

*Recenzja Z*

USK/KGP/ 92 /2023

Wrocław, dnia 20.02.2022 r.

Recenzja Rozprawy Doktorskiej**Lek. Magdaleny Danuty Opinc****pt. : „Ocena parametrów apoptozy i mediatorów reakcji zapalnej u kobiet ciężarnych z podwyższonym BMI”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani **Lek. Magdaleny Danuty Opinc pt. : „Ocena parametrów apoptozy i mediatorów reakcji zapalnej u kobiet ciężarnych z podwyższonym BMI”**, dotyczy ciekawego i coraz bardziej nurtującego klinicystów praktyków problemu otyłości u kobiet ciężarnych. Otyłość traktowana jest u ciężarnych jako jeden z głównych czynników ryzyka szeregu patologii w przebiegu ciąży , na czele z wystąpieniem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy powikłań zatorowo zakrzepowych u matki jak również zwiększenia częstości występowania makrosomii, chorób metabolicznych, a nawet wad wrodzonych u płodów i narodzonych dzieci. Powyższe powikłania doprowadzające do zwiększenia śmiertelności okołoporodowej zarówno matek, płodów i noworodków wymaga od nas położników wzmożonej czujności przy prowadzeniu ciąży, specyficznego nadzoru i postępowania opisywanego w ustalonych rekomendacjach. Stanowi to podstawę do uznania takiej ciąży jako ciąży wysokiego ryzyka.

Powyższe argumenty potwierdzają jak ważnym tematem badawczym zajęła się Doktorantka, która pod okiem swojej Promotorki Pani prof. Agaty Karowicz-Bilińskiej z Kliniki Patologii Ciąży I Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi, opracowała powyższy problem kliniczny z należytą starannością i wnikliwością, starając się wyciągnąć wnioski przydatne w praktycznym postępowaniu.

Przedstawiona do oceny Praca Doktorska napisana jest w typowym układzie na 141 stronach, pięknie edytorsko przygotowanej publikacji książkowej.

We wstępie Doktorantka przedstawia w sposób bardzo precyzyjny i dogłębny problem otyłości ogólnie ze szczególnym uwzględnieniem wpływu jej na przebieg ciąży. Wielowątkowo porusza konsekwencje podwyższonego wskaźnika BMI na stan ogólny organizmu, uwzględniając również wpływ otyłości na psychikę kobiet ciężarnych jak również, co zasługuje na szczególne podkreślenie, wpływ otyłości na rozwój i funkcjonowanie łożyska. Ocena w tym aspekcie mediatorów stanu zapalnego i apoptozy ma kolosalne znaczenie w ocenie wydolności tego

najważniejszego – chwilowego narządu jaki powstaje w organizmie kobiety podczas ciąży- tj. łożyska.

Powyższy, tak rozbudowany i szczegółowy wstęp może stanowić asumpt do wydania monografii poglądowej nt. wpływu otyłości na stan organizmu ciężarnej i przebieg ciąży.

Doktorantka wyszła z bardzo trafnego założenia, że jeżeli procesy zapalne zachodzące u ciężarnych z nieprawidłowo wysokimi wartościami BMI mogą wpływać na funkcję łożyska jak również doprowadzać do zaburzeń apoptozy, to poznanie mechanizmów powyższych reakcji może pomóc w praktyce przeciwdziałać patologii łożyska wynikającej z otyłości ciężarnych.

Aby to zrealizować postawiła sobie 3 główne cele pracy brzmiące następująco: :

1. Ocena ekspresji czynnika wzrostu fibroblastów FGF19, protoonkogennej kinazy serynowo-treoninowej Pim-1 oraz białka Bcl-2, jako markerów stanu zapalnego i apoptozy w łożyskach kobiet ciężarnych z podwyższonymi wartościami BMI.
2. Ocena, czy N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) może służyć jako marker wczesnego wykrycia niewydolności serca u ciężarnych z nieprawidłowo wysokim BMI, jako grupie podwyższonego ryzyka przeciążenia układu krążenia oraz czy serce kobiety ciężarnej przystosowując się do nowych warunków w jeszcze większym stopniu zmniejsza swoją wydolność przy dodatkowym obciążeniu, jakim jest nadmierna masa ciała.
3. Ocena ryzyka wystąpienia depresji u kobiet ciężarnych z prawidłową i nieprawidłową masą ciała.

Do badania włączono 108 pacjentek hospitalizowanych w terminie okołoporodowym (37-40 tydzień ciąży) w Klinice Patologii Ciąży I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pacjentki podzielono na 3 grupy – pacjentki z prawidłowym BMI < 24,99 kg/m², z nadwagą BMI w zakresie 25,00 – 29,99 kg/m² oraz z otyłością ≥ 30 kg/m² obliczonym w dwóch punktach czasowych - na początku ciąży i pod koniec ciąży (37-40 tydzień ciąży).

Metoda badawcza została ustalona jasno i czytelnie nie budząc moich zastrzeżeń.

Badania uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi RNN/103/19/KE. Wszystkie ciężarne włączone do badania wyraziły pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu oraz przetwarzanie danych osobowych.

Trzy ramiona pracy badawczej tj ankiety, laboratoryjne i histopatologiczne były zorganizowane właściwie pozwalając na odpowiednią analizę danych z wyciągnięciem wniosków. Na uwagę zasługuje a zarezem pewnego rodzaju wyjaśnienie wymaga, bardzo precyzyjny, wręcz techniczny opis wykonywania badań immunohistochemicznych w tym barwienia preparatów i oceny ich. Jest to wiedza wysokospecjalistyczna z zakresu histochemii i tak rozbudowany szczegółowy opis przygotowania preparatów wykracza poza wiedzę medyczną. Praca powstała jak rozumieć przy ścisłej współpracy z Pracownią Patologii Wieku Rozwojowego, Zakładem Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi skąd przypuszczam Doktorantka otrzymała wyniki, które poddała analizie co należałoby jasno podkreślić . Chyba, że było inaczej co również należałoby jasno opisać, że wykonywała preparaty osobiście.

Otrzymane wyniki poddane były odpowiednio dobranej analizie statystycznej i przedstawione w formie tabelarycznej z opisem i interpretacją.

Wielowątkowość analizy wyników zasługuje na słowa uznania. Doktorantka sprostowała postawionym celom oceniając znamienność statystyczną zadanyimi pytaniami i analizując wyniki pod kątem klinicznej przydatności.

Pozwoliło to Doktorantce na wyciągnięcie wniosków odpowiadającym postawionym celom pracy tj:

1. Ciężarne z podwyższonymi wartościami BMI wykazywały większe nasilenie ekspresji białka Pim-1 i Bcl-2, co potwierdza tezę, że otyłość ciąży jest powikłana nasilonym stanem zapalnym.
2. Niższa ekspresja białka FGF19 w tkankach łożyska ciężarnych z nieprawidłowym BMI prawdopodobnie wpływa na zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów u płodu.
3. Ocena zachowania N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) nie dała odpowiedzi na pytanie, czy może on służyć jako marker wczesnego wykrycia niewydolności serca u ciężarnych z nadmierną masą ciała.
4. Nieprawidłowa, wysoka masa ciała ciężarnej nasila prawdopodobieństwo rozwinięcia u nich depresji

Dyskusja przeprowadzona przez Doktorantkę zasługuje na szczególne słowa uznania. Wykazuje w niej swoją dojrzałość naukowca, potrafiącego bezbłędnie i dużą swobodą poruszać się w gąszczu prac badawczych dotyczących tego tematu a



jednocześnie z dużym dystansem, jak przystało na klinicystę, analizować i porównywać przedstawiane dane. Uzyskane wyniki w sposób bardzo czytelny potrafiła odnieść do publikowanych przez innych autorów z odpowiednią ich interpretacją.

Bardzo dobrym elementem powyższej Pracy Doktorskiej, przy tak wielowątkowych analizach danych, jest podrozdział „Podsumowanie”, w którym Doktorantka w sposób syntetyczny przedstawia interpretację otrzymanych wyników i informacji z dyskusji przekładając je na grunt praktyczny – leczniczy. Jest to element dający czytelnikowi uzasadnienie stosowania odpowiednich preparatów leczniczych w tego typu przypadkach.


Piśmiennictwo obejmujące 208 pozycji uwzględnia zarówno polskie jak i światowe prace w tym doniesienia publikowane na stronach internetowych. W tym miejscu z racji funkcji i obowiązków recenzenta muszę stwierdzić, że wymaga ono uporządkowania i uzupełnienia bibliograficznego. Przy wielu pozycjach (przykładowo poz. 7) nie ma źródła publikacji, jak również należy podkreślić, że ukazały się rekomendacje PTGiP w ostatnich latach tj. 2019 – 2023, które mogłyby uzupełnić dane cytowane ze starszych edycji (np. poz. 9 z 2017 roku).

Podsumowując, uważam, że przedstawiony do recenzji Praca Doktorska **Lek. Magdaleny Danuty Opinc pt. : „Ocena parametrów apoptozy i mediatorów reakcji zapalnej u kobiet ciężarnych z podwyższonym BMI”** spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim 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.Nr 65, poz.595, z późn. zm.).

Wobec powyższego, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę, między innymi, wnikliwość pracy, perfekcyjne wręcz jej wykonanie, a szczególnie praktyczny aspekt poruszanego problemu z wnioskami klinicznymi, wnoszę o Jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. Mariusz Zimmer
Kierownik
II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
II KATEDRA I KLINIKA
GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA
Kierownik

prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer