

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med.
Agnieszki Jurek pt. „Aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz stężenie
wybranych produktów peroksydacji lipidów we krwi obwodowej u pacjentek z
łagodnymi i złośliwymi nowotworami jajników i macicy.”**

Rozprawa doktorska liczy 69 stron i podzielona jest na konwencjonalnie przyjęte rozdziały.

We wstępie Autorka podaje źródła reaktywnych form tlenu zarówno endogenne - wśród nich elementy morfologiczne krwi (np. linie granulocytów i monocytów) - jak i egzogenne, na których powstawanie oprócz leczenia (np. napromienianiem) wpływa styl życia (alkohol, palenie papierosów). Opisuje ich pozytywną rolę w warunkach fizjologicznych oraz negatywną w sytuacji zaburzonej równowagi między ich wytwarzaniem a usuwaniem, co prowadzi do stresu oksydacyjnego.

Doktorantka podaje skutki stresu oksydacyjnego (mutageneza, karcynogeneza), a także mechanizmy obronne antyoksydacyjne: zarówno enzymatyczne i nieenzymatyczne. Wśród enzymatycznych systemów omawia dysmutazę ponadtlenkową, miejsce jej występowania w organizmie oraz funkcję, katalazę związaną z zapaleniem i karcynogenezą oraz trzy enzymy zależne od glutationu: GPX (peroksydazę glutationową), GR (reduktazę glutationową) i GST (s-transferazę glutationową) ich występowanie i ochronną funkcję w tym w zapobieganiu uszkodzeniom DNA i procesom nowotworzenia. Ta część wstępu – biochemiczna - jest zwięzła i przejrzysta. Nieenzymatyczny system antyoksydacyjny to dobrze znane zmiatacze wolnych rodników – egzo- i endogenne (wit. A,C,E, hormony, glutation).

Druga część wstępu stanowi omówienie wybranych łagodnych i złośliwych chorób jajnika i macicy, które są przedmiotem badawczym doktorantki:

- torbiele jajników - opisane są zmiany czynnościowe, jak i chorobowe, w tym najczęstsze: endometrioza i torbiel dermoidalna. Autorka podała metody diagnozowania torbieli z użyciem ultrasonografii, również z opcją kolorowego Dopplera i w przypadkach wątpliwych określiła wartość tomografii komputerowej i RMI. Opisała również prawidłowo wartość oznaczania markerów CA125, HE4 i testu ROMA.

-mięśniaki macicy - najczęstsze guzy występujące u kobiet omówiła Autorka we wszystkich aspektach: epidemiologii, objawów klinicznych, rozpoznania, w tym z zastosowaniem sonohisteroskopii 3D i histeroskopii.

-rak szyjki macicy - Doktorantka opisała rolę przetrwałej infekcji HPV i infekcji towarzyszących w rozwoju tego raka. Zwróciła uwagę na wartość badania klinicznego i badań obrazowych, w tym rolę badania PET w nawrocie choroby oraz przydatność oznaczania markerów nowotworowych.

-rak endometrium - omówione wyczerpująco dwa typy raka i towarzyszące im mutacje w genach. Doktorantka krytycznie odniosła się do wartości oznaczeń surowiczych markerów.

-rak jajnika - Autorka przedstawiła epidemiologię i rolę obrazowania i oznaczania markerów surowiczych w diagnostyce i monitorowaniu choroby w sposób niezwykle czytelny.

Założenia i cel pracy ambitne. Autorka zbadała aktywność enzymów antyoksydacyjnych w wymienionych patologiach u kobiet (łagodnych i złośliwych), oceniła wpływ leczenia chemicznego na układ antyoksydacyjny i proces peroksydacji lipidów u chorych na raka jajnika i przeprowadziła korelację ze stężeniem markerów nowotworowych. Autorka chce w ten sposób lepiej poznać mechanizmy patogenetyczne, aby móc przeciwdziałać powstawaniu niektórych chorób „ginekologicznych” u kobiet.

Materiał obejmuje łącznie 134 pacjentki, które przydzielone są do 6 grup w zależności od rozpoznania choroby.

Metodyka: bardzo nowoczesna. Oznaczano we krwi (surowicy i erytrocytach) aktywności następujących enzymów:

- dialdehyd malonowy - MDA
- dysmutazę ponadtlenkową - SOD
- katalazę - CAT
- peroksydazę glutationową - GPX
- S-transferazę glutationową - GST
- reduktazę glutationową - GR

Analiza statystyczna przeprowadzona prawidłowo dla zmiennych wartości mierzalnych.

Wyniki przedstawione zostały w 11 tabelach, bardzo czytelnie. Pierwsze obliczenia wartości enzymów antyoksydacyjnych dla wszystkich zmian łagodnych

i złośliwych wykazały znamienne różnice stężeń SOD: niższe wartości odnotowano w zmianach złośliwych w porównaniu z łagodnymi. Wśród zmian łagodnych: w mięśniakach aktywność CAT była wyższa w porównaniu z wartością oznaczoną w torbielach jajników, choć nieznamienne. W przypadku raka jajnika chemioterapia nie wpływała znamienne na wartość zasobów antyoksydacyjnych; tendencję obniżania wartości zanotowano w przypadku aktywności GPX (peroksydazy glutationowej) oraz MDA (dialdehyd malonowy). Natomiast z wartości podanych w tabeli 5 wynika, że chemioterapia wpłynęła na wzrost aktywności CuZn-SOD w surowicy o 27%, a zatem nie działa destrukcyjnie na układ antyoksydacyjny. Z kolei porównanie wartości enzymów antyoksydacyjnych stwierdzanych w raku jajnika w porównaniu do torbieli jajnika wykazały znamienne wzrost aktywności izoenzymu dysmutazy ponadtlenkowej (CuZn-SOD) w surowicy chorych z rakiem jajnika oraz znamienne jej obniżenie w erytrocytach.

Porównanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych w rakach endometrium do ich aktywności w mięśniakach macicy nie wykazało różnic znamienych statystycznie.

Korelacja stężenia CA125 z aktywnością układu antyoksydacyjnego i stężeniem wybranego wskaźnika peroksydacji lipidów wykazała nieznamienne tendencję ujemną między aktywnością GR (reduktaza glutationowa) w erytrocytach a wartością CA125.

Dyskusja. Doktorantka porównuje wyniki swoich badań z pracami innych autorów, wskazując jednocześnie na często sprzeczne wyniki np. dotyczące raka endometrium: aktywność dysmutazy ponadtlenkowej we krwi tych kobiet cytowani przez Autorkę badacze określili jako obniżoną, a w badaniu Autorki była nieznacznie podwyższona.

Autorka dysponuje rozległą wiedzą dotyczącą aktywności układów antyoksydacyjnych u chorych na nowotwory. Podaje przykłady licznych badań różniących się i zgodnych między opracowaniami. Wyniki uzyskane przez Autorkę dotyczące np. aktywności enzymów w grupie kobiet z mięśniakami macicy i łagodnymi torbielami jajnika są zgodne z przedstawionymi przez innych badaczy.

Taka konstruktywna dyskusja była przyczyną, dla której Autorka uważa swoje wyniki za wstępne (choć wystarczająca jest liczba przypadków) i planuje dalsze badania.

Wnioski w liczbie trzech skonstruowane są prawidłowo i odpowiadają na cel pracy. Piśmiennictwo w liczbie 150 jest dobrze dobrane i prawidłowo cytowane w tekście.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam drobne uwagi krytyczne.

- marker CA125 powinien być pisany dużymi literami (nie Ca 125)
- nazwy genów (np. *BRCA1*) pisze się zwykle kursywą
- lepiej używać „karcynogeneza” niż „kancerogeneza”
- w Tabeli 1 zakradł się błąd dotyczący średniego wzrostu pacjentek ze zmianami złośliwymi (43,4cm); ponadto proponuję zmianę tytułu tej tabeli, gdyż charakteryzuje ona pacjentki, a nie zmiany łagodne i złośliwe
- podobna uwaga dotyczy Tabeli 8 – podany średni wzrost pacjentek z mięśniakami macicy wynosi 65cm, jak również nazwa tabeli wskazuje, że dotyczy opisu zmian łagodnych i złośliwych, a nie pacjentek

Niniejsze uwagi w niczym nie zmieniają wartości merytorycznej tej niezwykle ciekawej rozprawy, spełnia ona warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595). Wnoszę zatem do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent

A. Markowska

Prof. dr hab. med. Anna Markowska

Prof. dr hab. med. Anna Markowska
Specjalista
Ginekologia i Onkologia
tel. kom. 602 603 604