

**PROF.DR HAB. N. MED. TOMASZ PERTYŃSKI**

## **R E C E N Z J A**

**ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**LEK. MED. MARIANA LECHA MALINOWSKIEGO**

**P.T. „ WPŁYW SUPLEMENTACJI HORMONALNEJ NA STĘŻENIE WYBRANYCH**

**ADIPOKIN PO OVARIECTOMII MODEL EKSPERYMENTALNY „**

**PROMOTOR PRACY: PROF. DR HAB. N. MED. GRZEKORZ JAKIEL**

**PRPMOTOR POMOCNICZY PRACY : DR N. MED. ARKADIUSZ BARAN**

**Przedstawiona mi do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych jest niezmiernie interesująca gdyż porusza problemy wieku menopauzalnego ,którymi się przez wiele lat zajmowałem, po drugie także moja praca habilitacyjna wykonana w czasie pobytu stypendialnego w Niemczech posiadała ważną część eksperymentalną a po trzecie – może najważniejsza to to ,że promotorem tej rozprawy jest wybitny ginekolog – Prof. Dr hab. n. med. GRZEGORZ JAKIEL który nie podjął by się promotorstwa gdyby praca ta miała niski poziom merytoryczny albo była niewłaściwie przygotowana.**

### **WSTĘP**

**Wstęp do prezentowanej rozprawy wprowadza Czytelnika w problemy wieku menopauzalnego, ze zwróceniem szczególnej uwagi na problem usunięcia jajników w wieku przed lub w trakcie menopauzy.**

**Autor podejmuje pracę mającą dokonać porównania pomiędzy statusem obiektu z usuniętymi gonadami i dokonania porównania uzyskanych wyników do prawidłowo funkcjonującego organizmu.**

**Podstawą badania w niniejszej rozprawie jest ocena związków adipokin z układem rozrodczym .**

**Wiek wystąpienia menopauzy autor podaje na 52 rok życia opierając się na publikacji z 1974 roku kiedy istnieje wiele nowszych publikacji polskich określających wiek wystąpienia menopauzy w Polsce na 49-50 rok życia.**

**Ważnym jest stwierdzenia produkcji wytwarzanych androgenów w zachowanych jajnikach podkreślając ich przekształcanie w estron. Głównym miejscem ich przetwarzania jest tkanka tłuszczowa co ma ogromne znaczenie kliniczne u kobiet z otyłością lub nadwagą w okresie menopauzalnym życia.**

**Określenie autora że „otyłość ma wpływ na wiele następstw menopauzy , paradoksalnie niekoniecznie pozytywnych „ - jest określeniem jednak dość dalekim od realiów klinicznych jakimi są estrogeno zależne choroby nowotworowe wieku menopauzalnego.**

**Autor rozprawy podaje podstawowe problemy wieku menopauzalnego zwracając także uwagę na problemy zmian psychicznych .**

**W sposób ogólny omawia stosowanie estrogenów dla leczenia objawów naczynioruchowych.**

**Omawiając problem związku wystąpienia menopauzy po ovariectomii podkreśla szybkie wystąpienie typowych objawów menopauzalnych określając ,iż „pryzwyczajenie się organizmu do nowej sytuacji hormonalnej sprawie ,że jest to okres dla kobiety niezwykle nieprzyjemny „.**

**Hormonalna terapia menopauzalna jest przez autora omówiona skrótowo w oparciu o dawno wykonane i poddane wielokrotnej ocenie – często negatywnej badania.**

**Sądzić należy ,że istotnym w tym fragmencie pracy powinny być rekomendacje amerykańskie i brytyjskie podawane w ostatnich latach obiektywnie podające aktualne poglądy na te zagadnienia.**

## **ZAŁOŻENIA PRACY**

Podstawą prezentowanych założeń pracy jest stwierdzenie, że tkanka tłuszczowa jest istotnym miejscem metabolizmu hormonów płciowych.

Autor omawia adipokiny mające być przedmiotem badań.

Praca podaje obszernie omówienie ghreliny zwracając nazywanej często „hormonem głodu”, prowadząca kontrolę apetytu człowieka.

Interesujący jest paragraf opisujący powiązanie ghreliny z cyklem płciowym, podkreślający istotny związek pomiędzy insulinoopornością a niepłodnością na przykład w zespole policyklicznych jajników czy zaburzeń płodności w otyłości.

Kliniczne znaczenie ma stwierdzenie, że ghrelina blokuje wydzielanie FSH i LH na poziomie podwzgórza (GnRH) a pobudza ich wydzielanie w sposób bezpośredni.

Istotnym dla wykonywanych badań autora jest stwierdzenie, że aktywność ghreliny jest inna u szczurów niż u człowieka a także, że istnieje system kontroli opartej na ghrelinie wiążącej funkcjonowanie jajnika ze stanem energetycznym organizmu.

Z kolej autor omawia problem rezystyny której poziom zwiększa się w otyłości zarówno indukowanej dietą jak o podłożu genetycznym.

Interesującym jest istotna klinicznie wiadomość o powiązaniu rezystyny z mechanizmami sterującymi powstawaniem i regulacją stanu zapalnego co ma istotne znaczenia np. w miażdżycy tętnic wieńcowych czy otyłości.

Autor rozprawy podaje związki pomiędzy rezystyną a insulinoopornością, tkanką tłuszczową, gospodarką węglowodanową a cyklem płciowym.

## **CELE PRACY**

1./Sprawdzenie czy ovariectomia ma wpływ na osoczowe poziomy rezystyny i ghreliny w doświadczalnym modelu zwierzęcym

2./Czy suplementacja hormonalna ma wpływ na osoczowe poziomy rezystyny i ghreliny w doświadczalnym modelu zwierzęcym

3./Czy osoczowe poziomy rezystyny i ghreliny zmieniają się w czasie badania doświadczalnego modelu zwierzęcego.

## **MATERIAŁ I METODY**

Autor dzieli wyselekcjonowane samice szczurów na pięć grup z których każda liczyła po 8 zwierząt.

1./grupa kontrolna – bez podawania leku

2./grupa kontrolna – bez podawania leku ,operacja pozorowana

3./grupa badana – zwierzęta poddane ovariectomii

4./grupa badana II –zwierzęta poddane ovariectomii i z suplementacją 17beta –estradiolu

5./grupa badana III – zwierzęta poddane ovariectomii z suplementacją 17 beta estradiolu i testosteronu

Doktorant pisze o estradiolu i testosteronie , że „ aktualna tendencja terapeutyczna ich wykorzystywania opiera się na spostrzeżeniu o ich synergistycznym działaniu „

Jak wynika z paragrafu SELEKCJA SZCZURÓW autor dokonuje starannej selekcji materiału zwierzęcego, opisuje metody pobierania próbek krwi i ich przechowywania.

Nie mam zastrzeżeń do metod analizy statystycznej zastosowanych w rozprawie oraz metod przeprowadzania doświadczeń zwierzęcych.

## **WYNIKI**

Uzyskane wyniki zamieszczona są w załączonych tabelach i wykresach.

Autor stwierdza ,że osoczowy poziom ghreliny zmienia się w trakcie badania w sposób statystycznie istotny ale zmiany te nie są tak duże aby wykazać istotność w porównaniu dzień-po dniu.

Ważnym jest stwierdzenie ,że poziom ghreliny przy suplementacji estradiolem powraca w 5 dniu do poziomu z dnia „O” a przy suplementacji estradiolem i testosteronem powoduje ,że poziom ghreliny wzrasta od dnia „2” i nie powraca do poziomu z dnia „O”.

Dane dotyczące rezystyny zawarte są w licznych tabelach i krzywych.

W podsumowaniu uzyskanych wyników autor podaje ,że ovariectomia u szczurzyk ma wpływ na osoczowe poziomy rezystyny.

Wyniki przeprowadzonego badania sugerują ,że zastosowanie suplementacji testosteronem i estradiolem niweluje zmiany związane z ovariectomią ale przy braku istotności statystycznej w porównaniu z grupami kontrolnymi.

Autor stwierdza ,że uzyskał silniejszy wpływ suplementacji testosteronem i estradiolem przez cały okres badania niż jak przy suplementacji estradiolem.

## DYSKUSJA

### ESTRADIOL

W paragrafie tym autor rozprawy podkreśla istnienie różnic w problemach hormonalnych u szczurów i człowieka.

Z kolei omawia cykl płciowy szczura, który to – moim zdaniem – winien być omówiony we wstępie do niniejszej pracy.

Cytowani przez doktoranta autorzy stwierdzili niski poziom estradiolu w cyklu płciowym szczura wzrastający jedynie w fazie proestrous co – zdaniem autora pracy tłumaczy brak istotnych zmian u samic szczura po ovariectomii.

Z kolei omawia wyniki przeprowadzonych badań doświadczalnych zwracając uwagę na zachowanie się estradiolu u samic szczura w kolejnych dniach po zabiegu ovariectomii .

Na podstawie wykonanych doświadczeń autor przyjmuje, że suplementacja estradiolem nie wpływa na poziom estradiolu w przeprowadzonym badaniu mimo, że zastosowana dawka estradiolu odpowiada dawkowaniu estradiolu u ludzi.

Uważam, że nie ma określonej i zalecanej dawki u ludzi gdyż zależy ona od celu zastosowania i wielu klinicznych czynników.

Wartym podkreślenia jest stwierdzenie, że – jak podaje autor- „ w wielu pracach badawczych ( u samic szczura) potwierdzono wpływ suplementowanego estradiolu „ a powodem nie stwierdzenia tego w wykonywanej pracy badawczej był stres pooperacyjny.

Sugerowane przez autora rozprawy „ działanie suplementacji testosteronu i estradiolu ....jest wykorzystywane w leczeniu ludzi np. zmian urogenitalnych związanych z menopauzą „ –jednak nie stosowanie testosteronu w wielu krajach wynika z nie odnajdywania podstawy klinicznej w leczeniu dolegliwości około i pomenopauzalnych.

## REZYSTYNA

Autor potwierdza, że poziom rezystyny nie zmienia się po ovariectomii co jest zgodne z innymi publikacjami.

Uzyskane przez doktoranta wyniki zgodne są z wynikami innych badaczy a stwierdzenie, że suplementacja estrogenowo-testosteronowa ma większy wpływ na osoczowy poziom rezystyny niż tylko estrogenowa odpowiada z danymi innych autorów.

Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych i po ovariectomii różnią się od wyników prac innych autorów co doktorant przypisuje wpływem stresu na osoczowy poziom rezystyny.

## GHRELINA

Wyniki badań cytowane przez doktoranta wskazują na interesujące rezultaty badań u kobiet .

**Szczególnie ważny jest poziom ghreliny u kobiet z PCO w związku z otyłością i insulinoopornością.**

**Cytowani przez autora badacze niemieccy sugerują związek zmian w poziomie ghreliny w zespole PCO które zależą od insulinooporności a nie od hiperandrogenemii.**

**W przeprowadzonych przez doktoranta badaniach doświadczalnych istotnym było czy osoczowy poziom ghreliny zmienia się w cyklu płciowym.**

**W wynikach badań uzyskanych w tej rozprawie brak istotnych statystycznie zmian w poziomie ghreliny w grupach kontrolnych i w grupie z ovariectomią.**

**Rezultatem przeprowadzonych badań jest stwierdzenie istotnej statystycznie różnicy w osoczym poziomie ghreliny w 5 dniu po ovariectomii.**

**Pracę kończy 6 wniosków zaprezentowanych przez doktoranta.**

## **WNIOSKI**

- 1./ Stwierdza występowanie istotnych różnic w biologii cyklu płciowego u szczura i człowieka ,które utrudniają proste międzygatunkowe przełożenie wyników , ale otrzymane wyniki dają podstawę do dalszej analizy przedstawionego problemu**
- 2./Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w osoczym poziomie rezystyny od 4 dnia po ovariectomii w doświadczalnym modelu zwierzęcym.**
- 3./Stwierdzono istotne statystycznie zmiany w poziomie rezystyny w czasie badania**
- 4./Dodanie testosteronu do suplementacji estradiolem statystycznie istotnie zmienia poziomy osoczowe rezystyny.**
- 5./ Stwierdzono obecność istotnej statystycznie różnicy w osoczym poziomie ghreliny w 5 dniu po ovariectomii**
- 6./Dodanie testosteronu do suplementacji estradiolem niweluje zmiany w poziomie ghreliny .**

## **KOŃCOWE UWAGI RECENZENTA**

**Przedstawiona praca wymagała szerokich przygotowań literaturowych opartych przede wszystkim o obszerne piśmiennictwo prezentujące wyniki badań na zwierzętach.**

**Podzielam zdanie doktoranta ,że punkt 1 wniosków - o znacznej różnicy cyklu płciowego u samic szczurów i kobiet - zdecydowanie ogranicza zastosowanie przeprowadzonych przez autora rozprawy badań do pogłębienia wiedzy klinicznej przedmiotu.**

**Jestem natomiast w pełni przekonany ,że publikacja tej pracy w literaturze doświadczalnej może spotkać się z zainteresowaniem czytelników.**

**W dołączonym do rozprawy ,obszernym piśmiennictwie liczącym aż 252 pozycje jedynie 2 pozycje są od polskich autorów choć wiele z publikacji dotyczących problematyki menopauzalnej było godnych zamieszczenia.**

**Szczególnie interesujące dla Czytelnika są dane z piśmiennictwa dotyczące znaczenia ghreliny w problematyce PCO co może być zastosowane w postępowaniu klinicznym .**

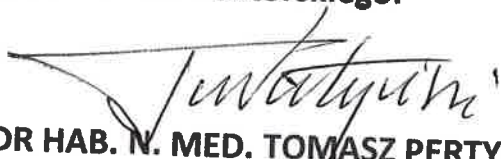
**Na podstawie zapoznania się z prezentowaną rozprawą stwierdzam z uznaniem wielkie zainteresowanie lek. MALINOWSKIEGO trudną i żmudną pracą doświadczalną.**

**O Jego umiejętnościach i wiedzy badacza może świadczyć wykonanie przedstawionego cyklu badań natomiast o właściwym stosunku nowoczesnego i właściwie przygotowanego badacza może wskazywać krytyczny stosunek doktoranta do uzyskanych wyników i ograniczonego ich zastosowania w problematyce klinicznej wieku menopauzalnego u kobiet.**

**Biorąc pod uwagę doskonałe wykonanie pracy doświadczalnej , rozległe studia literaturowe , okazaną wiedzę i doskonałą współpracę z wybitnym Promotorem rozprawy Prof. GRZEGORZEM JAKIELEM zwracam się do Wysokiej Rady Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o**



skierowanie pracy lek. MARIANA LECHA MALINOWSKIEGO do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.



PROF.DR HAB. N. MED. TOMASZ PERTYŃSKI