

Szczecin 1/12/2018

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Tomasza Konończuka
p.t. „Rola sfingolipidów w patogenezie ostrego zapalenia trzustki”

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest jednym z najpoważniejszych stanów w gastroenterologii, związanym z ogólnoustrojowym zespołem odpowiedzi zapalnej. Mimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w diagnostyce chorób trzustki nadal u części chorych niemożliwe jest ustalenie etiologii OZT, a patomechanizmy jego powstawania, doprowadzające do różnego stopnia ciężkości choroby również nie do końca zostały wyjaśnione. U części chorych przebieg zapalenia jest łagodny, u innych doprowadza do wielonarządowej niewydolności, obciążonej wysoką 36-50% śmiertelnością. Występowanie tak różnych postaci OZT, niezależnych od czynnika etiologicznego ma bardzo istotne znaczenie kliniczne i determinuje dalsze decyzje terapeutyczne. Dlatego też podjęcie przez Autora tematyki związanej z patogenezą ostrego zapalenia trzustki i roli, jaką mogą w tym procesie odgrywać sfingolipidy uważam za bardzo cenne. Zaburzenia metabolizmu sfingolipidów wykazano w przypadku chorób przewodu pokarmowego, u podłoża których znajdują się zaburzenia proliferacji komórkowej oraz apoptozy. Należą do nich między innymi: nieswoiste choroby zapalne jelit, nowotwory jelita grubego, czy niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NASH). Dotychczas nie przeprowadzono doświadczeń, oceniających udział tej grupy związków w patogenezie ostrego zapalenia trzustki.

Przesłana mi do recenzji praca liczy 87 stron i zawiera poza wstępem omówienie i treść 2 prac oryginalnych oraz jednej poglądowej, które zgodnie z wymogami cyklu prac stanowią spójną całość w sensie tematycznym. Pierwszym autorem wszystkich trzech prac jest lek. med. Tomasz Konończuk, ubiegający się o tytuł doktora nauk medycznych. Prace oryginalne zostały opublikowane w renomowanych czasopiśmie z listy filadelfijskiej, których całkowity IF wynosi 6,645, a w związku z tym każda publikacja

została poddana wcześniej gruntownej recenzji i prezentowane wyniki nie budzą żadnych zastrzeżeń. Piśmiennictwo, pochodzące w głównej mierze z piśmiennictwa anglojęzycznego dobrane jest prawidłowo i uwzględnia w odpowiedniej proporcji zarówno starsze, fundamentalne dla badanych zagadnień publikacje jak i najnowsze doniesienia z wiodących pod względem znaczenia i współczynnika wpływu czasopism.

We Wstępie Autor pracy w syntetyczny sposób przedstawia zagadnienia dotyczące patogenezы, kliniki i leczenia ostrego zapalenia trzustki. W drugiej części wprowadzenia omawia tematykę związaną ze sfingomielinowym szlakiem transformacji sygnałów oraz ich rolą w patomechanizmie chorób układu pokarmowego. Ryciny umieszczone we Wstępie wpływają na większą przejrzystość omawianych zagadnień. Cały Wstęp potwierdza, iż Autor posiada bardzo dobrą teoretyczną znajomość tematyki rozprawy.

W drugiej części pracy autor bardzo zwięźle i przejrzysto omówił treść dwóch prac oryginalnych stanowiących rozprawę doktorską. Pierwsza z nich to: Plasma sphingolipids in acute pancreatitis. Konończuk T, Łukaszuk B, Żendzian-Piotrowska M, Dąbrowski A, Krzyżak M, Ostrowska L, Kurek K. Int J Mol Sci.2017 Dec 4;18(12).piiE2606; IF=3.687,MNiSW=30. Celem pracy było określenie aktywności sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów w osoczu pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki. Zbadano profil sfingolipidowy w osoczu 44 pacjentów z OZT, podzielonych na 3 grupy ze względu na ciężkość zapalenia. Wykazano istotne zmiany w stężeniach poszczególnych sfingolipidów w osoczu w czasie trwania OZT. Przede wszystkim stwierdzono zahamowanie syntezy ceramidu *de novo* w łagodnym i umiarkowanym OZT. Ważnym i nowatorskim odkryciem było stwierdzenie znacznego zwiększenia stężenia S1P w łagodnym OZT i jego obniżenie we wczesnym stadium ciężkiego OZT. Zgodnie z sugestią autora uzyskane wyniki wskazują, że może on stanowić marker prognostyczny ciężkości przebiegu OZT.

Druga praca oryginalna to : Cerulein-Induced Acute Pancreatitis Affects Sphingomyelin Signaling Pathway in Rats. Konończuk T, Łukaszuk B, Mikłosz A, Chabowski A, Żendzian-Piotrowska M, Kurek K. Pancreas.2018 Aug;47(7):898-

903;IF=2.958,MNiSW=30. Celem pracy było określenie aktywności sfingomielinowego szlaku transformacji sygnałów u szczurów z doświadczalnie indukowanym ostrym zapaleniem trzustki. Autorzy wykazali istotne zmiany w aktywności sfingomielinowego szlaku transformacji sygnałów w zależności od stopnia ciężkości OZT zarówno w mięszu trzustki, jak i w osoczu. Co więcej, prace Autora potwierdziły tezę, że zmiany w stężeniu związków sfingolipidowych mogą służyć jako biochemiczne markery OZT, co może w przyszłości zostać wykorzystane w rutynowej praktyce klinicznej. Trzecia z cyklu prac, stanowiących rozprawę doktorską to praca przeglądowa: „Epidemiologia i etiologia ostrego zapalenia trzustki” Konończuk T., Krzyżak M., Żendzian-Piotrowska M., Kurek K, opublikowana w *Medycynie Rodzinnej*, MNiSW=7. Stanowi znakomite uzupełnienie teoretyczne zagadnień podjętych przez Autora w pracach oryginalnych oraz wskazuje na możliwość ich zastosowania i znaczenia w rutynowej praktyce klinicznej.

Analiza statystyczna wszystkich przedstawionych prac nie budzi zastrzeżeń. Autor w przemyślany sposób odnosi rezultaty swoich badań do publikacji z piśmiennictwa wskazując na ich mocne i słabe strony oraz różnice metodologiczne pomiędzy poszczególnymi pracami. Dyskusje napisane są jasno i klarownie, potwierdzając znakomitą orientację Autora w zakresie omawianych zagadnień. Wnioski sformułowane zostały zwięźle, rzeczowo podkreślając znaczenie kliniczne uzyskanych wyników.

Projekt został zrealizowany w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku i jest wynikiem współpracy Zakładu Fizjologii, Zakładu Higieny, Epidemiologii i Ergonomii oraz Kliniki Gastroenterologii, która jest od wielu lat wiodącym w Polsce centrum leczenia chorób trzustki.

Podsumowując, rozprawa lek. med. Tomasza Konończuka stanowi nowatorskie i wielopłaszczyznowe opracowanie podjętej tematyki. Na podkreślenie zasługuje połączenie eksperymentu medycznego przeprowadzonego na zwierzętach, z badaniami laboratoryjnymi próbek krwi pobieranych od pacjentów w różnym stopniu ciężkości OZT. To połączenie badania doświadczalnego z badaniem pacjentów i uzyskanie

wyników mogących znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej zasługuje na szczególne uznanie.

Wobec powyższego stwierdzam, że praca lek. Med. Tomasza Konończuka p.t. **„Rola sfingolipidów w patogenezie ostrego zapalenia trzustki”** spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nie tylko o dopuszczenie lek. med. Tomasza Konończuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, ale również przyznanie pracy doktorskiej wyróżnienia „summa cum laudae”. Mam nadzieję, cykl prac przedstawionych na stopień doktora nauk medycznych i opublikowanych w renomowanych czasopismach stanowi dopiero początek dociekań naukowych Doktoranta i będzie On kontynuował rozpoczęte w doktoracie badania nad tymi bardzo ważnymi aspektami patogenezy ostrego zapalenia trzustki. Niewątpliwie dalsze analizy z wykorzystaniem roli, jaką mogą odgrywać sfingolipidy w etiopatogenezie różnych postaci ostrego zapalenia trzustki byłyby niesłychanie cennym uzupełnieniem obserwacji dokonanych w rozprawie doktorskiej.

Z poważaniem Anna Wiechowska-Kozłowska

