

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej lek. Mariana Lecha Malinowskiego
pt. „Wpływ suplementacji hormonalnej na stężenie wybranych adipokin po
ovariectomii – model eksperymentalny”.**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Promotor pomocniczy: dr n. med. Arkadiusz Baran

Średni wiek wystąpienia naturalnej menopauzy u kobiet w krajach rozwiniętych wynosi około 50 lat. W Polsce średni wiek menopauzy wynosi 51,25 lat. Dzięki postępom medycyny i opieki zdrowotnej średnia długość życia kobiet wydłużyła się do 80 lat. Oznacza to, że aż jedna trzecia życia przeciętnej kobiety przypada na okres około i pomenopauzalny, a problemy zdrowotne związane z menopauzą dotyczą w Polsce około 5 milionów kobiet po 50 roku życia.

Mechanizmy prowadzące do występowania dolegliwości zespołu menopauzalnego nadal nie są jednoznacznie wyjaśnione. Taki niejednoznaczny udział w fizjologicznych procesach okresu menopauzy mają aktualnie intensywnie badane związki – adipokiny. Ze względu na ich liczne związki z układem rozrodczym można przypuszczać, iż uczestniczą one również w przemianach menopauzalnych.

Zatem problem jaki podjął się rozstrzygnąć Doktorant dotyczący zmian stężenia ghreliny i rezystyny w osoczu w eksperymentalnym zwierzęcym modelu menopauzy oraz ich związku z suplementacją hormonalną jest nowatorski i wpisuje się w aktualne kierunki poszukiwania czynników, które pozwolą lepiej poznać okres menopauzy u ludzi.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 154 strony maszynopisu, a jej bibliografia zawiera 252 pozycje dobranych poprawnie, głównie najnowszych publikacji

dotyczących omawianego zagadnienia. W pracy zamieszczono 33 tabele, 49 wykresów i 11 rysunków.

Układ pracy można nazwać konwencjonalnym, powszechnie przyjętym w dysertacjach doktorskich z dziedziny medycyny. Zawiera bowiem, za spisem treści: wstęp, który jest niezbędny do uzyskania właściwych informacji wprowadzających nas w problematykę podjętego badania, cele pracy, materiał i metody, wyniki przeprowadzonych badań, dyskusję, wnioski, podsumowanie, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel, wykresów i rysunków, wykaz skrótów oraz piśmiennictwo. Przywołane części tworzą logicznie powiązaną całość.

Część dotycząca teoretycznej analizy problemu liczy 20 stron. Zawiera się w niej wstęp, w którym Autor definiuje menopauzę, przedstawia zmiany hormonalne w okresie naturalnej menopauzy oraz menopauzy chirurgicznej i informacje dotyczące hormonalnej terapii. W drugiej części teoretycznego przedstawienia tła problematyki zatytułowanej „założenia pracy” wyczerpująco omawia zagadnienia związane z badanymi adipokinami ghreliną i rezystyną, z których najistotniejsze są informacje o związku tych adipokin z cyklem płciowym i płodnością.

W części empirycznej pracy Doktorant postawił sobie jako cele: 1. Sprawdzenie, czy ovariectomia ma wpływ na osoczowe poziomy rezystyny i ghreliny w doświadczalnym modelu zwierzęcym; 2. Sprawdzenie, czy suplementacja hormonalna ma wpływ na osoczowe poziomy rezystyny i ghreliny w doświadczalnym modelu zwierzęcym; 3. Sprawdzenie, czy osoczowe poziomy rezystyny i ghreliny zmieniają się w czasie badania doświadczalnego modelu zwierzęcego. Cele pracy są zrozumiałe i prawidłowo sformułowane.

Doktorant zdecydował się zbadać funkcjonowanie rezystyny i ghreliny po ovariectomii w doświadczalnym modelu zwierzęcym oraz sprawdzić potencjalny wpływ suplementacji hormonalnej estrogenowej i estrogenowo-testosteronowej. Badania zostały przeprowadzone na samicach szczurów rasy Wistar wyselekcjonowanych w taki sposób, aby były w tej samej fazie cyklu. Autor wyróżnił dwie grupy kontrolne: K1, którym tylko założono kaniule i K2, którym założono kaniulę i pozorowano ovariectomię oraz trzy grupy badane: pierwszą, której wykonano ovariectomię, drugą, której wykonano ovariectomię i podano estradiol oraz trzecią, której wykonano ovariectomię i podano estradiol i testosteron. Wszystkie grupy liczyły po osiem sztuk. Badanie trwało 6 dni, podczas których codziennie pobierano krew od tego samego szczura za pomocą specjalnego portu umiejscowionego w żyłę szyjnej zewnętrznej i prawym przedsionku serca. Pobrane próbki krwi po odpowiednim przygotowaniu poddawano badaniu ELISA. W części metodyka Doktorant przedstawił

szczegółowe protokoły zabiegów jakim poddawane były badane samice, w części były to protokoły opracowane samodzielnie na potrzeby niniejszego badania. Tę część Dysertacji oceniam bardzo dobrze.

Wyniki badań Doktorant podzielił na cztery części. W pierwszej przedstawił podstawowe statystyki opisowe dla ghreliny, rezystyny i estradiolu u badanych szczurów. W trzech kolejnych częściach przedstawił analizy dotyczące zmiany stężeń ghreliny, rezystyny i estradiolu po wykonanej ovariectomii, a następnie po zastosowaniu suplementacji estrogenowej lub estrogenowo-testosteronowej oraz zmiany stężeń ghreliny, rezystyny i estradiolu w trakcie badania. Każda z trzech części dotycząca poszczególnych badanych parametrów została zakończona podsumowaniem. Taki układ przedstawienia wyników jest przejrzysty i ułatwia śledzenie realizacji założonych celów. Autor zastosował dobrze dobrane metody statystyczne do analizy wyników, co dało bardzo dobre podstawy do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków z przeprowadzonego badania.

O dojrzałości badawczej Autora świadczy również rozdział, w którym Autor dyskutuje swoje wyniki z wynikami innych autorów. Autor wykorzystał 252 zróżnicowane źródła bibliograficzne, co dało mu możliwość rzetelnej prezentacji problemu i prawidłowej dyskusji zagadnienia.

Na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań Doktorant wyciągnął sześć wniosków odpowiadających na postawione cele badawcze. Autor stwierdził, iż 1. są istotne różnice w biologii cyklu płciowego szczura i człowieka, które utrudniają proste międzygatunkowe przełożenie wyników, ale otrzymane wyniki dają podstawę do dalszej analizy przedstawionego problemu; 2. Stwierdził istotną statystycznie różnicę w osoczym stężeniu rezystyny od 4 dnia po ovariectomii w doświadczalnym modelu zwierzęcym; 3. Stwierdził istotną statystycznie zmianę stężenia rezystyny w czasie badania; 4. Dodanie testosteronu do suplementacji estradiolem istotnie zmienia stężenia osoczowe rezystyny; Stwierdził istotną statystycznie różnicę w osoczym stężeniu ghreliny w 5. dniu po ovariectomii; 6. Dodanie testosteronu do suplementacji estradiolem niweluje zmiany w poziomie ghreliny.

Wnioski powinny zainteresować badaczy zajmujących się problematyką okresu okołomenopauzalnego kobiet i w przyszłości mogą mieć wymiar praktyczny podkreślający wartość przeprowadzonego badania.

Uwagi do przedłożonej Dysertacji:

1. Wniosek pierwszy w moim odczuciu powinien być wnioskiem ostatecznym, ponieważ podsumowuje on niejako wnioski z przeprowadzonego badania i wskazuje na potrzebę dalszych badań w przywołanym zakresie.
2. Rozdziały i podrozdziały powinny mieć nadane numery, które znalazłyby się również w spisie treści. Sugerowałabym również nie używanie w spisie treści skrótów.
3. W tekście Autor nie ustrzegł się błędów stylistycznych i literowych.

Przedstawione uwagi mają raczej charakter techniczny i nie umniejszają wartości przedstawionej mi do oceny pracy.

Reasumując merytoryczna strona pracy zasługuje na uznanie i nie budzi zastrzeżeń. Praca jest ciekawa, wnosi nowe treści do problematyki związanej z okresem okołomenopauzalnym. Wyniki z pewnością mogą być inspiracją do dalszych badań ukierunkowanych na zwalczanie dolegliwości okresu menopauzalnego i poprawę jakości życia kobiet poprzez odpowiednio dobrane terapie. Praca od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i nie zaburza logiki rozumowania.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dn.14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595; z późn. zm.) określonej dalej Ustawą, zatem wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. Mariana Lecha Malinowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Marek Bęga