Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Warszawa 26.08.2026

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI FARMACEUTYCZNE
wpł. dnia 04-09-2026
RPLF/19783/2026
L. dz. RN-BF/ 4100.7.2026

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Justyny Niepsuj

Wpływ zaburzeń metabolicznych i ekspozycji na dym tytoniowy na wybrane regulatory endokrynne i metaboliczne u kobiet z zespołem policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynnych u kobiet w wieku rozrodczym. Współcześnie nie jest już jednak postrzegany wyłącznie jako zaburzenie funkcji i morfologii jajników, lecz jako złożony, przewlekły zespół obejmujący współzależne nieprawidłowości endokrynne, metaboliczne i reprodukcyjne. Wyrazem tej zasadniczej zmiany podejścia jest przyjęcie w 2026 roku nazwy *polyendocrine metabolic ovarian syndrome* (PMOS), czyli wielogruczołowy zespół metaboliczno-jajnikowy. Nowe określenie odchodzi od nadmiernego eksponowania obrazu policystycznych jajników i trafniej oddaje ogólnoustrojowy oraz heterogenny charakter choroby.

W tym kontekście podjęcie badań nad zależnościami pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi, ekspozycją na dym tytoniowy oraz wybranymi regulatorami endokrynnymi i metabolicznymi należy uznać za w pełni uzasadnione i zgodne z aktualnym kierunkiem badań nad PMOS. Szczególnie istotne jest uwzględnienie dymu tytoniowego jako potencjalnie modyfikowalnego czynnika środowiskowego, który poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego, przewlekłego stanu zapalnego i insulinooporności może wpływać na obraz hormonalny i metaboliczny zespołu. Interdyscyplinarny charakter pracy, powstałej we współpracy Katedry i Zakładu Toksykologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z Kliniką Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, umożliwił połączenie kompetencji z zakresu toksykologii

[redacted]

i diagnostyki laboratoryjnej z doświadczeniem klinicznym w rozpoznawaniu i ocenie fenotypów PCOS/PMOS. Warto również podkreślić, że Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego kierowana uprzednio przez Profesora Pawła Madeja a obecnie przez współpromotora ocenianej pracy Profesora ŚUM Grzegorza Franika jest od wielu lat wiodącym ośrodkiem badań nad PCOS w Polsce.

Przedłożona do oceny dokumentacja to cykl 3 prac oryginalnych o łącznym Impact Factor 15.9, opatrzony wstępem, dyskusją i wspólnymi dla cyklu wnioskami mgr Justyny Niepsuj pod tytułem **„Wpływ zaburzeń metabolicznych i ekspozycji na dym tytoniowy na wybrane regulatory endokrynne i metaboliczne u kobiet z zespołem policystycznych jajników"**

Publikacje są wynikiem prac zespołu 4 osób – toksykologów i klinicysty o znaczących pozycjach w świecie nauki. We wszystkich publikacjach Doktoranka jest pierwszym autorem.

Przedstawiona rozprawa doktorska została oparta na trzech oryginalnych publikacjach naukowych. Dwie prace opublikowano w *International Journal of Molecular Sciences*, którego aktualny Journal Impact Factor wynosi 6,3, a jedną w *Journal of Clinical Medicine*, posiadającym aktualny Journal Impact Factor 3,3. Łączna wartość aktualnych współczynników wpływu czasopism dla cyklu wynosi zatem 15,9. Należy przy tym zaznaczyć, że Impact Factor jest wskaźnikiem czasopisma, a nie indywidualnej wartości publikacji.

Wszystkie trzy artykuły zostały opublikowane w czasopismach o międzynarodowym zasięgu, indeksowanych w najważniejszych bazach bibliograficznych. Tym samym koncepcja badań, zastosowana metodyka, sposób analizy wyników oraz sformułowane wnioski zostały już poddane ocenie niezależnych recenzentów zagranicznych. Stanowi to istotny argument potwierdzający wartość naukową cyklu, chociaż oczywiście nie zwalnia recenzenta rozprawy z jego całościowej i krytycznej oceny.

Charakterystyka materiału i projektu badania

Analiza opisów metodycznych wskazuje, że wszystkie trzy publikacje powstały na podstawie badań przeprowadzonych w tej samej kohorcie **88 kobiet**, obejmującej:

- 60 pacjentek z PCOS, w tym 23 eksponowane na dym tytoniowy i 37 niepalących;

[redacted]

- 28 niepalących kobiet bez PCOS, stanowiących grupę kontrolną.

Tożsamość liczebności grup, sposobu ich podziału, kryteriów kwalifikacji oraz zakresu podstawowych oznaczeń pozwala stwierdzić, że nie są to trzy niezależne badania kliniczne, lecz trzy uzupełniające się analizy tego samego materiału biologicznego i klinicznego. Nie należy tego traktować jako wady samej w sobie. Przeciwnie, konsekwentne wykorzystanie jednej dobrze scharakteryzowanej kohorty umożliwiło analizę różnych, powiązanych ze sobą regulatorów metabolicznych. Należy jednak pamiętać, że kolejne publikacje nie stanowią niezależnego potwierdzenia wyników na odrębnych populacjach, a ich wnioski powinny być interpretowane jako elementy jednego projektu badawczego.

Dobór badanej populacji został przeprowadzony we współpracy Katedry i Zakładu Toksykologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z Kliniką Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozpoznanie PCOS oparto na kryteriach rotterdamskich, po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń miesiączkowania i hiperandrogenizmu. Zastosowano również odpowiednie kryteria wyłączenia, obejmujące m.in. cukrzycę, hiperprolaktynemię, choroby nadnerczy, zespół Cushinga, nadciśnienie tętnicze oraz nadużywanie alkoholu. Kliniczna kwalifikacja pacjentek w wyspecjalizowanym ośrodku endokrynologii ginekologicznej stanowi mocną stronę projektu.

Szczególnie pozytywnie oceniam fakt, że ekspozycja na dym tytoniowy nie została ustalona wyłącznie na podstawie deklaracji badanych, lecz została zobiektywizowana poprzez oznaczenie stężenia kotyniny. Ogranicza to ryzyko błędnej kwalifikacji pacjentek i wzmacnia wiarygodność analiz dotyczących ekspozycji środowiskowej. Zastosowane metody laboratoryjne, w tym oznaczenia immunoenzymatyczne badanych regulatorów, oraz standardowe oznaczenia parametrów hormonalnych, lipidowych i gospodarki węglowodanowej były odpowiednie do przyjętych celów.

Projekt ma jednak charakter obserwacyjny i przekrojowy. Pozwala zatem wykazać zależności pomiędzy ekspozycją, masą ciała, insulinoopornością i stężeniami badanych regulatorów, ale nie umożliwia ustalenia jednoznacznych związków przyczynowo-skutkowych. Z tego względu występujące w tytule pierwszej pracy określenie *impact* należy rozumieć

[redacted]

jako statystyczny związek lub potencjalne oddziaływanie, a nie jako dowód bezpośredniego wpływu przyczynowego.

Omówienie pierwszej publikacji

W pierwszej pracy:

Niepsuj J, Piwowar A, Franik G, Bizoń A. *Impact of Smoking and Obesity on the Selected Peptide Hormones and Metabolic Parameters in the Blood of Women with Polycystic Ovary Syndrome—Preliminary Study. Int J Mol Sci.* 2024;25:8713,

Doktorantka oceniła stężenia chemeryny, lipokaliny-2 i apeliny oraz ich związki z masą ciała, ekspozycją na dym tytoniowy i wybranymi parametrami hormonalnymi oraz metabolicznymi.

Wykazano, że stężenia badanych hormonów peptydowych były w większym stopniu związane z nadwagą i otyłością niż z samą ekspozycją na dym tytoniowy. Najwyższe wartości obserwowano przede wszystkim u kobiet z BMI odpowiadającym otyłości. W grupie kobiet palących stężenie chemeryny dodatnio korelowało ze stężeniem wolnego testosteronu i wskaźnikiem wolnych androgenów, a ujemnie ze stężeniem SHBG. Ekspozycja na dym wiązała się ponadto z większym stężeniem lipokaliny-2 i triglicerydów, wyższym FAI oraz niższymi stężeniami HDL-C i SHBG.

Wyniki te wskazują na możliwe powiązanie adipokin z metabolicznym i hiperandrogennym fenotypem PCOS. Jednocześnie pokazują, że nadmierna masa ciała może być silniejszym determinantem tych zaburzeń niż palenie. Autorzy prawidłowo określili pracę jako badanie wstępne. Przy rozbudowanym podziale grup liczebność poszczególnych podgrup była niewielka, co ogranicza moc statystyczną i możliwość uogólniania wyników.

Omówienie drugiej publikacji

W drugiej pracy:

Niepsuj J, Piwowar A, Franik G, Bizoń A. *The Concentration of Follistatin and Activin A in Serum and Selected Biochemical Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome:*

[redacted]

Stratification by Tobacco Smoke Exposure, Insulin Resistance, and Overweight/Obesity. J Clin Med. 2024;13:5316,

przedmiotem badań były folistatyna i aktywina A, uczestniczące zarówno w regulacji funkcji rozrodczych, jak i w metabolizmie, procesach zapalnych oraz kontroli insulinowrażliwości.

Nie stwierdzono zasadniczych różnic w stężeniach folistatyny i aktywiny A pomiędzy całą grupą kobiet z PCOS a grupą kontrolną. Istotne zależności pojawiły się natomiast po uwzględnieniu insulinooporności i masy ciała. Stężenie folistatyny wykazywało wyraźniejsze związki z HOMA-IR oraz nadwagą lub otyłością, natomiast większe stężenie aktywiny A obserwowano w niektórych podgrupach kobiet niepalących z podwyższonym BMI i insulinoopornością.

Interesującym wynikiem była ujemna korelacja pomiędzy stężeniem kotyniny i AMH. U palących kobiet z PCOS stwierdzono ponadto niższe stężenia SHBG i HDL-C oraz wyższe wartości glikemii na czczo, insulinemii, HOMA-IR i FAI. Wyniki te wspierają pogląd, że ekspozycja na dym może nasilać niekorzystny profil metaboliczny i androgenowy, chociaż nie wykazano jej równie wyraźnego, niezależnego związku ze stężeniami folistatyny i aktywiny A.

Za wartościowe uważam, że Doktorantka nie ograniczyła analizy do prostego porównania kobiet z PCOS i bez PCOS, lecz uwzględniła metaboliczną heterogenność zespołu. Brak różnic w podstawowym porównaniu grup nie został pominięty, a dalsze analizy pozwoliły wskazać, że badane regulatory mogą być związane przede wszystkim z fenotypem metabolicznym, a nie z samym rozpoznaniem PCOS.

Omówienie trzeciej publikacji

Trzecia praca:

Niepsuj J, Piwowar A, Franik G, Bizoń A. *Metabolic Determinants of PCSK9 Regulation in Women with Polycystic Ovary Syndrome: The Role of Insulin Resistance, Obesity, and Tobacco Smoke Exposure. Int J Mol Sci.* 2026;27:331,

[redacted]

stanowi mechanistyczne rozwinięcie wcześniejszych obserwacji. Przeanalizowano w niej stężenie PCSK9 oraz jego zależności z profilem lipidowym, insulinoopornością, otyłością, ekspozycją na dym, markerami stresu oksydacyjnego i zapalenia oraz stężeniem witaminy D.

Nie wykazano istotnej różnicy stężenia PCSK9 pomiędzy niepalącymi kobietami z PCOS, palącymi kobietami z PCOS i niepalącą grupą kontrolną. Podwyższone stężenia PCSK9 obserwowano natomiast u pacjentek z PCOS współistniejącym z nadmierną masą ciała lub insulinoopornością. Stwierdzono również zależności PCSK9 z parametrami lipidowymi, wskaźnikami Castelli i wskaźnikiem triglicerydowo-glukozowym. Pozwala to rozważać PCSK9 jako potencjalny marker dyslipidemii i ryzyka kardiometabolicznego w metabolicznym fenotypie zespołu.

Na uwagę zasługuje również ocena oksydowanych LDL. PCSK9 może bowiem pozostawać w związku nie tylko ze wzrostem LDL-C, lecz również z powstawaniem oxLDL, co ma potencjalne znaczenie dla długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Z kolei stężenie witaminy D wykazywało silniejsze zależności z paleniem i insulinoopornością niż z samą nadmierną masą ciała.

Wnioski tej publikacji są spójne z wynikami dwóch wcześniejszych prac: o stężeniach analizowanych regulatorów decyduje przede wszystkim stan metaboliczny pacjentek, zwłaszcza insulinooporność i nadmierna masa ciała, natomiast znaczenie samej ekspozycji na dym tytoniowy jest bardziej selektywne i dotyczy niektórych elementów profilu lipidowego, hormonalnego i oksydacyjnego.

Do najważniejszych zalet metodologicznych cyklu zaliczam:

- klinicznie zweryfikowane rozpoznanie PCOS;
- współpracę ośrodka klinicznego i toksykologicznego;
- wykorzystanie jednolicie scharakteryzowanej kohorty;
- obiektywizację ekspozycji na dym za pomocą kotyniny;
- szeroki zakres oznaczeń hormonalnych i metabolicznych;
- analizę znaczenia BMI i insulinooporności;
- spójne przechodzenie od adipokin i hormonów peptydowych do bardziej ukierunkowanych regulatorów, takich jak folistatyna, aktywina A i PCSK9.

[redacted]

Za zasadnicze ograniczenia uznaję:

1. **Stosunkowo niewielką liczebność próby**, szczególnie po podziale na palące i niepalące pacjentki oraz podgrupy wyróżnione według BMI i HOMA-IR.
2. **Brak grupy palących kobiet bez PCOS.**
   Grupa kontrolna obejmowała wyłącznie osoby niepalące. Utrudnia to oddzielenie swoistego wpływu dymu tytoniowego od interakcji między paleniem a PCOS. Optymalny schemat obejmowałby cztery grupy: PCOS palące i niepalące oraz kobiety bez PCOS palące i niepalące.
3. **Współzależność BMI i insulinooporności.**
   Oba czynniki są ze sobą silnie powiązane, dlatego analizy oparte wyłącznie na stratyfikacji i korelacjach nie zawsze pozwalają określić ich niezależny udział. Szczególne znaczenie ma tutaj zastosowanie odpowiednich modeli wieloczynnikowych.

Ocena końcowa

Pomimo wskazanych ograniczeń cykl publikacji tworzy logiczną i wartościową naukowo całość. Jego głównym osiągnięciem jest wykazanie, że zaburzenia regulatorów endokrynnych i metabolicznych u kobiet z PCOS są silniej związane z insulinoopornością i nadmierną masą ciała niż z samym rozpoznaniem zespołu lub ekspozycją na dym tytoniowy. Jednocześnie palenie pozostaje czynnikiem niekorzystnie związanym z wybranymi parametrami lipidowymi, androgenowymi i metabolicznymi.

Wyniki te dobrze wpisują się w aktualną zmianę sposobu postrzegania PCOS, której wyrazem stało się wprowadzenie nazwy PMOS – wielogruczołowego zespołu metaboliczno-jajnikowego. Prace Doktorantki pokazują, że kliniczna heterogenność zespołu jest w znacznym stopniu determinowana jego komponentem metabolicznym, a samo rozpoznanie nie wyjaśnia zróżnicowania stężeń badanych regulatorów.

Za szczególnie wartościowe uważam zachowanie ostrożności w formułowaniu zasadniczego wniosku: uzyskane wyniki nie wskazują, aby ekspozycja na dym była dominującym czynnikiem kształtującym profil badanych regulatorów. Większe znaczenie miały nadmierna masa ciała i insulinooporność. Taki rezultat, nawet jeśli częściowo odbiega od pierwotnej hipotezy,

ma istotną wartość naukową i kliniczną, ponieważ wskazuje na centralną rolę fenotypu metabolicznego oraz znaczenie kontroli masy ciała i gospodarki węglowodanowej u kobiet z PMOS.

W bardzo eleganckim wydaniu rozprawy doktorskiej Autorka zamieściła dwujęzyczne, odpowiadające treści rozprawy streszczenie.

Wykaz skrótów użytych przez Autorkę pozwala uniknąć nieporozumień w rozumieniu treści, spełniając rolę zaawansowanego słownika – skróty są w większości anglojęzyczne a ich rozwinięcie oparte o nomenklaturę polską, należy podkreślić, precyzję i poprawną polszczyznę tłumaczenia.

Podsumowując – przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Justyny Niepsuj pt. Wpływ zaburzeń metabolicznych i ekspozycji na dym tytoniowy na wybrane regulatory endokrynne i metaboliczne u kobiet z zespołem policystycznych jajników, spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z dnia 20 lipca 2018 r. *(Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 t.j.),* a wskazane nieliczne uwagi nie mają wpływu na ogólną bardzo wysoką ocenę przedłożonej pracy, zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie mgr Justyny Niepsuj do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uznając nowatorstwo warsztatu badawczego, zaawansowany model badania i wysoki współczynnik wpływu przedłożonego cyklu prac (spełniający typową wartość referencyjną przewidzianą dla cyklu habilitacyjnego) oraz dużą wagę tak naukową jak aplikacyjną otrzymanych wyników wnoszę o wyróżnienie pracy.

[redacted]