

## **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**Pani Angeliki Soboty-Grzeszczyk**

### **pt. Ocena profilu sfingolipidów u pacjentek z endometriozą**

Endometrioza jest powszechnym schorzeniem ginekologicznym, które dotyka wielu kobiet na całym Świecie. Jest to stan, w którym tkanka podobna do błony śluzowej macicy, zwanej endometrium, rozwija się poza jamą macicy, najczęściej w okolicy narządów rodnych. Ta nieprawidłowa lokalizacja tkanki endometrium może powodować wiele problemów zdrowotnych, między innymi takich jak: ból, niepłodność i zaburzenia miesiączkowania. Uciążliwości spowodowane tą chorobą mają również poważne konsekwencje społeczne i ekonomiczne. Nie można też pominąć wielu wyzwań jakimi są poprawa świadomości społecznej na temat endometriozy i konieczność większego wsparcia dla kobiet dotkniętych tą chorobą.

Przyczyny endometriozy nie są w pełni poznane. Istnieje wiele teorii dotyczących jej powstawania, w tym teoria wstecznego przepływu menstruacyjnego, teoria metaplazji i teoria związana z zaburzeniami immunologicznymi. Pomimo wielu badań i dostępnych obecnie ponad 30 tysięcy doniesień naukowych na temat endometriozy, wciąż trwa poszukiwanie dokładnego wyjaśnienia mechanizmów rozwoju tej choroby.

Sfingolipidy zaangażowane są w regulację różnych procesów komórkowych m.in. proliferacji, migracji, różnicowania, wzrostu, starzenia się komórek i apoptozy. W warunkach fizjologicznych sfingozyna i ceramid biorą udział w procesach hamowania wzrostu komórek oraz apoptozy, natomiast sfingozyno-1-fosforan (S1P) posiadający

właściwości antyapoptotyczne przyczynia się do wzrostu i przeżywalności komórek oraz zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej.

Rola sfingolipidów w patofizjologii endometriozy nie została dokładnie zbadana. Dostępne badania sugerują, że metabolizm sfingolipidów w endometriozie jest zaburzony. Wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost komórek endometrium w ektopowej lokalizacji może poprawić nasze na lepsze zrozumienie patofizjologii choroby. Pozwoli to stworzyć nowe modele diagnostyczne umożliwiające lepsze rozpoznawanie endometriozy oraz nowe modele terapeutyczne koncentrujące się na patofizjologii choroby. W konsekwencji przełoży się to na poprawę życia kobiet dotkniętych tą chorobą.

Temat przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej wydaje się być bardzo interesujący. Ewentualne wyniki i wnioski mogą być przydatne zarówno w badaniach naukowych jak i w codziennej praktyce klinicznej.

Przedstawiona mi do recenzji praca składa się ze 112 stron i została podzielona na 11 rozdziałów zgodnie z przyjętymi zasadami.

## **Wstęp**

We wstępie bardzo szeroko przedstawiono wszystkie istotne z punktu widzenia pracy zagadnienia związane z endometriozą oraz sfingolipidami. Rozdział ten jest urozmaicony odpowiednią ilością schematów. Zarówno zakres jak i jakość treści tej części pracy sprawiają, że jest ona doskonałym kompendium aktualnej wiedzy dla osób zainteresowanych tą tematyką.

## **Cel pracy**

Doktorantka prawidłowo założyła w swojej pracy cele o istotnym znaczeniu naukowym i klinicznym. Należy jednak wspomnieć, że forma podziału na cel wiodący, cel szczegółowy i „kolejny cel” mogła by zostać uproszczona, zwłaszcza poprzez prostsze opisanie akapitu „kolejny cel”.

Przeprowadzone badania miały odpowiedzieć na pytania:

1. Jaka jest charakterystyka profilu sfingolipidów we krwi, endometrium i fragmencie torbieli jajnika u pacjentek z endometriozą?
2. Jaki jest udział sfingolipidów w patogenezie endometriozy?
3. Czy badania sfingolipidów mają wartość diagnostyczną w różnicowaniu torbieli endometrialnych od torbieli jajnika o innym pochodzeniu?
4. Czy sfingolipidy mogą być przydatnymi markerami rozpoznania endometriozy?

### **Materiał i metody**

Pacjentki biorące udział w badaniu były rekrutowane w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Oznaczenie sfingolipidów odbyło się w Zakładzie Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Próbkę do badania pobrano w latach 2019 – 2021. Zgoda na badanie została udzielona przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Zarówno grupa badana jak i kontrolna została dobrana prawidłowo. Do badania zakwalifikowano pacjentki, u których przeprowadzono laparoskopię oraz potwierdzono histopatologicznie endometriozę. Pacjentki te stanowiły grupę badaną. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano pacjentki, u których przeprowadzono laparoskopię oraz rozpoznano histopatologicznie inne nieendometrialne torbiele jajników. Po rozpatrzeniu kryteriów włączenia w badaniu wzięły udział 74 pacjentki.

### **Wyniki i dyskusja**

Wyniki zostały przedstawione czytelnie w formie tabel a miejscach istotnych dodatkowo wzbogacone dodatkowo.

W grupie kobiet z endometriozą Doktorantka wykazała statystycznie istotny wzrost stężeń C18:1-Cer, C18-Cer oraz C20-Cer w surowicy, Sph, SPA, S1P, C20-Cer, C22-Cer, C24:1-Cer, C24-Cer i LacCer 16 w endometrium oraz Sph, S1P, C16-Cer, C18:1-Cer, C18-

Cer, C20-Cer, C22-Cer, C24-Cer i LacCer 16 w torbieli jajnika, a także statystycznie istotny spadek stężenia Sph w surowicy oraz stężenia C18-Cer w endometrium w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wzrost stężenia C24 Ceramidu w endometrium oraz C18:1 Ceramidu w surowicy krwi wiązał się odpowiednio z ponad 13-krotnie i 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia endometriozy w grupie kobiet z torbielą jajnika, natomiast spadek stężenia sfingozyny w surowicy pacjentek z endometriozą zwiększał to ryzyko ponad 7-krotnie.

Ponadto wykazano, że ocena stężeń C18:1 Ceramidu w surowicy oraz C24 Ceramidu w endometrium pozwala odróżnić pacjentki z endometrialnymi torbielami jajnika od pacjentek z innymi nieendometrialnymi torbielami jajnika.

W związku z tym, że w obu grupach były pacjentki w różnych fazach cyklu to czy zaobserwowano różnice w oznaczeniach biochemicznych surowicy i endometrium w fazie folikularnej i lutealnej?

Dyskusja została przeprowadzona wyczerpująco i rzetelnie. Doktorantka wykazała się umiejętnością właściwego doboru piśmiennictwa i w odpowiednim zakresie skonfrontowania z nim uzyskanych wyników.

## **Wnioski**

Doktorantka przedstawiła 3 prawidłowo sformułowane wnioski które wynikają z celów pracy i przeprowadzonych badań.

1. Sfingolipidy są związkami chemicznymi odgrywającymi znaczącą rolę w patogenezie endometriozy, a szczególnie C18:1 Ceramid, który jest niezależnym czynnikiem wpływającym na ryzyko wystąpienia endometriozy w grupie kobiet z torbielą jajnika oraz C24 Ceramid, który pozwala odróżnić pacjentki z torbielami endometrialnymi od pacjentek z torbielami jajnika o pochodzeniu innym niż endometrioza. Wyniki te sugerują, że ocena C24 Ceramidu

w endometrium może być rekomendowana dla rozróżnienia pacjentek z endometrialnymi i nieendometrialnymi torbielami jajnika.

2. Sfingozyna, która nie wykazuje działania apoptotycznego na komórki endometrium pacjentek z endometriozą, również może być uznana za niezależny czynnik wpływający na wystąpienie endometriozy w grupie kobiet z torbielą jajnika.

3. Badane sfingolipidy, w szczególności C18:1 Ceramid oraz C24 Ceramid mogą być brane pod uwagę jako biomarkery endometriozy. Zdefiniowanie roli sfingolipidów w patogenezie endometriozy pozwalające na ich użycie w schematach diagnostycznych wymaga dalszych badań.

### **Piśmiennictwo**

Rozdział ten zawiera obszerną bibliografię składającą się aż z 184 pozycji uporządkowanych zgodnie z kolejnością zamieszczenia w tekście.

### **Podsumowanie recenzji**

Pracę Pani Angeliki Soboty-Grzeszczyk oceniam jako interesującą i pożyteczną. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą w zakresie endometriozy i sfingolipidów. Wszystkie części pracy zostały przedstawione bardzo rzetelnie. Mam nadzieję, że doktorantka w przyszłości będzie kontynuowała prace badawcze związane z tą tematyką. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone przepisami prawa o stopniach naukowych i tytule naukowym.

W związku z tym przedstawiam Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pani Angeliki Soboty-Grzeszczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

z wyrazami szacunku

Podpis elektroniczny: Michał Jerzy Radwan