

II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8;
Tel. +48/81 7244 686, Fax. +48/81 7244 849

Prof. dr hab. n. med. Marek Gogacz

Lublin 22/06/2023

Ocena dysertacji doktorskiej lekarz **Angeliki Soboty-Grzeszyk** p.t.
„Ocena profilu sfingolipidów u pacjentek z endometriozą”

wykonanej pod kierunkiem naukowym

Prof. dr hab. n. med. Jacka Szamatowicza

Endometrioza jest estrogenozależnym schorzeniem przebiegającym z przewlekłym procesem zapalnym. Definiowana jest jako obecność czynnego endometrium (gruczołów i zrębu) lub tkanki endometroidalnej poza jamą macicy. Najczęściej zlokalizowana jest w obrębie narządów miednicy mniejszej a niekiedy nawet w oddalonych od narządów płciowych, miejscach organizmu. Schorzenie dotyczy przede wszystkim kobiet w wieku rozrodczym. Według różnych endometrioza dotyka około 10% żeńskiej populacji. Wśród kobiet z bolesnymi miesiączkami chorobę diagnozuje się w 40-60% , natomiast występowanie bezobjawowej endometriozy notuje się u 2-22% kobiet. Endometriozę uznaje się za najczęstszą przyczynę bólu w obrębie narządów miednicy mniejszej oraz stwierdza się ją wśród 13-33 % pacjentek ze zdiagnozowaną niepłodnością. Według niektórych autorów, chorobę stwierdzano u 37-74 % pacjentek, leczonych laparoskopowo z powodu przewlekłych dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej. Trudno oszacować precyzyjnie populację kobiet dotkniętych

M.G.

schorzeniem ze względu na brak testów diagnozujących schorzenie. Należy też uwzględnić kilkuletni interwał pomiędzy pojawieniem się objawów mogących sugerować obecność schorzenia a postawieniem ostatecznej diagnozy. Według niektórych autorów w ciągu ostatnich lat notuje się wzrost zachorowań na endometriozę co tłumaczy się większą liczbą miesiączek u współczesnych kobiet związanych ze spadkiem diety, większą świadomością kobiet oraz powszechnie dostępnymi metodami z zakresu diagnostyki obrazowej.

Endometrioza ze względu na towarzyszące dolegliwości oraz przewlekły charakter stanowi więc bardzo istotny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny.

Mimo dużego rozwoju nauk podstawowych z zakresu immunologii i genetyki patogenezę schorzenia nie jest do końca poznana. Ponadto nie dysponujemy obecnie czułym testem pozwalającym na wykrycie schorzenia.

Mając na uwadze powyższe przesłanki z wielkim zainteresowaniem przystąpiłem do analizy przedstawionej mi do oceny dysertacji. Tematyka podjęta przez doktorantkę jest aktualna i niosąca nadzieję dla milionów kobiet cierpiących z powodu endometriozy. Dotyka zarówno patogenezę schorzenia jak i biochemicznej metody diagnostyki opisywanej patologii. Koncentruje się na roli sfingolipidów w endometriozie, tematyce która nie jest dokładnie zbadana a literatura dotycząca przedmiotu i związana z nią liczbą badań, niewielka. Stąd tematykę jak i przeprowadzone badanie można uznać za pionierskie w tej dziedzinie. Zgłębienie tematyki sfingolipidów niesie duży potencjał w kontekście diagnostyki, profilaktyki jak i terapii wynikającej z poznania mechanizmów prowadzących do rozwoju schorzenia.

Przedstawiony do recenzji manuskrypt w twardej oprawie, składa się ze 112 stron w twardej oprawie, w tym 112 estetycznie i starannie przygotowanego wydruku komputerowego z szeregiem kolorowych rycin i tabel. Manuskrypt ma typowy układ i składa się z: wykazu skrótów użytych w publikacji, wstępu, celu pracy, materiału i metodyki, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa oraz spisu rycin i tabel. Na ostatniej stronie manuskryptu widnieje zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania.

W skróconej formie, pozwolę sobie poniżej poddać analizie treść recenzowanej dysertacji doktorskiej.

W niewątpliwie najobszerniejszym w dysertacji wstępie zawartym na trzydziestu stronach, doktoranka przedstawiła wyczerpujące i szczegółowe informacje dotyczące endometriozy odnoszące się do szeregu aspektów schorzenia: definicji, epidemiologii, symptomatologii, etiologii, patogenezy, patofizjologii, klasyfikacji oraz metod diagnostycznych. Przegląd piśmiennictwa kończą zawarte na 12 stronach dokładnie zestawione informacje dotyczące sfingolipidów: ich budowy, funkcji oraz ich roli w endometriozie na podstawie aktualnego stanu wiedzy. Te niezwykle interesujące związki chemiczne biorą udział w regulacji różnych procesów komórkowych: proliferacji, migracji, różnicowania, starzenia się komórek i apoptozy. Badane związki takie jak **sfingozyna** i **ceramid** odpowiadają za hamowanie wzrostu komórek i apoptozę, **sfingozyno-1-fosforan** zaś posiada właściwości antyapoptotyczne, przyczynia się do wzrostu i przeżywalności komórek, promowania angiogenezy oraz hamowania odpowiedzi immunologicznej. Cennym uzupełnieniem tej części dysertacji jest zbiór 13 rycin. Brakuje jednak informacji czy są to ryciny autorskie wykonane w oparciu o umieszczone w tej części dane literaturowe czy też są to kopie rycin umieszczonych w cytowanych publikacjach. Z dużym uproszczeniem w sposób popularnonaukowy przedstawiona została także definicja endometriozy na podstawie której można by mniemać, że ok. 90% kobiet dotkniętych jest schorzeniem.

N.G.

Cel pracy przedstawiony jest zwięźle i jasno w trzech punktach co ułatwia interpretację skomplikowanego układu badawczego. Celem pracy były:

- scharakteryzowanie profilu sfingolipidów we krwi, endometrium i fragmencie torbieli jajnika – by to cel wiodący
- przedstawienie udziału sfingolipidów w patogenezie schorzenia
- wartość diagnostyczna badanych sfingolipidów w kontekście diagnostycznym różnych postaci endometriozy.

Doktorantka podjęła ważny i aktualny kierunek badań z zakresu nauk podstawowych, pozwalający zrozumieć patogenezę schorzenia jak i mogący mieć także implikacje kliniczne w kontekście diagnozy schorzenia.

W rozdziale materiał i metody przedstawione zostały kryteria włączenia pacjentek do badania wraz określeniem odsetka kobiet z odniesieniem do zaawansowania schorzenia. W rozdziale tym umieszczone zostały także tabela i rycina w których zawarte zostało porównanie cech kliniczno-demograficznych, odsetka niepłodności, przeżytych porodów lub poronień w badanych grupach. Przejrzyście w kolejnej tabeli umieszczone zostały kryteria wykluczenia z badania. Umieszczenie tabel oraz ryciny do rozdziału powoduje większą przejrzystość przekazanych informacji i podnosi jego wartość merytoryczną. Na kolejnych stronach dokładnie zostały przedstawione informacje dotyczące sposobu pozyskiwania materiału do badania oraz szczegółowo została omówiona metodyka badania z wizualizacją graficzną zawartą na rycinie 14. Na stronie 44 w wierszu 3 dowiadujemy się, że krew była pobierana na EDTA, zatem w kolejnym wierszu powinien znajdować się wyraz „...osocza...” zamiast „...surowicy...”. W wierszu 24 na tej samej stronie w pierwszym zdaniu brakuje podmiotu.

Metodyka badania była adekwatna do realizacji celu badawczego. Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona prawidłowo, po zastosowaniu adekwatnych, ogólnie przyjętych testów i nie budzi zastrzeżeń.

M.G.

W badaniu użyto metody statystyczne, odpowiednie z uwagi na charakter i rozkład badanych zmiennych: test D'Agostino-Pearsona w celu oceny rozkładu wartości badanych parametrów, test nieparametryczny U Manna-Whitneya dla porównania wartości pomiędzy badanymi grupami. Wyniki przedstawiano w postaci mediany wraz z zakresem międzykwartylowym. Dla porównania wyników badanych parametrów pomiędzy grupami wykorzystano parametryczny test t-studenta. Wyniki przedstawiono w postaci średnich wartości wraz z odchyleniem standardowym. Stężenie badanych substancji skorelowano z wybranymi parametrami za pomocą testu korelacji liniowej Pearsona. Użyty zaś model regresji logistycznej umożliwił wytypowanie predyktorów wpływających na większe ryzyko wystąpienia endometriozy w grupie pacjentek z torbielą jajnika. W celu oceny wartości diagnostycznej badanych sfingolipidów w kontekście odróżnienia pacjentek z endometriozą zastosowano krzywe operacyjno-charakterystyczne wraz z kalkulacją pola pod krzywą (moc diagnostyczna testu).

Wyniki w czytelnej i ciekawej formie, zaprezentowane na 26 stronach wydruku komputerowego, pozwalają na szczegółowe zapoznanie się z badanymi cechami. Rozdział zawiera 7 tabel oraz 8 rycin z czytelnymi podpisami oraz tłumaczeniem zamieszczonych skrótów. W tabelach i rycinach zaznaczone są różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi parametrami pogrubioną czcionką co znacznie ułatwia analizowanie tej części pracy. Wśród przedstawionych wyników chciałbym wyróżnić analizę modelowaną statystycznego za pomocą korelacji liniowej i regresji logistycznej oraz przedstawienie wyników w formie tabeli wraz z porównaniem siły diagnostycznej badanych parametrów/sfingolipidów. Podkreślić należy, że sfingolipidy badane były w tkance endometrium, torbieli endometrialnej oraz we krwi pacjentek z endometriozą. Interesujące z punktu widzenia praktycznego są odnotowane wyższe stężenie **C18:1-Cer**, **C18-Cer** oraz **C20-Cer** we krwi pacjentek z endometriozą. **C18:1-Cer** oraz **Sph** natomiast, oceniane w surowicy krwi (**C24-Cer w endometrium**), mogą służyć do przewidzenia zmian o charakterze endometriozy u pacjentek z torbielą jajnika (analiza regresji logistycznej). Warto podkreślić, że test oceniający obecność endometriozy na podstawie oceny stężenia **C18:1-Cer** w surowicy krwi posiada wysoka czułość (90,5%)

M.G.

oraz swoistość (82,8%). Dodatkowa ocena glikoproteiny CA125 nie zmienia wartości diagnostycznej testu. Warto podkreślić także, że stężenie **C20-Cer** było istotnie wyższe we wszystkich badanych materiałach, natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy sfingolipidami, które istotnie różniły się w badanych grupach, w odniesieniu do badanych tkanek. Przedstawione i zaprezentowane wyniki są interesujące zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i praktycznego dla lekarza klinicysty. Zostało to zawarte we wniosku pierwszym.

W skrupularnie opracowanej pod względem merytorycznym dyskusji, na 9 stronach dysertacji doktorantka omówiła dokładnie uzyskane wyniki badań w odniesieniu do aktualnych danych literaturowych. Podkreśla, że do dnia dzisiejszego nie znaleziono wiarygodnych markerów badanego schorzenia. Tematyka pracy wpisuje się w aktualny nurt stworzenia wiarygodnego nieinwazyjnego testu diagnostycznego endometriozy oraz prób wyjaśnienia patogenezy schorzenia. W dyskusji podkreślona zostały znaczenie i rolę ocenianych sfingolipidów w tych aspektach.

Praca zakończona jest 3 wnioskami. Wnioski sformułowane są prawidłowo i zgodne są z celem badania oraz uzyskanymi wynikami.

Starannie przygotowane piśmiennictwo (strony 89-107) obejmuje 184 pozycje ułożona jest według kolejności pojawiania się w tekście dysertacji. W większości są to prace oryginalne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. Dobór cytowanych prac jest staranny i adekwatny do poruszanej problematyki. Bardzo dobrze świadczy o dobrej znajomości tematyki i krytycznym podejściu Autorki do publikowanych wyników.

Podsumowując, dysertacja **lekarz Angeliki Soboty Grzeszyk** p.t. „Ocena profilu sfingolipidów u pacjentek z endometriozą” jest starannie przygotowanym i zredagowanym opracowaniem oceniającym przydatność oceny profilu badanych parametrów diagnostyce schorzenia. Pozwala też lepiej zrozumieć mechanizmy patogenetyczne schorzenia. Świadczy o kompleksowym i dojrzałym podejściu doktorantki do omawianej problematyki. Autorka trafnie i dojrzałe podsumowuje uzyskane wyniki i wskazuje, że mogą one wyjaśnić mechanizmy leżące u podstaw

schorzenia oraz służyć jako cenne narzędzie diagnostyczne. Należy podkreślić wysiłki włożone przez autorkę w poszukiwaniu nowatorskich, metod diagnostycznych endometriozy w oparciu o aktualną wiedzę i nowoczesną metodykę. Doprecyzowanie metody diagnostycznej endometriozy w oparciu o kontynuację badań w tym kierunku na dużej grupie pacjentek, może pozwolić na stworzenie „profilu diagnostycznych” dla poszczególnych form endometriozy oraz uczynienie z nich ogólnodostępnego i powtarzalnego narzędzia co może przyczynić się do wczesnego rozpoznania patologii i poprawy opieki nad tą grupą pacjentek. Stąd należy jeszcze raz podkreślić, że obrady przez doktorantkę kierunek badań jest aktualny i słuszny.

Praca lekarza **Angeliki Soboty-Grzeszyk** „Ocena profilu sfingolipidów u pacjentek z endometriozą” spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane rozprawom doktorskim. Wobec powyższego w oparciu o art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 195 z późn.zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm), wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Angeliki Soboty-Grzeszyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wniosekuję ponadto o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Marek Gogacz
specjalista ginekologii
i położnictwa
1967024

