

Warszawa, 29.04.2024 r.

dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
ul. Cegłowska 80
01-809 Warszawa

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Joanny Ksel-Hryciów

„Ocena stężenia białka szoku termicznego HSP70 w odniesieniu do markera stanu zapalnego oraz czynników angiogennych w ciążach przebiegających z SGA, ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodów z późnym początkiem oraz w ciążach z późnym stanem przedrzucawkowym”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lek. Joanny Ksel-Hryciów pt. „Ocena stężenia białka szoku termicznego HSP70 w odniesieniu do markera stanu zapalnego oraz czynników angiogennych w ciążach przebiegających z SGA, ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodów z późnym początkiem oraz w ciążach z późnym stanem przedrzucawkowym” jest monografią, która powstała na podstawie przeprowadzonych przez Doktorantkę oryginalnych badań u pacjentek w trzecim trymestrze ciąży.

Temat badań podjętych przez Doktorantkę, prowadzonych pod kierownictwem promotora prof. Sebastiana Kwiatkowskiego, jest niezwykle ciekawy i aktualny. Zespoły łożyskowe są jednymi z najgroźniejszych powikłań ciąży, a stan przedrzucawkowy jednym z najcięższych, ponieważ stanowi zagrożenie dla życia i zdrowia i kobiety, i jej dziecka. Późna niewydolność łożyska, objawiająca się późnym stanem przedrzucawkowym czy ograniczeniem wzrastania płodu, niosą ze sobą istotny problem predykcji tych powikłań i ich rozpoznawania, a w porównaniu do wczesnym form niewydolności łożyska występują w populacji ciężarnych znacznie częściej. Podjęty przez Doktorantkę temat oceny biomarkerów, związanych z późną niewydolnością łożyska, jest więc nie tylko aktualny, ale również może odegrać rolę w znalezieniu biomarkerów predykcji późnego stanu przedrzucawkowego użytecznych klinicznie.

Licząca 88 stron dysertacja jest skonstruowana w sposób typowy. Znajdują się tu następujące rozdziały: wstęp, cele pracy, materiał, metody, analiza statystyczna, omówienie uzyskanych wyników, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i języku angielskim, oraz spis tabel i rycin.

Wstęp rozprawy podzielono na sześć podrozdziałów, w których Doktorantka omówiła zagadnienia dotyczące poszczególnych analizowanych powikłań ciąży oraz badanych przez nią biomarkerów. Zawiera on szczegółowe omówienie problematyki ograniczenia wzrastania płodu, a zwłaszcza jego czynników ryzyka i metod rozpoznawania. Przytaczane czynniki ryzyka można by usystematyzować w postaci tabeli, co pozwoliłoby na bardziej czytelny obraz oraz omówienie różnic czynników ryzyka pomiędzy ograniczeniem wzrastania o wczesnym i późnym początku. Podobny podrozdział dotyczy omówienia problematyki nadciśnienia w ciąży oraz stanu przedrzucawkowego. Doktorantka opisuje kryteria rozpoznania i metody predykcji występowania powikłania, opierając się na aktualnym piśmiennictwie. Omówienie analizowanych biomarkerów zawiera szczegółowy opis funkcji białek szoku cieplnego i markerów stanu zapalnego. Wstęp napisany jest w sposób przystępny i opiera się na cytowaniach licznych prac.

Doktorantka prawidłowo sformułowała główny cel pracy w postaci oceny potencjalnej roli HSP70 i HsCRP w patogenezie zaburzeń należących do spektrum niewydolności łożyska. Nie można natomiast określić, że celem pracy jest „próba wykazania związku pomiędzy powyższymi białkami a markerami angiogenezy”. Celem pracy jest badanie, czy taki związek

istnieje. Doktorantka określiła również 3 cele szczegółowe, uwzględniające ocenę stężeń analizowanych biomarkerów w grupie ciężarnych z SGA, FGR i stanem przedrzucawkowym oraz ocenę zależności pomiędzy biomarkerami angiogenezę a badanymi cząsteczkami. Interesujące byłoby podanie również zakładanej hipotezy badawczej, która zamierzała zweryfikować Doktorantka w przeprowadzonym badaniu.

W rozdziale Materiał Doktorantka scharakteryzowała grupę badaną, którą stanowiły 172 kobiety, hospitalizowanych w Klinice Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Rozdział Metody zawiera dokładne przedstawienie metodyki wykonywanych badań laboratoryjnych i ultrasonograficznych. Natomiast metody statystyczne zostały przedstawione w kolejnym rozdziale, pomimo iż stanowią jeden z elementów metodyki. Przedstawienie ich w rozdziale Metody pozwoliłoby na bardziej czytelne zaprezentowanie wyników badania. Doktorantka przedstawiła je w rozdziale Analiza statystyczna, prezentując najpierw skrótowo oraz w formie tabel i rycin uzyskane przez nią wyniki, a następnie poddając je analizie w podrozdziale Omówienie uzyskanych wyników. Zastosowanie powszechnie stosowanego układu monografii, które polega na przedstawieniu uzyskanych wyników w rozdziale Wyniki (takiego w omawianej monografii zabrakło), pozwoliłoby nie łączyć w tym samym miejscu metodyki i wyników, oraz na przedstawienie wyników i ich jednoczesne omówienie, co pozwoliłoby znacznie poprawić przejrzystość monografii. Są to jednak błędy, które nie pomniejszają wartości merytorycznej pracy. Błędem formalnym jest także brak legend po tabelami, w których powinny być rozwinięte używane skróty. W tabeli 2 jest np. używany akronim „UTAP” i „UTAL”, który nie został nigdzie wyjaśniony. Jak miemam, dotyczy on indeksu pulsacji w lewej i prawej tętnicy macicznej. Budzi to także pytanie, dlaczego Doktorantka wybrała taką metodę analizy wyników, skoro wiadomo, iż znaczenie ma średni indeks pulsacji wyliczony w obu tętnic macicznych. W tabeli 4 przedstawiono zestawienie udziału cech jakościowych w całej grupie badanej. Istotne byłoby przedstawienie ich oddzielnie w analizowanych grupach. Ta tabela także nie ma legendy i wers „UTA”, w którym przedstawiono częstość występowania elementów oznaczonych jako 0, 1, 2, 3 i 4 pozostał dla mnie niezrozumiały. W tabelach należałoby także używać nazw kolumn w języku polskim, a nie angielskim.

Doktorantka analizuje stężenie HsCRP w surowicy krwi żyłnej ciężarnych oraz stężenie HSP70 w surowicy krwi żyłnej, pobranej z pępowiny. Ciekawym jest dobór materiału, jako że stężenie HSP70 było dotychczas analizowane przez badaczy i w krwi pępowinowej, i w krwi ciężarnych. Doktorantka powinna uzasadnić swój wybór. Oznaczenia białek w różnym materiale biologicznym indukuje także różnice w czasie pobrania próbek. Jak rozumiem, krew żylna ciężarnych oraz próbki ich moczu pobierane były przed porodem, natomiast krew pępowinowa podczas porodu. Tydzień ciąży, w którym pobierane były próbki, powinien zostać także poddany analizie i omówiony w dysertacji.

Doktorantka prezentuje kolejno wyniki analizowanych parametrów w kolejnych badanych grupach kobiet i analizę czułości i swoistości biomarkerów w diagnozowaniu SGA, FGR i stanu przedrzucawkowego. Przeprowadzona analiza świadczy o dojrzałości Doktorantki

jako badacza, a przedstawione wyniki są nowatorskie i ciekawe. Szczególnie interesująca jest analiza skuteczności zastosowania obu biomarkerów, HSP70 i HsCRP łącznie, w diagnozowaniu powikłań niewydolności łożyska. Wizualne przedstawienie stężeń HSP70 i HsCRP w analizowanych grupach pozwoliło na uwidocznienie ciekawych trendów zwiększania się stężenia białek w kolejno przedstawianych powikłaniach, a zastosowanie analizy korelacji Spermmana wykazało interesujące zależności pomiędzy badanymi cząsteczkami a czasem trwania ciąży i masą urodzeniową noworodków. Oba badane markery okazały się mieć ujemną korelację z czasem trwania ciąży. Natomiast w przypadku masy urodzeniowej noworodka w grupie kobiet ze ograniczeniem wzrastania płodu wykazano znaczącą dodatnią korelację. Jest to wynik ciekawy i wymaga dogłębnej analizy i omówienia. Czy Doktorantka potrafi wyjaśnić, dlaczego wyższe stężenia HSP70 wiązały się z urodzeniem dziecka o większej masie urodzeniowej? Wykres 10 prezentuje porównanie wpływu badanych czynników na ryzyko wystąpienia SGA, FGR i stanu przedrzucawkowego. Dodatkową wartość miałoby przedstawienie dokładnych wartości uzyskanych ilorazów szans i ich przedziałów ufności.

W rozdziale siódmym rozprawy doktorskiej znajduje się dyskusja, która świadczy o dużej znajomości poruszanych zagadnień. Doktorantka poprawnie prowadzi dyskusje i wskazuje na możliwe przyczyny uzyskanych wyników, jednocześnie tłumacząc złożoność omawianej problematyki. Cytowane piśmiennictwo zawiera aż 153 pozycje, w większości są to najnowsze publikacje. Ich dobór pozwala stwierdzić, że Doktorantka orientuje się bardzo dobrze w aktualnym stanie badań, dotyczących zastosowania biomarkerów i predykcji i diagnostyce powikłań związanych z niewydolnością łożyska. Dyskusja jest ciekawa, logiczna i wyczerpuje poruszone zagadnienie. Doktorantka poprawnie formułuje ciekawe wnioski, odpowiadające postawionym celom.

Streszczenie w języku polskim i angielskim są napisane prawidłowe i odzwierciedlają zawartość rozprawy.

Badanie zostało zaprojektowane prawidłowo. Doktorantka zrealizowała postawione sobie w pracy cele, wyciągnęła wnioski na podstawie przeprowadzonych analiz. Praca napisana jest poprawnym językiem, zawiera jednak błędy stylistyczne i interpunkcyjne.

Krytyczne spostrzeżenia są właściwie wskazówkami i nie umniejszają przyszłej wartości dysertacji. Uważam, iż uzyskane wyniki są istotne i powinny zostać opublikowane po poprawieniu wymienionych wcześniej niezgodności.

Po szczegółowej analizie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lek. Joanny Ksel-Hryciów pt.: „Ocena stężenia białka szoku termicznego HSP70 w odniesieniu do markera stanu zapalnego oraz czynników angiogennych w ciążach przebiegających z SGA, ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodów z późnym początkiem oraz w ciążach z późnym stanem przedrzucawkowym” stwierdzam, że rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i dlatego rekomenduję Radzie Nauk Medycznych

Pomorskiego Uniwersytetu medycznego w Szczecinie dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Katarzyna Kosińska-Kaczyńska

prof. CMKP dr hab. n. med.
Katarzyna Kosińska-Kaczyńska
specjalista położnictwa i ginekologii
specjalista perinatologii
1988735

