

Ligota Piękna, 18. września 2022 r.

dr hab. Anna Lipowicz, prof. UPWr  
Uniwersytet Przyrodniczy  
we Wrocławiu  
Anna.Lipowicz@upwr.edu.pl

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**Tytuł rozprawy:** Morfologiczne wskaźniki feminizacji a autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto u kobiet

**Autor rozprawy:** mgr Malwina Goździk

**Promotor:** dr hab. n. o zdrowiu Wioleta Umławska

### Podstawa opracowania recenzji

Podstawą opracowania recenzji jest uchwała nr 115/2021 Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne z dnia 24. czerwca 2021 r. oraz pismo dr hab. Małgorzaty Janickiej, prof. UWr, z dnia 20. lipca 2022 r., która powierzyła mi obowiązki recenzenta rozprawy doktorskiej Pani mgr Malwiny Goździk, ubiegającej się o stopień doktora nauk biologicznych.

Statystyki epidemiologiczne wskazują, że choroby autoimmunologiczne z dekady na dekadę zwiększają swoją częstość. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy Hashimoto dotyka nawet 5% całej populacji, głównie kobiet, a szczyt zachorowań obserwuje się u osób między 45. a 65. rokiem życia. Schorzenie to może się przez długi okres czasu rozwijać bezobjawowo, dodatkowo, w miarę postępu choroby, sprzyja rozwojowi zaburzeń hormonalnych, metabolicznych i chorób sercowo-naczyniowych, stając się dla społeczeństwa kosztownym problemem zdrowotnym.

Powszechność schorzeń autoimmunologicznych wymusza na badaczach z jednej strony zwiększanie wiedzy na temat odpowiedzialnych za nie mechanizmów, z drugiej strony ważnym zadaniem jest uświadamianie pacjentom i członkom ich rodzin skali zjawiska, przybliżanie czynników sprzyjających powstawaniu i zwiększaniu

intensywności objawów oraz poszukiwania czynników predysponujących do rozwoju choroby czy sposobów ich zapobiegania i łagodzenia dolegliwości. Jednym z takich zagadnień, uwzględniających zróżnicowaną podatność na choroby z autoagresji, dotyczących związków pomiędzy budową ciała a objawami autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto u dorosłych kobiet, Pani mgr Malwina Goździk poświęciła ponad trzy lata pracy, z przerwą spowodowaną pandemią Covid-19. W tym czasie organizowała wielowymiarowe badania (kwestionariuszowe, pomiarowe i laboratoryjne), sumiennie opracowując zgromadzone dane, wykonując analizy statystyczne i pisząc samą dysertację. Podjęcie tej tematyki Autorka uzasadniła na koniec Wprowadzenia pisząc, że *„... dane z piśmiennictwa dostarczają nielicznych oraz niejednoznacznych informacji na temat powiązań pomiędzy poziomem morfologicznej feminizacji a ryzykiem wystąpienia choroby autoimmunologicznej”* (str. 23-24). Autorka postawiła sobie wobec tego za główny cel pracy ustalenie, czy istnieje związek pomiędzy stopniem feminizacji, opisanym wskaźnikami morfologicznymi całego ciała, twarzy oraz długości palców rąk a zjawiskiem autoagresji. Badaniami objęte zostały kobiety z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto oraz kobiety zdrowe stanowiące grupę kontrolną. Na uwagę zasługuje bardzo dokładne i szczegółowe opisanie procedury kwalifikacji do badań, przeprowadzonych badań, kryteriów włączenia do i wyłączenia z uczestnictwa, w których dodatkowym utrudnieniem było prowadzenie badań w stanie zagrożenia epidemicznego związanego z pandemią.

Oprócz głównego celu pracy Autorka sformułowała dodatkowo pięć celów szczegółowych, które pozwoliły na uporządkowanie analizy zgromadzonego materiału. Skoncentrowała się w nich głównie na ocenie stopnia feminizacji kobiet z oraz bez autoimmunologicznego zapaleniem tarczycy typu Hashimoto oraz porównaniu obu tych grup. Ponadto zabrała głos w kwestii oceny możliwości wykorzystania niektórych pomiarów i wskaźników somatycznych do rozpoznania podwyższonego ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych.

### **Ogólna charakterystyka pracy**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy łącznie 148 stron, z czego na zasadniczy tekst, bez Aneksu i Spisu piśmiennictwa przypada 76 stron. Całość składa się z 6 rozdziałów, ułożonych w sposób tradycyjny, z wyodrębnionym **Wprowadzeniem**, **Celami pracy z hipotezami badawczymi**, opisem **Materiału i Metodyki badań**, opisem uzyskanych **Wyników**, **Dyskusji** i podsumowania **Wyników i Wniosków**.

Ponadto praca została uzupełniona o **Wykaz użytych skrótów** (załączony na początku pracy), **Streszczenie** w języku polskim i angielskim, wykaz wykorzystanego **Piśmiennictwa** oraz **Aneks** zawierający 13 załączników.

Rozprawa doktorska Doktorantki zasługuje na wysoką ocenę merytoryczną. Autorka wykazała się nie tylko, jak już wspomniałam wcześniej, sumiennnością, dokładnością i cierpliwością w przygotowaniu całego przedsięwzięcia badawczego, ale także odpowiednią wiedzą teoretyczną na temat prawidłowości i zaburzeń endokrynologicznych, schorzeń autoimmunologicznych, a także kwestii związanych z budową morfologiczną człowieka i dymorfizmu płciowego podatności na choroby.

W obszernym **Wprowadzeniu** Autorka wykazała się rozległą wiedzą przedstawiając patogenezę omawianego schorzenia (mechanizm immunologiczny i komórkowy prowadzący do choroby) z uwzględnieniem różnic płciowych w podatności na choroby autoimmunologiczne. Opisu podłoże rozwoju autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto zwróciła uwagę na współdziałanie różnorodnych czynników genetycznych i środowiskowych (zewnątrznych i wewnętrznych). Nie pominęła również w tym miejscu ujęcia ewolucyjnego wspominając o hipotezie kompensacji ciężowej oraz o związkach zaburzeń funkcji tarczycy z mechanizmami pozwalającymi na adaptację do zmieniającego się środowiska. W kolejnych częściach Wprowadzenia przedstawiła powiązania pomiędzy poziomem hormonów płciowych kobiet a cechami morfologicznymi feminizacji z uwzględnieniem kontekstu zdrowotnego.

W rozdziale **Materiał i metodyka badań** mgr Malwina Goździk bardzo dokładnie przedstawiła obie analizowane przez siebie grupy kobiet; opis przebiegu całego badania oraz zastosowane metody statystyczne nie budzą wątpliwości.

Rozdział **Wyniki** ma klarowny układ, pozwalający na śledzenie postępu pracy Autorki. W pierwszym podrozdziale scharakteryzowane zostały badane kobiety z uwzględnieniem tła socjoekonomicznego. W kolejnych podrozdziałach przedstawiona została charakterystyka stanu zdrowia badanych kobiet, parametrów biochemicznych krwi, budowy i składu ciała, poziomu odczuwanego stresu. W odrębnym podrozdziale 4.5 porównane zostały poszczególne morfologiczne wskaźniki feminizacji badanych kobiet, co było nadrzędnym tematem pracy Doktorantki. W dwóch ostatnich podrozdziałach Autorka skupiła się na analizie związków badanych parametrów (w tym

wskaźników feminizacji) z poziomem przeciwciał aTPO (przeciwciała skierowane przeciwko peroksydazie tarczycowej).

Wykonane analizy materiału umożliwiły realizację postawionych celów pracy, choć uzyskane wyniki nie do końca pozwoliły na potwierdzenie hipotez badawczych. Mgr Malwina Goździk wykazała, że kobiety w wieku rozrodczym z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto nie różniły się istotnie od kobiet zdrowych pod względem budowy i składu ciała. Podobnie proporcje całego ciała oraz twarzy opisujące stopień feminizacji nie różnicowały badanych kobiet. Spośród wskaźników morfologicznej feminizacji zwraca natomiast uwagę istotny wynik odnoszący się do wskaźnika palcowego 2D:4D. Mianowicie kobiety z chorobą Hashimoto charakteryzowały się wartościami wskaźnika wskazującymi na wyższy stopień feminizacji w porównaniu z kobietami zdrowymi, kształtujący się już w okresie prenatalnym. Oprócz wskazania ważności diagnostycznej proporcji długości II i IV palca ręki w rozpoznaniu podwyższonego ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych Autorka wykazała, że kobiety z najwyższym poziomem aTPO (a więc większym zaawansowaniem choroby) cechowały się istotnie wyższym poziomem morfologicznej feminizacji w obrębie twarzy. Wynik ten uważam za niezmiernie istotny, bo mimo braku oczekiwanych różnic w większości analizowanych wskaźników feminizacji pomiędzy kobietami z chorobą Hashimoto i kobietami zdrowymi, wskazuje na istnienie realnego związku pomiędzy poziomem feminizacji a ryzykiem rozwoju chorób z autoagresji.

**Dyskusja** zajmuje 12 stron i stanowi logiczne i systematyczne omówienie wyników własnych na tle wyników innych autorów. Autorka wykazała się doskonałym odczytaniem, sięgnęła do najnowszej literatury (aż 34% z 350 zacytowanych publikacji stanowią prace powstałe w ciągu 4 i pół roku przed ukończeniem dysertacji). Na uwagę ponadto zasługuje umiejętne uzasadnienie przez Autorkę niektórych rozbieżności wyników własnych z wynikami przedstawionymi w literaturze.

Zasadniczą część dysertacji kończą **Wyniki i wnioski** ujęte w jeden rozdział, w którym krótko i treściwie zostały podsumowane uzyskane wyniki.

Recenzja przedstawionej pracy doktorskiej prowadzi do sformułowania kilku uwag, które jednakże nie wpływają zasadniczo na pozytywną ocenę tej rozprawy:

- wg mojej opinii, bez straty dla całego wątku rozprawy, można było pominąć wyodrębniony podrozdział: 4.6. dotyczący *Charakterystyki poziomu odczuwanego stresu kobiet z chorobą Hashimoto oraz kobiet stanowiących grupę kontrolną*. Badanie poziomu stresu nie było celem pracy doktorskiej a wykonana analiza nie uwzględnia kwestii

morfologicznych wskaźników feminizacji. Ponadto Autorka nie dokonała przekształcenia ogólnego wskaźnika stresu na jednostki standaryzowane - skalę stenową. Takie przekształcenie pozwoliłoby na określenie intensywności doświadczanego stresu (niskie, średnie, wysokie). Wg standaryzacji dla populacji polskiej wyniki w granicach 1-4 stena (0-13 punktów) traktuje się jako stres niski, zaś w granicach 7-10 stena (20-40 punktów) jako stres wysoki. Wyniki w granicach 5 i 6 stena traktuje się jako przeciętny stres (14-19 punktów). Zwykle przypisanie stenom uzyskanych średnich wartości testu PSS 10 umieszczonych w tabeli 8 (str. 53) wskazuje, że kobiety z chorobą Hashimoto doświadczały stresu wysokiego, a kobiety zdrowe - umiarkowanego. Oczywiście jest to tylko moje zgrubne odniesienie, a nie analiza wykonana na danych surowych. Wykorzystanie stenów, umożliwiłoby również określenie częstości kobiet z wysokim poziomem stresu w obu grupach kobiet.

- Druga uwaga dotyczy wskaźnika twarzy szerokościowo-wysokościowego (fWHR, ang. *facial width to height ratio*). Na stronie 35 został opisany sposób wykonywania pomiarów oraz umieszczony został wzór matematyczny do jego wyliczenia. Podczas, gdy opis jest prawidłowy i odnosi się do twarzy, to podany wzór zawiera punkty mieszczące się na czaszce i niewidoczne na zdjęciu (*nasion* to punkt leżący na przecięciu szwu nosowo-szczękowego z płaszczyzną pośrodkową; *prosthion* to punkt na dolnej krawędzi wyrostka zębodołowego szczęki).

- W kilku miejscach Autorka używa pojęcia *populacja kaukaska* na określenie odmiany białej. Wiem, że jest to pojęcie używane w literaturze amerykańskiej, ale jest coraz częściej krytykowane. Mnie nieco razi i osobiście użyłabym jednak słów *odmiana biała*, ale zdaję sobie sprawę, że jest to cytowanie pochodzące z prac innych autorów.

- Na początku podrozdziału 4.7 Doktorantka umieściła fragment, który dotyczy utworzenia trzech grup kobiet w oparciu w wartości tercylowe parametru. Opis ten powinien znaleźć się w Opisie zastosowanych metod. Tu drobna uwaga: powinniśmy unikać sformułowań o dzieleniu ludzi na grupy, a raczej o utworzeniu grup i włączeniu do nich poszczególnych osób.

- W ostatnim podrozdziale, analiza objęła wartości standaryzowane parametrów na wartość średnią i odchylenie standardowe dla całej grupy. Jeśli badane parametry są zmienne z wiekiem, to może lepiej byłoby wykonać standaryzację na wiek? lub zastosować standaryzację na wartość średnią i SD tylko osób zdrowych? Jest to kwestia do dalszych analiz, dyskusji i przemyśleń.

Pozostałe uwagi mają raczej charakter edytorski i są uwagami mniej istotnymi, jednakże z obowiązku je wymienię:

- w Wykazie skrótów zamieszczono pozycję: „aTPO - ang. *anti-thyroid peroxidase antibodies*, przeciwciała skierowane przeciwko peroksydazie tarczycowej tyreoglobulinie” - zbędne jest słowo tyreoglobulinie;

- na Rycinie 1. można byłoby wyróżnić czynniki środowiskowe zewnętrzne i wewnętrzne;

- po liczebnikach porządkowych powinna pojawić się kropka, np. str. 19;

- w Tabelach 1. i 3., Tabeli I w Aneksie oraz na Ryc. 4 brakuje podanych jednostek wieku;

- stadium eutyreozy zostało pierwszy raz wspomniane na stronie 42. przy opisie wyników, pojęcie to powinno być opisane wcześniej, np. we Wprowadzeniu;

- w Streszczeniu Autorka użyła określenia palce dłoni, co nie jest precyzyjne – powinno być palce ręki;

- pod względem językowym praca nie budzi zastrzeżeń, napisana jest ładną polszczyzną. Jedynie rzucają się w oczy tzw. wiszące literki na końcach linijek.

Stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca Pani mgr Malwiny Goździk jest samodzielnym rozwiązaniem problemu badawczego i stanowi istotny wkład w postęp wiedzy. Uważam, że Doktorantka wykazała się wiedzą i umiejętnościami wymaganymi do uzyskania stopnia doktora nauk biologicznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14. marca 2003 r. 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.). W związku z tym, wnioskuję do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne Uniwersytetu Wrocławskiego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom recenzowanej rozprawy, wartość naukową oraz wkład pracy Autorki na każdym etapie badań wnioskuję do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne Uniwersytetu Wrocławskiego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Malwiny Goździk.

Anna Lipowicz