



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

II KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA

ul. Rzgowska 281/289

93-338 Łódź

tel. (42) 271 10 61 e-mail: mariusz.grzesiak@umed.lodz.pl

Łódź, 27.05.2024 r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarz 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 płodówz późnym
początkiem oraz w ciążach z późnym stanem przedrzucawkowym.*

Istotą współczesnej perinatologii jest nie tylko odpowiedź na pytanie w jaki sposób skutecznie wybrać i wdrożyć optymalną terapię, ale przede wszystkim jak rozpoznać istniejące zagrożenia i zastosować odpowiednią profilaktykę.

Powikłania ciąży takie jak zahamowanie wzrastania płodu (FGR), płody zbyt małe do wieku ciążowego (SGA) czy stan przedrzucawkowy są przedmiotem wielu obserwacji i badań od wielu lat. Nie ma już obecnie wątpliwości, że choć wszystkie mają złożoną etiopatogenezę, to jednak fundamentem ich rozwoju są zjawiska związane z niewydolnością jednostki maciczo-łożyskowej.

Znaczące pogłębienie wiedzy o podłożu tych patologicznych stanów wnikających ciążę, udoskonalenie metod ich rozpoznawania oraz technik monitorowania ciężarnej i płodu przyczyniło się w dużej mierze do poprawy wyników opieki perinatalnej w tym m.in. ograniczenia liczby zgonów wewnątrzmacicznych, jatrogennego wcześniactwa czy występowania rzucawki w ciąży lub w porożu.

Dysertacja lekarz Joanny Ksel-Hryciów podejmuje jakże istotne zagadnienia z zakresu współczesnej perinatologii, które stanowią bardzo aktualny obszar badań naukowych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi spójną monografię liczącą 88 stron. Ma zasadniczo typowy układ, który obejmuje: wykaz stosowanych skrótów wstęp, cel pracy, materiał, metody, analizę statystyczną, dyskusję, wnioski, bibliografię, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel oraz spis wykresów.

Wstęp jest liczącym 19 stron wprowadzeniem do podejmowanego tematu, przygotowanym przez Doktorantkę z dużą starannością. Jestem pod wrażeniem bardzo precyzyjnego wprowadzenia czytelnika w zagadnienia dotyczące zaburzeń wzrastania płodu (FGR i SGA) oraz nadciśnienia tętniczego w ciąży i stanu przedrzucawkowego a także odniesień do najnowszego piśmiennictwa z zakresu stresu oksydacyjnego i białek szoku cieplnego oraz cytokin i markerów stanu zapalnego. Choć Autorka czyni to w sposób bardzo skondensowany i oszczędny w wyrazie literackim, to jednak przekazywane informacje zawierają kompletny przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej omawianych zagadnień.

Cel dysertacji to starannie przemyślane założenie badawcze zakładające ocenę potencjalnej roli białka HSP70 oraz wysokoczułego białka c-reaktywnego w patogenezie zaburzeń należących do spektrum niewydolności łożyska. Obejmuje ono ocenę stężenia HsCRP we krwi kobiet z rozpoznaniem FGR, SGA oraz PE powyżej 34 tygodnia ciąży i ocenę stężenia HSP70 we krwi pępowinowej noworodków. Doktorantka zakłada również zbadanie potencjalnych zależności pomiędzy powyższymi białkami a markerami angiogenezy.

Materiał badawczy stanowiły 172 pacjentki hospitalizowane w Klinice Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

w latach 2018-2022. Badaniem zostały objęte ciężarne po 34 tygodniu ciąży, u których w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono zaburzenia wzrastania płodu oraz pacjentki z rozpoznaniem stanu przedzruciawkowego. Grupę badaną stanowiło 39 ciężarnych z rozpoznaniem SGA, 47 z rozpoznaniem FGR oraz 38 ze zdiagnozowanym stanem przedzruciawkowym. Do grupy kontrolnej włączono 48 zdrowych kobiet o prawidłowym przebiegu ciąży.

Metody badania obejmujące m.in. badania immunochemiczne, immunoenzymatyczne oraz ultrasonograficzne zostały bardzo szczegółowo i dokładnie omówione. Na przeprowadzenie założonych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie.

Analiza statystyczna to kolejny rozdział przedstawionej rozprawy doktorskiej godny szerszego omówienia. Autorka w sposób bardzo precyzyjny dokonała wyboru zastosowanych metod statystycznych. Ich zróżnicowanie jest zabiegiem wynikającym z potrzeby wielokierunkowej i dokładnej analizy zgromadzonych danych. Uzyskane wyniki oraz ich szczegółowe opracowanie zostały przedstawione w postaci opisowej w sposób przejrzysty i merytoryczny, pozwalający na przeprowadzenie prawidłowego wnioskowania. Zostały one również wzbogacone 11 tabelami i 10 wykresami. Muszę przyznać, że przedstawiona na 23 stronach analiza statystyczna jest jedną z najlepszych z jaką miałem okazję się zapoznać w recenzowanych pracach doktorskich. W analizie statystycznej wykazano, że wartości stężeń HSP70 oraz HsCRP wykazują wzrastające wartości stężeń w poszczególnych grupach uzyskując najwyższe wartości w grupie PE. Zastosowano krzywe ROC do oceny zdolności tych substancji w diagnozowaniu stanów patologicznych w ciąży. Opracowanie modeli wieloczynnikowych krzywych ROC badanych substancji umożliwiło uzyskanie wyższej czułości i swoistości testów w odniesieniu do oceny pojedynczych parametrów. Przeprowadzono również analizę wartości indeksu sFlt/PlGF potwierdzając jego skuteczność diagnostyczną. Doktorantka wskazuje, że wykorzystując oznaczenie HSP70 w próbach identyfikacji płodów z zahamowaniem wzrastania zwiększamy szansę na postawienie właściwego rozpoznania ponad trzykrotnie. Podkreśla ponad

to (i przychylam się do tego stwierdzenia), że jest to jeden z ważniejszych i nowatorskich wniosków omawianego opracowania.

Dyskusja to sprawnie napisany, liczący 18 stron rozdział, świadczący o właściwym merytorycznym i praktycznym przygotowaniu Doktorantki. Lekarka Joanna Ksel-Hryciów w sposób syntetyczny przedstawiła własne wyniki dokonując ich zestawienia z dostępnym piśmiennictwem. Należy podkreślić, że Autorka w sposób bardzo szczegółowy odniosła się do najbardziej istotnych w omawianym zakresie publikacji naukowych. Również na kartach dyskusji znajdziemy bezpośrednio potwierdzenie naukowego znaczenia przeprowadzonych przez Doktorantkę badań. Omawiana praca Zhu i współpracowników z 2014 roku jest jedyną podejmującą zagadnienie znaczenie białka szoku cieplnego w surowicy matki i krwi pępowinowej.

Wnioski są czytelnym i jasnym podsumowaniem przeprowadzonych badań, odpowiadając w pełni postawionemu celowi dysertacji. Uzyskane wyniki potwierdzają zarówno udział procesów zapalnych jak i stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie zahamowania wzrostania płodu i stanu przedrzucawkowego. Oznaczenia stężeń HSP70 u pacjentek z płodami SGA i hipotroficznymi mogą wskazywać na potencjalną rolę tego białka w diagnostyce różnicowej pomiędzy tymi zaburzeniami. Wyniki oznaczeń wszystkich parametrów podlegających ocenie w przeprowadzonych badaniach wskazują na ich najsilniejszą korelację ze stanem przedrzucawkowym.

Bibliografia obejmuje imponującą liczbę 153 publikacji, które zostały ułożone w kolejności ich cytowania. Doktorantka w sposób umiejętny zapoznała się z dostępną literaturą naukową, z której znaczącą większość stanowiły pozycje o zasięgu międzynarodowym.

Rozprawa przygotowana przez lekarz Joannę Ksel-Hryciów z Kliniki Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie odzwierciedla samodzielne podjęcie założonego zadania naukowego i potwierdza odpowiednie przygotowanie Doktorantki do jego rozwiązania. Pragnę wyrazić uznanie za podjęcie zagadnienia, które będąc jednym z najbardziej aktualnych problemów naukowych ma jednocześnie tak duże znaczenie praktyczne. Chciałbym w tym miejscu podkreślić zasługi Promotora, prof. dr hab. n. med.

Sebastiana Kwiatkowskiego, którego pasje naukowe i zaangażowanie miały niewątpliwy wpływ zarówno na wybór tematu rozprawy jak i jej bardzo wysoki poziom. Jako recenzent odnalazłem w omawianej dysertacji jedynie drobne błędy stylistyczne i interpunkcyjne, które nie mają żadnego znaczenia dla jej końcowej oceny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1688) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z wnioskiem o przyjęcie niniejszej rozprawy i dopuszczenie lekarza Joanny Ksel-Hryciów do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie doceniając i podkreślając walory poznawcze oraz naukowe dysertacji wnoszę do Wysokiej Rady o jej wyróżnienie.



*dr hab. n. med. prof. UM Mariusz Grzesiak
specjalista położnictwa, ginekologii i perinatologii
Kierownik II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii
Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi*

