hab.n.med. Elżbieta Pac-Kożuchowska
Kierownik III Katedry Pediatrii
Kierownik Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, dnia 28 luty 2022 r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Natalii Kopiczko

pt.: „ Ocena stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych w surowicy otyłych dzieci z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby".

Nadwaga i otyłość w populacji wieku rozwojowego stanowią poważny problem zdrowotny w XXI wieku w wielu obszarach świata, także w Polsce. Wraz ze wzrostem nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży wzrasta procent potencjalnych zagrożeń dla zdrowia społeczeństwa. Otyłość w wieku rozwojowym jest czynnikiem ryzyka występowania otyłości w wieku dorosłym. Ponadto już u dzieci i nastolatków obserwujemy obecnie szereg powikłań, które wcześniej kojarzono tylko z wiekiem dorosłym. Można je podzielić na wynikające z zaburzeń metabolicznych otyłości, a zwłaszcza insulinooporności, takie jak zburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, zespół metaboliczny, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, kamica pęcherzykowa, szkliwienie kłębuszków nerkowych, przedwczesne dojrzewanie płciowe i hiperandrogenizm. U dzieci otyłych częściej obserwujemy obturacyjny bezdech senny, astmę, refluks przełykowy oraz powikłania ze strony układu kostno – stawowego, a także konsekwencje natury psychologicznej i emocjonalnej. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (nonalkoholic fatty liver disease -NAFLD) jest najczęściej występującą chorobą przewlekłą wątroby zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci. Pod tym pojęciem kryje się szerokie spektrum zaburzeń dotyczących tkanki wątrobowej – od łagodnego stłuszczenia do niealkoholowego

stłuszczeniowego zapalenia wątroby; zmiany te ostatecznie mogą prowadzić do marskości wątroby i rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Za kluczowy czynnik uwzględniany w patogenezie uważa się wpływ lipotoksyczności, a także działanie czynników pochodzących z tkanki tłuszczowej i jelit. Za zwiększone odkładanie się tłuszczów odpowiadają takie czynniki jak zwiększona podaż wolnych kwasów tłuszczowych (WKT), ich obniżona oksydacja w wątrobie oraz nasilona liponeogeneza. Udowodniono, że nie ilość, ale rodzaj akumulowanych lipidów ma największy wpływ na uszkodzenie hepatocytów. Do najważniejszych klas lipidów biorących udział w procesie lipotoksyczności należą triglicerydy, kwasy tłuszczowe, ceramidy a także oksydowane lipoproteiny LDL (oxLDL), Zgodnie z zaleceniami ESPGHAN do ustalenia ostatecznej diagnozy NAFLD wymagane jest badanie histopatologiczne. W populacji dziecięcej biopsja wątroby nie jest jednak zalecana jako badanie przesiewowe z uwagi na inwazyjny charakter i ryzyko powikłań. W praktyce klinicznej do rozpoznania NAFLD u dzieci wystarczy udowodnienie obecności stłuszczenia w badaniach obrazowych z towarzyszącą podwyższoną aktywnością aminotrasferazy alaninowej w surowicy. Wobec inwazyjności biopsji wątroby jako standardu rozpoznania NAFLD dużo uwagi poświęca się badaniom dotyczącym surowiczych markerów uszkodzenia hepatocytów, które mogłyby posłużyć do prowadzenia przesiewu populacyjnego oraz oceny przebiegu choroby u pacjentów ze stwierdzonym stłuszczeniem wątroby. Objawy kliniczne są niespecyficzne, wobec tego obiecujące wydają się badania dotyczące nieinwazyjnej diagnostyki oraz kontroli stłuszczenia i włóknienia wątroby jako czynników decydujących o rokowaniu. Przedstawione przez doktorantkę prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej jak najbardziej wpisują się w tematykę tych badań.

Rozprawa doktorska lek. med. Natalii Kopiczko składa się z cyklu trzech oryginalnych publikacji naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach w roku 2018 i 2022 powiązanych tematycznie pt.: „Ocena stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych w surowicy otyłych dzieci z niealkoholową stłuszczeniową choroba wątroby". Dokładnie zapoznałam się z przedstawioną mi do oceny rozprawą na tytuł doktora nauk medycznych lek. med. Natalii Kopiczko. Dotyczy ona oceny stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych w surowicy otyłych dzieci z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Temat którego realizacji podjęła się Doktorantka uważam za ważny pod względem poznawczym i naukowym oraz praktycznym z klinicznego punku widzenia.

Dysertacja napisana przez Doktorantkę pod kierunkiem prof. dr hab. n. med Dariusza Lebensztejna, kierownika Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia

i Alergologii UM w Białymstoku jest pracą doskonale wpisującą się w nowoczesne trendy naukowe. Praca powstała w uznanym ośrodku gastroenterologii i hepatologii dziecięcej, z dużym doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu dzieci ze schorzeniami przewodu pokarmowego. Przedłożona do oceny rozprawa doktorska składa się w kolejności ze: spisu treści, zestawienia publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykazu zastosowanych skrótów, wstępu, omówienia prac składających się na rozprawę doktorską, wykazu piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, informacji o charakterze udziału współautorów w publikacjach, oświadczenia współautorów, uchwały Komisji Bioetycznej UM w Białymstoku na prowadzenie tematu badawczego.

Wykaz prac stanowiących rozprawę doktorską, opublikowanych w recenzowanych czasopismach:

Prace oryginalne:

1. **Wasilewska Natalia**, Bobrus-Chociej Anna, Harasim-Symbor Ewa, Tarasów Eugeniusz, Wojtkowska Małgorzata, Chabowski Adrian, Lebensztejn Dariusz Marek. Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. Lipids in Health and Disease 2018 : 17, 1, Article no. 216, 7 pp. doi: 10.1186/s12944-018-0855-9

   IF: 2.651, MNiSW: 25
2. **Wasilewska Natalia**, Bobrus-Chociej Anna, Harasim-Symbor Ewa, Tarasów Eugeniusz, Wojtkowska Małgorzata, Chabowski Adrian, Lebensztejn Dariusz. Serum concentration of fatty acids in children with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Nutrition 2022, 21 pp, Article ID 111541. doi: 10.1016/j.nut.2021.111541
   IF: 4.008, MNiSW: 140

Praca poglądowa:

3. **Wasilewska Natalia**, Lebensztejn Dariusz. Non-alcoholic fatty liver disease and lipotoxicity. Clinical and Experimental Hepatology 2021 : 7, 1, s. 1-6. doi: 10.5114/ceh.2021.104441
   MNiSW: 20

Łączna wartość współczynnika Impact Factor (IF) cyklu 3. publikacji wynosi 6,659, MNiSW-185 punktów.

We wszystkich pracach lek. med. Natalia Wasilewska (aktualne nazwisko Kopiczko) jest pierwszym autorem. Swój udział w powstanie dwóch pierwszych publikacji Doktorantka szacuje na 55% i jest to : koncepcja pracy, kwalifikacja pacjentów, tworzenie baz danych, interpretacja wyników, wybór piśmiennictwa, współtworzenie napisanie manuskryptu oraz jego edycja i redakcja zgodnie z zaleceniami recenzentów. Natomiast wkład w powstanie pracy poglądowej szacuje na 70% : koncepcja pracy, wybór piśmiennictwa, współtworzenie napisanie manuskryptu oraz jego edycja i redakcja zgodnie z zaleceniami recenzentów

Wstęp stanowi wprowadzenie do dalszych własnych opracowań Doktorantki i dostarcza czytelnikowi skoncentrowanej wiedzy na temat rosnącego problemu nadwagi i otyłości na świecie nie tylko wśród dorosłych, ale również dotyczy dzieci. Problem ten wynika głównie z nadmiernego spożycia energii oraz małej aktywności fizycznej. Przyczyniło się to do znacznego wzrostu występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby - NAFLD w populacji pediatrycznej. Doktorantka podaje, że częstość występowania NAFLD wynosi 30% wśród dorosłych i 10 % w populacji pediatrycznej. Obraz NAFLD jest bardzo szeroki, od relatywnie łagodnego izolowanego stłuszczenia przez niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby do włóknienia wątroby, marskości tego narządu, a także rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Mianem stłuszczenia wątroby określa się naciek tłuszczowy obejmujący ≥5% hepatocytów w badaniu histopatologicznym. Zgodnie z zaleceniami ESPGHAN do ustalenia ostatecznej diagnozy NAFLD wymagane jest badanie histopatologiczne. Biopsja wątroby nie jest jednak zalecana jako badanie przesiewowe z uwagi na inwazyjny charakter i ryzyko powikłań. W praktyce klinicznej do rozpoznania NAFLD u dzieci wystarczy udowodnienie obecności stłuszczenia w badaniach obrazowych z towarzyszącą podwyższoną aktywnością aminotrasferazy alaninowej w surowicy, wykluczając inne schorzenia wątroby takie jak wirusowe zapalenia wątroby (zakażenia HBV, HCV), autoimmunizacyjne zapalenia wątroby, toksyczne uszkodzenia wątroby, celiakię oraz wybrane choroby metaboliczne (np. choroba Wilsona, niedobór alfa-1-antytrypsyny, mukowiscydoza). Autorka podkreśla, że inwazyjne badanie morfologiczne bioptatu wątroby jest obecnie rzadko wykorzystywane w diagnostyce NAFLD u dzieci. Natomiast wskazaniem do badania histopatologicznego u dzieci może być podejrzenie zaawansowanego procesu chorobowego, potrzebę różnicowania z innymi chorobami wątroby, młody wiek pacjenta ze stłuszczeniem wątroby, planowana interwencja chirurgiczna lub farmakologiczna. Nie są znane dokładne mechanizmy odpowiedzialne za progresję zmian u chorych z NAFLD. Początkowo NAFLD uznawane było za wątrobową manifestację oraz konsekwencję zespołu

metabolicznego, jednak coraz częściej podkreśla się, że wzajemna relacja miedzy tymi dwiema jednostkami jest dwukierunkowa i bardziej złożona – z jednej strony rozwój NAFLD jest związany z komponentami zespołu metabolicznego, z drugiej jednak może sprzyjać rozwojowi cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia i zwiększać ryzyko sercowo – naczyniowe. Doktorantka podkreśla, że wiele jest badań poświęconych poszukiwaniu czynników genetycznych mogących mieć wpływ na metabolizm węglowodanów i lipidów. Kolejnym czynnikiem uwzględnianym w patogenezie NAFLD jest wpływ mikrobiomu jelitowego na stłuszczenie wątroby. Doktorantka zwraca uwagę, że w ostatnim czasie szczególnie dużo uwagi poświęcane jest lipotoksyczności, definiowanej jako toksyczny wpływ lipidów na organelle komórkowe, prowadzącącej do uszkodzenia i/lub śmierci komórki. Obecnie uważa się, że lipotoksyczność ma istotny wpływ na rozwój NAFLD, progresję do NASH oraz włóknienie wątroby. Udowodniono, że nie ilość, ale rodzaj akumulowanych lipidów ma największy wpływ na uszkodzenie hepatocytów Proponowany mechanizm toksyczności lipidów uwzględnia modyfikację działania organelli takich jak siateczka endoplazmatyczna czy mitochondria, które odpowiadają za wewnątrzkomórkowy przekaz sygnałów, modulując w ten sposób szlaki metaboliczne i zapalne. Dokładne zrozumienie tych mechanizmów pozwoliłoby na odkrycie nowych biomarkerów usprawniających rozpoznanie NAFLD i ocenę progresji choroby, a także ustalenie potencjalnych punktów uchwytu dla interwencji farmakologicznych. Do najważniejszych klas lipidów biorących udział w procesie lipotoksyczności należą triglicerydy, kwasy tłuszczowe, ceramidy a także oksydowane lipoproteiny LDL (oxLDL).

Celem pracy doktorskiej była ocena całkowitego stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych w surowicy otyłych dzieci z NAFLD, a także ocena korelacji między ich stężeniami a stopniem stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych, parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi wskaźnikami uszkodzenia hepatocytów, parametrami profilu lipidowego i insulinoopornością. Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr: R-I-002/225/2018.

W pierwszej pracy: „Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease" opublikowanej w Lipids in Health and Disease (2018; 17: 216), oceniono wartości całkowitego surowiczego stężenia ceramidów a także ich poszczególnych rodzajów u otyłych dzieci z NAFLD. Proponowany model wyjaśniający ich wpływ na patogenezę NAFLD zakłada, że indukowana otyłością insulinooporność nasila wątrobową syntezę ceramidów poprzez wzrost stężenia cytokin prozapalnych, spadek

stężenia adiponektyny oraz zwiększone uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z trzewnej tkanki tłuszczowej. Akumulacja ceramidów w wątrobie prowadzi do apoptozy hepatocytów a także nasila wątrobową insulinooporność. Najnowsze doniesienia wskazują, że ceramidy mogą być głównym typem lipidów odpowiedzialnym za rozwój i progresję niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Przeprowadzone badania miały charakter prospektywny i zostały przeprowadzone w grupie 80. dzieci (60 chłopców i 20 dziewcząt) z otyłością (BMI > 95 pc) w wieku 7-17 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Badania przeprowadzono u dzieci z dokładnym przestrzeganiem zasad kwalifikacji i wykluczenia. Grupa badana została podzielona na dwie podgrupy – dzieci z otyłością i NAFLD (n=31) oraz dzieci z otyłością bez NAFLD (n=49). Grupę porównawczą stanowiło 15. dzieci dobranych pod względem płci i wieku o prawidłowych parametrach antropometrycznych (BMI) bez organicznych patologii narządowych diagnozowanych w z powodu czynnościowych chorób przewodu pokarmowego. U wszystkich dzieci przeprowadzono pomiary antropometryczne, wyliczono wskaźnik BMI oraz wyznaczono centyl BMI przy pomocy siatek centylowych OLAF. Oznaczono także aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotransferazy (GGTP), całkowite stężenie cholesterolu, triglicerydów, cholesterolu we frakcji HDL, LDL a także parametrów metabolizmu węglowodanów – stężenie glukozy oraz insuliny, na podstawie których wyliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR. U każdego pacjenta wykonano badanie ultrasonograficzne i oceniono stopień stłuszczenia wątroby (wg czterostopniowej skali wg Saverymuttu i wsp.). Stężenie ceramidów i kwasów tłuszczowych oznaczono metodą chromatografii gazowej. Całkowita wewnątrzwątrobowa zawartość lipidów (TILC) została oceniona przy użyciu spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego. W wyniku przeprowadzonych badań wykazano znamiennie wyższe całkowite stężenie ceramidów zarówno w całej grupie badanej jak i w grupie dzieci z NAFLD w porównaniu do grupy porównawczej. Stwierdzono dodatnią, istotną statystycznie korelację całkowitego surowiczego stężenia ceramidów z insuliną oraz HOMA–IR. Ponadto, u dzieci z NAFLD stwierdzono znamiennie wyższą aktywność ALT, GGTP i stężenie triglicerydów, większą całkowitą wewnątrzwątrobową zawartość lipidów oraz wyższą wartość BMI i obwodu talii w porównaniu z otyłymi dziećmi bez patologii wątroby. Całkowite stężenie ceramidów było znamiennie wyższe w całej grupie badanej a także w grupie dzieci z NAFLD w porównaniu do grupy porównawczej. Ponadto, stężenia poszczególnych ceramidów – mirystynowego, palmitynowego, palmitooleinowego,

stearynowego, oleinowego, behenowego oraz lignocerowego były istotnie wyższe w grupie dzieci z NAFLD. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację całkowitego surowiczego stężenia ceramidów z insuliną oraz HOMA-IR.

Kontynuacją prowadzonych przez Doktorantkę badań są wyniki przedstawione w drugiej pracy: „Serum concentration of fatty acids in children with obesity and nonalcoholic fatty liver disease" opublikowanej w Nutrition 2022, 21. W tej samej grupie badanych dzieci oceniano stężenie kwasów tłuszczowych. W przeprowadzonym badaniu oceniono nie tylko całkowite stężenie kwasów tłuszczowych ale także stężenia poszczególnych rodzajów kwasów tłuszczowych uwzględniając ich długość oraz stopień nasycenia. Stężenie kwasów tłuszczowych zostało oznaczone za pomocą chromatografii gazowej, po wcześniejszej ekstrakcji i następczej metylacji. Estry metylowe kwasów tłuszczowych rozpuszczono w heksanie i analizowano za pomocą chromatografu gazowego. Kwasy tłuszczowe zostały następnie podzielone na grupy w zależności od stopnia nasycenia na nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) oraz nienasycone kwasy tłuszczowe (UFA). Grupę nienasyconych kwasów tłuszczowych podzielono na dwie podgrupy w zależności od liczby podwójnych wiązań: jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFA) oraz wielonienasycone kwasy uwzględniając ich długość oraz stopień nasycenia. Stężenie kwasów tłuszczowych zostało oznaczone za pomocą chromatografii gazowej, po wcześniejszej ekstrakcji i następczej metylacji. Estry metylowe kwasów tłuszczowych rozpuszczono w heksanie i analizowano za pomocą chromatografu gazowego. Kwasy tłuszczowe zostały następnie podzielone na grupy w zależności od stopnia nasycenia na nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) oraz nienasycone kwasy tłuszczowe (UFA). Grupę nienasyconych kwasów tłuszczowych podzielono na dwie podgrupy w zależności od liczby podwójnych wiązań: jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFA) oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) – zależnie od lokalizacji wiązania wyróżniono n-3 PUFA i n-6 PUFA. Wykazano znamiennie wyższe całkowite stężenie kwasów tłuszczowych zarówno w całej grupie badanej jak i w grupie dzieci z NAFLD w porównaniu z grupą porównawczą. W grupie dzieci z NAFLD stwierdzono istotnie wyższą aktywność GGTP, większy obwód talii, a także wyższe wartości HOMA-IR i TILC w porównaniu z pozostałymi otyłymi dziećmi. Obserwowano znamiennie wyższy procent nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA) i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA) oraz niższy procent wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) w całkowitej puli kwasów tłuszczowych zarówno w całej grupie badanej jak i w podgrupie dzieci z NAFLD. W grupie badanej wykazano znamienną, dodatnią korelację całkowitego stężenia kwasów

tłuszczowych ze stężeniem cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglicerydów, insuliny, a także HOMA-IR. W żadnej z grup nie stwierdzono korelacji między TILC a całkowitym stężeniem kwasów tłuszczowych. Jednakże wykazano znamienną dodatnią korelację między TILC a procentowym udziałem SFA, a także ujemną korelację między TILC a procentowym udziałem PUFA.

W trzeciej pracy wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej : „Non-alcoholic fatty liver disease and lipotoxicity. Clinical and Experimental Hepatology" opublikowanej w Clinical and Experimental Hepatology (2021; 7, 1: 1–6) podsumowano najnowsze doniesienia na temat procesu lipotoksyczności oraz patogenezy niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby w populacji pediatrycznej. Wielu autorów zwraca uwagę na większe znaczenie rodzaju gromadzonych lipidów niż ich całkowitej ilości. Niektóre rodzaje lipidów (np. triglicerydy), które w głównej mierze odpowiadają za stłuszczenie wątroby, mogą jednocześnie wykazywać działanie protekcyjne poprzez gromadzenie nadmiaru cząsteczek, które w wolnej postaci byłyby hepatotoksyczne. W pracy przeglądowej omówiono udział poszczególnych lipidów w patogenezie NAFLD oraz podsumowano informacje na temat ich związku z procesem lipotoksyczności, insulinoopornością, stresem oksydacyjnym i innymi procesami odpowiedzialnymi za progresję choroby.

Jako efekt przeprowadzonych badań Doktorantka przedstawia wnioski, które odpowiadają celom pracy:

1. Podwyższone stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych u otyłych dzieci z NAFLD w porównaniu do grupy dzieci z prawidłową masą ciała, a także ich korelacje z parametrami metabolizmu węglowodanów i lipidów mogą sugerować ich udział w złożonej patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.
2. Brak korelacji całkowitego stężenia ceramidów oraz kwasów tłuszczowych z całkowitą zawartością wewnątrzwątrobową lipidów może świadczyć o tym, że ich nadmiar nie wpływa na zwiększenie stłuszczenia wątroby ale jest zużywany w procesie lipotoksyczności.
3. Dokładne ustalenie roli ceramidów i kwasów tłuszczowych a także ich poszczególnych rodzajów w rozwoju i progresji NAFLD może stworzyć potencjalne możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.

W mojej ocenie badania prowadzone przez lek. med. Natalię Kopiczko pod kierunkiem prof. Dariusza Lebensztejna, uznanego eksperta w dziedzinie hepatologii dziecięcej, stanowią istotny wkład w rozwój nauki na temat poszukiwania surowiczych markerów uszkodzenia hepatocytów, które mogłyby posłużyć do prowadzenia przesiewu populacyjnego oraz oceny przebiegu choroby u pacjentów ze stwierdzonym stłuszczeniem wątroby. Należy podkreślić, że dotychczasowe nieliczne doniesienia dotyczą w głównej mierze pacjentów dorosłych. Natomiast temat ten nie jest dokładnie poznany w wieku rozwojowym, co potwierdza zasadność prowadzonych badań w populacji otyłych dzieci, u których wczesne wykrycie choroby umożliwiłoby zapobieganie jej progresji.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań mają nie tylko znaczenie poznawcze, ale również mają wymiar praktyczny z klinicznego punktu widzenia. Uważam, że mogą się przyczynić do udoskonalenia metod diagnozowania oraz leczenia pacjentów pediatrycznych z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Należy podkreślić, że Doktorantkę cechuje duża konsekwencja w pracy naukowej oraz umiejętność współpracy zespołowej.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja lek. med. Natalii Kopiczko składająca się z trzech publikacji, a zatytułowana: „Ocena stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych w surowicy otyłych dzieci z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby" jest pracą wnoszącą nowe wartości poznawcze i praktyczne. Praca w pełni odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65.poz.595 z póź. zm.) oraz art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r.. Przepisy wpr. ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r. poz 1669 z póź. zm.)

Biorąc pod uwagę pionierski charakter pracy, niezwykle ważny pod względem poznawczym, naukowym i klinicznym, wnioskuję o wyróżnienie pracy pt.„Ocena stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych w surowicy otyłych dzieci z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby" autorstwa lek. med. Natalii Kopiczko.

W związku z powyższym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Natalii Kopiczko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska

Kierownik III Katedry Pediatrii

Kierownik Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii UM w Lublinie

Kierownik
Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska

Elżbieta Pac-Kożuchowska