

Prof. dr hab. Irena Frydecka  
Instytut Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej PAN  
ul. Rudolfa Weigla 12; 53-114 WROCLAW

Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/13871/2024 P  
Data:2024-08-02

06-08-2024  
Wch  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
zastępca przewodniczącego  
M. Podhorska-Okolow  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Wrocław, 10.07.2024 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	02-08-2024
L. dz. RN-BM/	MOB

### Ocena

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne lek. Katarzyny Paczkowskiej  
z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pt.  
„Markery zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników”**

Badanie zaburzeń metabolicznych, hormonalnych, antropometrycznych u chorych na zespół policystycznych jajników (PCOS) jest przedmiotem intensywnych badań. Jest on jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych diagnozowanych wśród kobiet w wieku rozrodczym. Prezentacja kliniczna PCOS różni się między chorymi obejmując hiperandrogenizm, cykle anowulacyjne, policystyczną morfologię jajników i szereg zaburzeń metabolicznych, zmian morfologicznych i zaburzeń psychicznych.

Rozprawa doktorska oparta jest o trzy publikacje, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej wiodący udział został poświadczony przez oświadczenia współautorów:

1. Paczkowska K, Rachoń D, Berg A, Rybka J, Kapczyńska K, Bolanowski M, Daroszewski J. *Specific Alteration of Branched-Chain Amino Acid Profile in Polycystic Ovary Syndrome*. Biomedicines. 2023 Jan 1;11(1):108. doi: 10.3390/biomedicines11010108  
**IF: 4.7; MEiN score: 100**

2. Paczkowska K, Rachoń D, Berg A, Rybka J, Kapczyńska K, Bolanowski M, Daroszewski J. *Alteration of Branched-Chain and Aromatic Amino Acid Profile as a Novel Approach in Studying Polycystic Ovary Syndrome Pathogenesis.*

Nutrients. 2023 Sep 26;15(19):4153. doi: 10.3390/nu15194153

**IF: 5.9; MEiN score: 140**

3. Paczkowska K, Sobczuk J, Zawadzka K, Jędrzejuk D, Zembska A, Konieczny J, Kaszubkiewicz-Wardęga D, Bolanowski M, Daroszewski J. *Circulating levels of irisin and meteorin-like protein in PCOS and their correlation with metabolic parameters.*

[Ahead of print in Endokrynologia Polska; doi: 10.5603/ep.99111]

**IF: 2.1; MEiN score: 70**

Celem rozprawy była ocena funkcji wydzielniczej tkanki mięśniowej i jej rola w patogenezie zaburzeń metabolicznych PCOS. Dwie pierwsze prace wykonane były we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku oraz z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu. Badania dotyczyły zaburzeń w profilu aminokwasów w osoczu u pacjentek ze zdiagnozowanym PCOS oraz ich związku z czynnikami antropometrycznymi, biochemicznymi i hormonalnymi. Badano stężenia aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) oraz aromatycznych (AAA). Trzecia publikacja dotyczyła oceny osoczowego stężenia miokina: iryzyny i peptydu podobnego do meteoryny (Metrlnl) w grupie pacjentek z PCOS i zależności między stężeniem tych cząsteczek a nasileniem zmian parametrów metabolicznych.

Wykonano:

1. Ewaluację surowiczego stężenia BCAA i AAA jako czynników różnicujących PCOS z grupą kontrolną, w subpopulacji kobiet otyłych, kobiet z otyłością brzusznią i opornością na insulinę;
2. Ocenę stężenia krążących miokina: Iryzyny oraz peptydu podobnego do meteoryny (Metrlnl) w grupie chorych na PCOS;

3. Ocenę wpływu parametrów metabolicznych i hiperandrogenemii na profil aminokwasów;
4. Badanie związków antropometrycznych, metabolicznych i hormonalnych parametrów i poziomu Iryzyny oraz Metrlnl w osoczu;
5. Ocenę BCAA, Iryzyny i Metrlnl jako wczesnych markerów zaburzeń metabolicznych.

Rozpoznanie PCOS oparto o uaktualnione kryteria rotterdamskie. Łącznie przebadano 326 kobiet, w tym 208 z rozpoznaniem PCOS i 118 zdrowych kobiet. Kobiety w obu grupach miały podobne wartości BMI, obwodu w talii, poziomu glukozy na czczo, poziomu cholesterolu LAP, AIP i CRP. Natomiast chore z PCOS były istotnie młodsze, miały wyższy stosunek stężenia LH do FSH, prolaktyny, DHEA-S, testosteronu, FAI i poziomu insuliny na czczo; SHBG i stężenie estradiolu było istotnie niższe w tej grupie. Kobiety z PCOS miały istotnie wyższe stężenia aromatycznych i rozgałęzionych aminokwasów (walina, leucyna, izoleucyna, fenyloalanina, tyrozyna, tryptofan). W grupie kobiet z opornością na insulinę lub z otyłością brzuszną stwierdzono istotne różnice poziomu badanych aminokwasów z wyjątkiem fenyloalaniny. W populacji kobiet z PCOS, u których stwierdzono oporność na insulinę, zaobserwowano wyższe stężenie wszystkich badanych aminokwasów z wyjątkiem tryptofanu w porównaniu z osobami bez oporności na insulinę. Wykazano, że PCOS jest związany z różnymi zaburzeniami metabolicznymi, w tym ze zmianami w profilu aminokwasów, dodatkowo obserwowane w PCOS nieprawidłowości metabolizmu glukozy mogą być związane nie tylko z insulinoopornością, ale także z nieprawidłowym funkcjonowaniem innych cząsteczek zaangażowanych w utrzymanie prawidłowego poziomu glukozy, takich jak np. leucyna.

Doktorantka wykazała, że u badanych kobiet z PCOS stwierdza się zmiany w profilu BCAA. Stwierdzono zwiększenie poziomu BCAA wśród chorych kobiet w stosunku do uzyskanych wartości wśród osób zdrowych i ten wzrost

może być wczesnym symptomem zaburzeń metabolicznych i czynnikiem prognostycznym wystąpienia innych zaburzeń metabolicznych. Ocena wpływu androgenów na poziom BCAA u kobiet wymaga dalszych badań.

W kolejnej pracy Autorka ocenia antropometryczne, biochemiczne i hormonalne badania w grupie 326 kobiet, w tym 290 chorych i 117 zdrowych. Analiza statystyczna wykazała istotnie wyższe stężenia wszystkich aminokwasów aromatycznych u chorych na PCOS w porównaniu do kobiet zdrowych. Nie wykazano różnic we współczynniku wolnych androgenów między chorymi i grupą kontrolną. Porównanie podgrup z otyłością z towarzyszącymi jej zaburzeniami metabolicznym (MUO) i osób z otyłością, ale bez tych zaburzeń (MHO) wykazało istotnie statystycznie wyższe stężenia leucyny i izoleucyny oraz większą wartość wskaźnika LAP u chorych z MUO. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w BMI, stężenia glukozy na czczo i HOMA-IR pomiędzy grupami MHO i MUO.

Uzyskane wyniki potwierdzają tezę wysuniętą przez Autorkę, że zaburzenia metabolizmu aminokwasów są obecne już na wczesnym etapie aterogennych zaburzeń metabolicznych.

Trzecia publikacja przedstawia wyniki z badania dotyczącego oceny stężenia osoczowego miokina: iryzyny oraz peptydu podobnego do meteoryny (Metrl) w grupie pacjentek z PCOS oraz zależności między stężeniami tych cząsteczek a nasileniem zaburzeń metabolicznych.

W tej pracy Autorka oceniała, podobnie jak w poprzednich pracach, wiele parametrów hormonalnych i biochemicznych, a także zastosowała nowoczesną metodę oceny składu ciała z użyciem absorbcjometrii dwufotonowej (DPX).

Do badania włączono 31 kobiet z rozpoznaniem PCOS oraz 18 zdrowych kobiet. Stężenia Metrl i iryzyny nie różniły się istotnie między kobietami z PCOS i grupą kontrolną. Jednocześnie poziom iryzyny był istotnie wyższy

w grupie kobiet z nadwagą i otyłością w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała, podczas gdy stężenia Metrnl były podobne w obu grupach.

Stężenia iryzyny i Metrnl i nie wykazany związku z wiekiem, obwodem w talii, poziomem glukozy na czczo oraz opornością na insulinę, natomiast ujemnie korelowało z BMI, zawartością tłuszczu w ciele (BFM) i poziomem cukru na czczo. Nie stwierdzono różnic poziomu Metrnl i pozostałych badanych czynników metabolicznych.

Pragnę podkreślić trafność podjętej tematyki badawczej, staranność metodologiczną oraz wysoką wartość poznawczą i merytoryczną ocenianej pracy.

Uzyskane wyniki mają duże znaczenie w poznaniu patomechanizmu zaburzeń w tym schorzeniu oraz potencjał wykorzystania w praktyce klinicznej. Zostały one opublikowane w międzynarodowych czasopismach o wysokim współczynniku wpływu, co świadczy o ich oryginalności i dużej wartości naukowej.

Całkowicie zgadzam się z opiniami zagranicznych recenzentów opublikowanych prac oryginalnych, którzy także nie mieli zastrzeżeń do sformułowanych zadań badawczych, doboru literatury, użycia trafnych, nowoczesnych metod i narzędzi badawczych, dyskusji i wniosków.

Publikacje wchodzące w skład dysertacji są spójne tematycznie i stanowią kontynuację badań prowadzonych przez promotora w ostatnich latach.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wysoce pozytywną recenzję rozprawy doktorskiej z wnioskiem o dopuszczenie lek. Katarzyny Paczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie tej rozprawy.

prof. dr hab. Irena Frydecka  
specj. chorób wewnętrznych  
hematologii  
51-602 Wrocław, ul. Kochanowskiego 3  
tel. 661317832 8621490