

Autoreferat

Dr n. med. Michał Kunicki
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

1. Imię i nazwisko:

Michał Kunicki

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

11/06/1996 - **Dyplom Lekarza**, Akademia Medyczna w Warszawie, II Wydział Lekarski

05/04/2006 - **Doktor nauk medycznych**, Uniwersytet Medyczny w Warszawie, I Wydział Lekarski, na podstawie rozprawy pod tytułem: „Antygen specyficzny dla prostaty - PSA u kobiet ze zmianami mastopatycznymi gruczołów sutkowych”

Promotor pracy doktorskiej: prof. dr hab. Stanisław Radowski

Recenzenci: prof. dr hab. Janusz Woytoń, prof. dr hab. Andrzej Staszewski

Specjalizacje:

- **Położnictwo i ginekologia st. I**, 4/10/2000, Nr 1366/30/W/2000, Mazowiecki urząd Wojewódzki w Warszawie
- **Położnictwo i ginekologia st. II**, 19/04/2005, Nr 0724/2005.1/50, Centrum Egzaminów Medycznych Łódź
- **Endokrynologia**, 14/11/2008, Nr 0741/2008.2/16, Centrum Egzaminów Medycznych Łódź
- **Endokrynologia ginekologiczna i rozrodczość**, 24/11/2015, Centrum Egzaminów Medycznych Łódź

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

okres	miejsce pracy	stanowisko
1997 - 2011	Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus Szpital Kliniczny im ks. Anny Mazowieckiej Warszawski Uniwersytet Medyczny Klinika Endokrynologii Ginekologicznej	1997 - 1999 Młodszy asystent 1999 - 2006 Asystent 2006 - 2011 Adiunkt
2015 - 2017	Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Endokrynologii Ginekologicznej	Adiunkt
2017 - obecnie	Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Endokrynologii Ginekologicznej	Starszy wykładowca
2011 - obecnie	INVICTA Sp. z o.o., Klinika Leczenia Niepłodności, Warszawa	Asystent

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 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 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Analiza kliniczna pacjentek przystępujących do procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF- in vitro fertilization) z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

b) Cykl publikacji powiązanych tematycznie:

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem publikacji powiązanych tematycznie

(łącznie IF 10,821; KBN/MNiSW 140 punktów), na który składają się 5 publikacji oryginalnych (publikacje nr 1, 2, 3, 4, 5).

c) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

Publikacja 1

Kunicki M, Łukaszuk K, Wocławek-Potocka I, Liss J, Kulwikowska P, Szczyptańska J. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. Biomed Res Int. 2014; 2014:913235. doi: 10.1155/2014/913235. Epub 2014 Feb 12.

IF 1.579; MNiSW 30

Udział autora: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, udział w wykonaniu części doświadczalnej, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami i opracowanie wniosków, przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów (udział procentowy 80%).

Publikacja 2

Kunicki M, Łukaszuk, Joanna Liss, Skowrońska P, Szczyptańska J. Granulocyte colony - stimulating factor treatment of resistant thin unresponsive endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. Systems Biol in Reprod Medicine 2017, Feb;63(1):49-57. doi: 10.1080/19396368.2016

IF 1.176; MNiSW: 20

Udział autora: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, udział w wykonaniu części doświadczalnej, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami,

opracowanie wniosków, napisanie pracy (udział procentowy 80%). Ponadto przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszeniu do druku oraz udzielenie odpowiedzi dla recenzentów.

Publikacja 3

Łukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Bednarowska A, Jakiel G. **Probability of live birth in women with extremely low anti-Müllerian hormone concentrations**. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jan;28(1):64-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.017

IF 3.015; MNiSW: 35

Udział autora: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie i opracowanie materiału, analiza oraz interpretacja otrzymanych wyników, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku (udział procentowy 75%).

Publikacja 4

Łukaszuk K, Kunicki M, Kulwikowska P, Liss J, Pastuszek E, Jaszczół M, Męczekalski B, Skowroński K. **The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection - ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels**. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec;38(12):1335-43.

IF 1. 994; MNiSW: 15

Udział autora: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, udział w wykonaniu części doświadczalnej, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami i opracowanie wniosków, napisanie pracy (udział procentowy 70%).

Publikacja 5

Kunicki M, Łukaszuk K, Jakiel G, Liss J. **Serum dehydroepiandrosterone sulphate concentration is not a predictive factor in IVF outcomes before the first cycle of GnRH agonist administration in women with normal ovarian reserve**. *PLoS One*. 2015 Mar 4;10(3): e0118570. doi: 10.1371/journal.pone.0118570. eCollection 2015.

IF 3.057; MNiSW: 40

Udział autora: opracowanie koncepcji i założeń pracy, opracowanie materiału, analiza oraz interpretacja otrzymanych wyników, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku (udział procentowy 80%).

W załączeniu:

- kopie powyższych publikacji

- oświadczenie współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim
- analiza bibliometryczna publikacji autorstwa dr n. med. Michała Kunickiego potwierdzona przez Bibliotekę Naukową Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

d) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia WHO, niepłodność określana jest jako brak możliwości uzyskania ciąży po okresie roku regularnego współżycia bez stosowania jakiegokolwiek metody antykoncepcji. Dane epidemiologiczne wskazują, że problem może dotyczyć około 15% par starających się o potomstwo. Do głównych przyczyn niepłodności zaliczyć można: czynnik męski (40%), zaburzenia owulacji (20%), a także niedrożność jajowodów (30%). U około 10% niepłodnych par, pomimo przeprowadzonej diagnostyki, nie udaje się ustalić jednoznacznego powodu problemów z rozrodem. Wśród przyczyn niepłodności znaczącą rolę przypisuje się czynnikowi męskiemu. Według niektórych źródeł może on stanowić od 25 aż do 50%. Niepłodność męska ma często złożoną etiologię, a blisko połowa przyczyn pozostaje nierozpoznana mimo wykonania badań hormonalnych, immunologicznych, obrazowych oraz przeprowadzenia badania andrologicznego. Obecnie w ocenie nasienia stosuje się kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2010 roku.

Wśród czynników rokowniczych uzyskania ciąży w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego, najważniejszymi i niezależnymi są wiek kobiety oraz stężenie hormonu antymüllerowskiego. Istotne znaczenie mają także czas trwania niepłodności, przyczyny, które do niej prowadzą oraz liczba i klasa transferowanych zarodków.

Należy podkreślić, że poza powyższymi czynnikami obiektem badań są również stany i choroby mogące mieć wpływ na wyniki zapłodnienia pozaustrojowego. Trwają dyskusje nad znaczeniem dla skuteczności leczenia obecności podwyższonych stężeń przeciwciał przeciwtarczycowych, niskich stężeń androgenów czy nieadekwatnej grubości błony śluzowej macicy - endometrium w dniu transferu zarodków. Celem badań przeprowadzonych przeze mnie, była ocena wpływu tych czynników na efektywność postępowania, a w przypadku cienkiego endometrium dodatkowo zastosowanego leczenia na uzyskanie ciąży w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego.

Wyniki badań stanowią cykl powiązanych tematycznie prac przedstawionych jako osiągnięcie habilitacyjne.

Hormon Antymüllerowski

Hormon Antymüllerowski (AMH) jest glikoproteiną wytwarzaną u kobiet przez przedantralne

oraz małe antralne pęcherzyki jajnikowe. Stężenie AMH w surowicy wzrasta do około 25 roku życia, kiedy to po uzyskaniu maksymalnych wartości zmniejsza się o około 5.6% rocznie, będąc nieoznaczalnym w okresie po menopauzie. Stężenie AMH ulega nieznacznym wahaniom w trakcie cyklu miesięczkowego.

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich 15 latach wykazały, że marker ten odgrywa kluczową rolę zarówno w diagnostyce niepłodności, jak również ma duże znaczenie w ocenie szans na sukces pary przystępującej do programu zapłodnienia pozaustrojowego.

AMH oprócz wieku kobiety jest uznanym niezależnym czynnikiem rokowniczym powodzenia procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Marker ten pozwala na przewidywanie zarówno słabej, jak i nadmiernej reakcji w procesie kontrolowanej hiperstymulacji jajników. W tym zakresie wykazuje przewagę nad oznaczeniem folikulotropiny - FSH w dniu 3 czy Inhibiny B. AMH koreluje z liczbą pobranych kumulusów oraz według niektórych badaczy wykazuje korelację z jakością oocytów.

W grupie kobiet z niskim ($AMH < 1$ ng/ml) oraz ekstremalnie niskim stężeniem hormonu ($AMH < 0.4$ ng/ml) wyniki badań dotyczące uzyskania ciąży klinicznych i żywych urodzeń są niejednoznaczne. Stężenie AMH nie pozwala na określenie jednoznacznie szans na uzyskanie ciąży, zarówno spontanicznej, jak i będącej wynikiem procedury wspomaganego rozrodu. Wyniki badań pokazują bowiem, że ciążę są możliwe również u kobiet z ekstremalnie niskim stężeniem hormonu.

W pracy przedstawionej jako osiągnięcie habilitacyjne pt: „Probability of live birth in women with extremely low anti-Müllerian hormone concentrations”, analizowałem częstość uzyskanych ciąży klinicznych i żywych urodzeń u 101 kobiet (188 cykli) z ekstremalnie niskim AMH (≤ 0.4 ng/ml) przechodzących procedurę zapłodnienia pozaustrojowego. W wyniku procedury IVF stwierdzono 14 ciąży klinicznych (7.4% na rozpoczęty cykl oraz 13.9% kumulacyjny odsetek) oraz 14 żywych urodzeń u 13 kobiet (jedna para bliźniąt). 4 żywe urodzenia były uzyskane w pierwszym cyklu leczenia, 7 - w drugim, 2 - w trzecim cyklu leczenia i 1 - w czwartym cyklu. Analiza dotycząca wieku badanych wykazała, że statystycznie więcej ciąży uzyskano w grupie kobiet < 35 roku życia (10 ciąży) w porównaniu do grupy 35-39 lat (3 ciążę) i powyżej 39 roku życia (1 ciąża). Wyniki te potwierdziły, że ciążę mogą być uzyskiwane nawet przy ekstremalnie niskim stężeniu AMH. W pracy ponadto analizowano wystąpienie ciąży klinicznych i żywych urodzeń u kobiet z ekstremalnie niskim AMH oraz endometriozą w stopniu III/IV. W grupie tej stwierdzono 6 ciąży, z czego 5 u kobiet < 35 roku życia i 1 - w grupie wiekowej 35-39 lat. Nie stwierdzono żadnej ciąży u kobiet > 39 lat.

Analiza występowania ciąży w grupie kobiet z ekstremalnie niskim AMH i opublikowanie wyników w powyższej pracy znalazły oddźwięk w cytowaniach oraz metaanalizie dotyczącej tego zagadnienia - Ildromiti i wsp. 2014 przedstawionej w prestiżowym czasopiśmie Human Reproduction Update.

Grubość błony śluzowej macicy (endometrium)

Dostępne piśmiennictwo pokazuje, że istotną rolę w uzyskaniu ciąży w trakcie procedury IVF może odgrywać grubość błony śluzowej macicy - (endometrium), w której zagnieżdża się zarodek/zarodki. Wyniki badań wykazały, że grubość endometrium przed podaniem zarodków powinna wynosić powyżej 5-8 mm, zwykle jednak grubość 7 mm jest uważana za minimalną, która powinna być osiągnięta. W przypadku mniejszej, znacząco może zmniejszyć się wskaźnik implantacji, ciąży klinicznych i żywych urodzeń. Wartym uwagi jest również fakt, że u kobiet wraz z wiekiem wzrasta odsetek pacjentek, u których stwierdza się cienkie endometrium. Wg Shera i wsp. w naturalnych cyklach u kobiet poniżej 40 roku życia częstość występowania endometrium poniżej 9 mm wynosi 5% i wzrasta do 20-25% w przedziale wiekowym od 41 do 45 lat.

Należy również podkreślić, że opisywane są przypadki uzyskania ciąży w przypadku grubości mniejszej niż 4 mm w dniu transferu zarodków. Przyjmuje się, że nieadekwatne endometrium występuje u około 0,6-0,8% kobiet przystępujących do programu zapłodnienia pozaustrojowego. Niemniej jednak mimo stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentek dotkniętych tym problemem, stanowi on wyzwanie terapeutyczne zarówno dla pacjentek dla lekarzy klinicystów.

Jak dotąd nie ma jednego skutecznego leczenia w przypadku cienkiego endometrium. Celem uzyskania poprawy grubości endometrium stosuje się: przedłużone podawanie estrogenów, duże dawki estrogenów, małe dawki aspiryny, pentoxyfilinę, witaminę E. Nowymi opcjami terapeutycznymi są zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów - Granulocyte - colony stimulating hormone - G-CSF.

Pierwsze próby kliniczne dotyczące G-CSF były przeprowadzone przez Norberta Gleichera i wsp., którzy opisali przypadki uzyskania ciąży u kobiet ze stwierdzonym uprzednio cienkim endometrium i niepowodzeniami rozrodu. Badania te były przeprowadzone w 2011 roku. Na kanwie badań Gleichera i wsp. w 2012 roku za zgodą komisji bioetycznej rozpoczęto podawanie G-CSF w Klinice leczenia niepłodności Invicta. Zagadnienie cienkiego endometrium i wpływu nowych opcji terapeutycznych był przedmiotem mojego zainteresowania. Pierwsza próba polegała na podaniu G-CSF 37 kobietom, u których w poprzednim cyklu/cyklach IVF nie uzyskano ciąży, a u których wcześniej jak i w obecnej

próbie w dniu podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, (hCG - human chorionic gonadotropin), stwierdzono cienkie <7mm endometrium. Grubość błony śluzowej macicy była oceniona przed oraz po 72h od podania domacicznego substancji. Ponadto badane kobiety podzielono na 2 podgrupy w zależności od tego czy uzyskano ciążę. Wyniki badań można podsumować następująco:

1. Uzyskano znamiennej statystycznie wzrost grubości endometrium w grupie wszystkich kobiet, którym podano G-CSF.
2. Uzyskano znamiennej statystycznie wzrost grubości endometrium w obu podgrupach kobiet, zarówno tych, u których stwierdzono ciążę, jak i tych, gdzie nie uzyskano ciąży.
3. Większy (aczkolwiek nieznamiennej) wzrost grubości uzyskano w podgrupie pacjentek, które zaszły w ciążę.

Wyniki badania wskazały, że G-CSF może być nowym obiecującym środkiem mającym potencjalne zastosowanie w przypadkach programów IVF u pacjentek, u których występuje problem cienkiego endometrium. Uzyskany wskaźnik ciąż klinicznych był zbliżony do pracy Gleichera. Otrzymane wyniki traktowałem jako wstępne z uwagi na to, że nie analizowane były żywe urodzenia, a jedynie ciążę kliniczne, ponadto nie stosowano w grupie kontrolnej placebo. Niemniej jednak brak ciąż w poprzednich cyklach i obecność cienkiego endometrium mógł sugerować właśnie pozytywne w tym zakresie działanie G-CSF.

W kolejnej pracy dotyczącej również G-CSF pt., „Granulocyte colony-stimulating factor treatment of resistant thin unresponsive endometrium in women with frozen - thawed blastocyst transfer”, analizowałem wpływ tej substancji na uzyskanie ciąż klinicznych i żywe urodzenia, u pacjentek, u których przeprowadzano transfery w cyklach mrożonych. W badaniu G-CSF otrzymało 29 kobiet. Grupę kontrolną stanowiły 33 kobiety, u których nie podano G-CSF, a transfer zarodków wykonywano mimo grubości endometrium <7 mm. Podanie G-CSF przyczyniło się do znamiennej statystycznie wzrostu grubości endometrium, a także wzrostu odsetka ciąż klinicznych oraz żywych urodzeń w grupie badanej.

Wyniki badań dotyczące kobiet z cienkim endometrium przystępujących do tzw. świeżych i mrożonych transferów opublikowałem w czasopiśmie naukowych. Stanowią one część prac przedstawionych jako osiągnięcie do habilitacji. Publikacje dotyczące transferów zarodków u kobiet z cienkim endometrium, zwłaszcza badanie oceniające wpływ substancji w świeżych cyklach były i są cytowane przez wszystkie znaczące ośrodki badające wpływ G-CSF na nieadekwatne endometrium u kobiet przystępujących do programu IVF. Koniecznym jest podkreślenie, że ta metoda leczenia cienkiego endometrium jest po raz

pierwszy zastosowana w Polsce.

Obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie- wpływ na wyniki docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika - ICSI

Przeciwciała przeciwtarczycowe (przeciwko peroksydazie a-TPO i przeciwko tyreoglobulinie a-TG) są obecne u 5-15% kobiet w wieku rozrodczym mających prawidłową funkcję tarczycy (eutyreoza). Wyniki badań pokazują, że ich obecność ma niekorzystny wpływ na szanse na uzyskanie ciąży, może również zwiększać ryzyko poronień oraz być przyczyną powikłań położniczych.

Od wielu lat trwają również dyskusje na temat wpływu przeciwciał przeciwko peroksydazie (a-TPO) oraz przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (A-TG) na wyniki IVF/ICSI. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań były niejednoznaczne w tym zakresie. Negatywny wpływ obecności przeciwciał na wyniki procedury nie jest w pełni wyjaśniony. Jednym z opisywanych w tym kontekście mechanizmów jest zaburzenie procesu folikulogenezy, jako że receptory dla hormonów tarczycy są zlokalizowane w oocycie. Biorąc pod uwagę różnice w wynikach prac podjąłem się oceny wpływu przeciwciał na proces in vitro.

W badaniu retrospektywnej analizie poddałem grupę 114 kobiet podchodzących do procedury docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI - intracytoplasmatic sperm injection), u których stwierdzono obecność przeciwciał a-TPO. Grupę kontrolną stanowiły 495 kobiety bez obecności przeciwciał. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w zakresie średnich wartości indeksu masy ciała (BMI - body mass index), podstawowych stężeń folikulotropiny (FSH), lutropiny (LH), hormonu antimüllerowskiego (AMH). Ponadto grupy nie różniły się w zakresie czasu trwania niepłodności, liczby dni stymulacji, stężeń estradiolu w 8 dniu stymulacji, liczby zużytych ampułek gonadotropin oraz liczby transferowanych blastocyst.

Analiza danych wykazała, że nie było znamienych różnic w zakresie wskaźników zapłodnień, implantacji, ciąż klinicznych i żywych urodzeń pomiędzy grupą kobiet z obecnością przeciwciał i w grupie kontrolnej poddanej procedurze zapłodnienia pozaustrojowego.

W dyskusji podkreślam, że różnice w wynikach między niektórymi innymi badaniami mogą wynikać z zastosowania procedury ICSI zamiast klasycznego IVF. Wówczas bowiem, wpływ przeciwciał przeciwtarczycowych na oocyt/zarodek mógł zostać wyeliminowany przez samą procedurę. Ponadto oceniałem jedynie wpływ przeciwciał przeciwko peroksydazie a-TPO, nie dokonywałem zaś oceny możliwego oddziaływania przeciwciał antytyreoglobulinowych a-TG.

Koniecznym jest podkreślenie również, że wnioski w publikacji odnosiły się do grupy kobiet będących w eutyreozy klinicznej i ze stężeniami TSH pomiędzy 0.5 and 2.5 IU/mL. Tak dobrany przedział był zgodny z niektórymi innymi badaniami np. Karacan i wsp, Weghofer i wsp. i nie przekraczał zaleconych stężeń TSH które powinny być osiągnięte przed staraniami o ciążę. Trzeba podkreślić, że w chwili pisania autoreferatu wartość ta jest dyskutowana.

Wyniki badania były kanwą do publikacji pracy pt. „The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels”, która jest przedstawiona w cyklu prac powiązanych tematycznie jako osiągnięcie habilitacyjne.

Wartym uwagi jest fakt, że wyniki wzmiankowanej pracy umieszczone są w metaanalizie Busnelli i wsp., która podsumowuje wyniki badań w tym obszarze. Autor jest jednym z głównych badaczy tego zagadnienia na świecie. Moja praca jest również jedyną w Polsce, która porusza związek obecności przeciwciał przeciwtarczycowych z wynikami procedury ICSI.

Stężenie w surowicy siarczanu dehydroepiandrosteronu a prognoza przebiegu ICSI

Istotnym problemem klinicznym medycynie rozrodu jest leczenie kobiet z niską rezerwą jajnikową i słabą odpowiedzią na stymulację. Wyniki badań przeprowadzonych przez różne grupy badawcze wykazały, że niskiej rezerwie jajnikowej może towarzyszyć zmniejszone stężenie androgenów. Ta obserwacja dała podwaliny pod stosowanie suplementacji min. DHEA oraz testosteronu w grupie kobiet, u których stwierdzono tego typu problem, co zwiększa szanse na uzyskanie ciąży.

We wcześniejszych badaniach wykazano, że u pacjentek z niską rezerwą jajnikową, u których ponadto stwierdzono w surowicy niskie stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS <5.4 $\mu\text{mol/l}$) stwierdza się około 5 razy mniejsze szanse na uzyskanie ciąży, niż w grupie kobiet ze stężeniem siarczanu dehydroepiandrostronu >5.4 $\mu\text{mol/l}$. Wyniki tych badań skłoniły mnie do analizy czy te same zależności występują w grupie kobiet z prawidłową rezerwą jajnikową. Szukałem zatem odpowiedzi na pytanie, czy stężenie DHEAS, również niskie, może prognozować - poza innymi czynnikami - uzyskanie ciąży.

W badaniu analizowałem retrospektywnie 459 kobiet. Embriotransfer został przeprowadzony u 407 badanych pacjentek (88.7%). W analizowanej grupie ciążę kliniczne uzyskało 206 kobiet, a u 253 nie stwierdzono ciąży. Wskaźnik zapłodnień wynosił 78.6%, a ciąż klinicznych 44.8%. Analiza statystyczna wykazała, że najlepszymi parametrami

prognozującymi uzyskanie ciąży jest stężenie AMH i liczba pęcherzyków antralnych AFC (antral follicle count). Ponadto znaczenie mają: liczba dojrzałych oocytów, liczba i klasa transferowanych zarodków oraz liczba zarodków wysokiej klasy.

W modelu tym DHEAS oceniany w surowicy nie był czynnikiem prognostycznym (OR 1.001, 95% CI, 0.999–1.004). Po uwzględnieniu liczby i klasy transferowanych zarodków w analizie wieloczynnikowej najlepszym czynnikiem predykcyjnym był wiek kobiet (OR 0.918, 95% CI, 0.867–0.972) oraz AFC (OR 1.022, 95% CI, 0.992–1.053). DHEAS nie był uwzględniany, jako że był nieistotnym czynnikiem w analizie jednoczynnikowej.

Zatem wyniki badania pozwoliły na przedstawienie wniosku, że stężenie DHEAS w surowicy nie jest czynnikiem prognostycznym przebiegu ICSI u kobiet z prawidłową rezerwą jajnikową. Potwierdzono również, że pacjentki z niskimi stężeniami DHEAS - co mogłoby wydawać się niekorzystnym czynnikiem rokowniczym - nie mają zmniejszonych szans na ciążę, jeśli mają dobrą rezerwę jajnikową.

Rozbieżności w wynikach badania w porównaniu do pracy przedstawionej przez inny ośrodek, wynikają przede wszystkim w odmienności grupy badanej. W pracy innych autorów, kwalifikowano kobiety z niską rezerwą jajnikową, w grupie analizowanej przeze mnie były to kobiety z prawidłową rezerwą jajnikową. Średnie stężenie AMH w grupie wszystkich badanych wynosiło 3.2 ng/ml. Ograniczeniem badania był charakter retrospektywny pracy oraz to, że analiza obejmowała jedynie długi protokół oraz transfery blastocyst. Stąd wyniki nie mogą być wiążące dla całej populacji kobiet przystępujących do IVF. Niemniej jednak wnioski z zaprezentowanej pracy zwiększają wiedzę z zakresie prognozowania efektów procedury zapłodnienia pozaustrojowego w określonej grupie kobiet. Poniżej przedstawione są streszczenia wymienionych prac.

Publikacja 1

Tytuł: Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization.

W pierwszej pracy G-CSF został podany 37 kobietom, które podczas wcześniejszych prób miały cienkie endometrium mimo stosowania kwasu acetylosalicylowego i/lub sildenafilu. Ocena endometrium była wykonywana przed podaniem i po 72 h od podania G-CSF. Grubość endometrium wzrosła $6,74 \pm 1,75$ mm, do $8,42 \pm 1,73$ mm. Kiedy podzielono grupę na podgrupy w zależności od tego czy uzyskano ciążę, grubość endometrium wzrosła od $6,86 \pm 1,65$ do $8,80 \pm 1,14$ mm (w grupie, gdzie uzyskano ciążę) i od $6,71 \pm 1,80$ do $8,33 \pm 1,85$ mm w podgrupie bez ciąży. Wskaźnik ciąż klinicznych wynosił 18.9% (7/37) i był zbliżony do uzyskanego w pracy Gleichera. Biorąc pod uwagę wcześniejsze niepowodzenia w tej próbie

kobiet uznano, że podawanie G-CSF jest związane ze wzrostem grubości endometrium oraz może być obiecującym czynnikiem zwiększającym ilość uzyskanych ciąży.

Ograniczeniem badania był brak informacji na tym etapie o żywych urodzeniach oraz brak grupy kontrolnej która otrzymywałaby placebo. Niemniej na tym badań nadal badań nadal były to badania pilotażowe przeprowadzone pierwszy raz w Polsce oraz będące zaledwie jednymi z kilku wykonanych dotychczas na świecie.

Publikacja 2

Tytuł: Granulocyte colony-stimulating factor treatment of resistant thin unresponsive endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer

Dalsze prace dotyczące podawania G-CSF dotyczyły grupy kobiet u których stwierdzono cienkie endometrium podczas wykonywania transferów mrożonych zarodków (<7 mm). Wyniki tych prób zostały opublikowane w 2016 roku w Systems Biology in Reproductive Medicine oraz stanowią 2 pracę przedstawioną jako osiągnięcie habilitacyjne.

G-CSF podano 29 kobietom. W tym przypadku grupę kontrolną stanowiły te u których w przeszłości wykonywano transfer mrożonych zarodków przy grubości endometrium <7 mm.

Stwierdzono, że pacjenci w obu grupach mieli podobnej grubości endometrium: 6.50 mm (5.50-6.80) w grupie z G-CSF i 6.40 mm (5.50-7.0) w kontrolnej. Po podaniu G-CSF endometrium wzrosło znamienne do 7.90 mm (6.58-8.70). Zarówno w grupie kontrolnej jak również w grupie badanej stwierdzono 5 ciąży. W grupie z G-CSF wskaźnik ciąży klinicznych wyniósł 17.24% (5/29), natomiast w grupie kontrolnej wynosił 15.15% (5/33). Uzyskano również 2 żywe urodzenia w obu podgrupach- 6.89% (2/29) i 6.06% (2/33). Na tej podstawie stwierdziliśmy, że chociaż G-CSF zwiększa grubość endometrium to nie przekłada się to na wzrost ilości ciąży klinicznych. Podobne wyniki uzyskiwały również niektóre inne zespoły badawcze. Mimo to, z uwagi na małą liczbę prac z randomizacją i zastosowaniem placebo, a także różnorodność badanych grup (G-CSF głównie był podawany u kobiet starszych) ustalenie ostatecznej roli jaka odgrywa ten czynnik może się jeszcze zmienić.

Publikacja 3

Tytuł: Probability of live birth in women with extremely low anti-Müllerian hormone concentrations

Celem pracy była ocena żywych urodzeń u kobiet ze skrajnie niską rezerwą jajnikową. Obecnie wiek kobiety oraz hormon antymüllerowski stanowią dwa najważniejsze czynniki predykcyjne uzyskania ciąży klinicznych i żywych urodzeń u kobiet biorących udział w zapłodnieniu pozaustrojowym. Hormon antymüllerowski pozwala na przewidywanie również

słabej i nadmiernej odpowiedzi na stymulację. Do badania zakwalifikowano 101 kobiet u których stężenie hormonu antymüllerowskiego wynosiło $\leq 0,4$ ng/ml. Wiek kobiet kategoryzowano jako grupy <25, 35-39 oraz >39 lat. Uzyskano 14 ciąż klinicznych (7.4% na rozpoczęty cykl oraz 13.9% kumulacyjny odsetek) oraz 14 żywych urodzeń u 13 kobiet (jedna para bliźniąt).

Publikacja 4

Tytuł: The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection - ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels

W pracy tej określona została zależność pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwko peroksydazie a-TPO a wynikami docytoplazmatycznej iniekcji plemnika do komórki jajowej- ICSI u kobiet z będących w eutyreozy klinicznej i mającymi stężenia tyreotropiny TSH pomiędzy 0.5- a 2.5 IU/mL (średnio 1.47 IU/mL). W badaniu analizie poddano 114 kobiet z obecnością przeciwciał a-TPO, natomiast grupę kontrolną stanowiło 495 kobiet u których nie wykryto przeciwciał. Wiek kobiet badanych wynosił (mediana) 35, natomiast w grupie kontrolnej 34 lata. Poza podziałem badanych na 2 grupy: z obecnością i brakiem przeciwciał, dodatkową analizę prowadzono w podgrupach określanych różnymi przedziałami AMH, wieku i stężeniem przeciwciał. Poziom przeciwciał został wykonany na kategorie: 35–100, 101–300, 301–900 oraz >901. Natomiast wiek badanych podzielono na kategorie: <31 lat -31-37 i powyżej 37 lat zgodnie z pracą La Marca.

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w zakresie średnich wartości indeksu masy ciała - BMI podstawowych stężeń FSH, LH, AMH. Ponadto grupy nie różniły się w zakresie czasu trwania niepłodności, liczby dni stymulacji, stężeń estradiolu w 8 dniu stymulacji, liczby zużytych ampułek gonadotropin oraz liczny transferowanych blastocyst. Nie wykazano również różnic w zakresie wskaźników zapłodnień, implantacji, ciąż klinicznych i żywych urodzeń pomiędzy grupą kobiet z obecnością przeciwciał i grupie kontrolnej.

Publikacja 5

Serum dehydroepiandrosterone sulphate concentration is not a predictive factor in IVF outcomes before the first cycle of GnRH agonist administration in women with normal ovarian reserve

Celem pracy była ocena czy stężenie siarczanu dehydroepiandrostedionu (DHEAS) w surowicy może pomóc w prognozowaniu wyników ICSI u kobiet z normalną rezerwą jajnikową, które mają zastosowany długi protokół kontrolowanej hiperstymulacji jajników.

W badaniu analizie retrospektywnej poddano 459 kobiet. Mediana wieku wynosiła 32 (29–

35) lat. U 206 kobiet stwierdzono ciążę kliniczną natomiast 253 nie uzyskały ciąży po programie. Średnie stężenie AMH wynosiło 3.7 ng/ml (2.2-6 ng/ml) Średnie stężenia DHEAS nie różniły się pomiędzy grupami i wynosiły odpowiednio: 201.5 vs 194.5 µg/ml w grupie, gdzie uzyskano ciążę kliniczną w porównaniu do tych kobiet u których nie uzyskano ciąży.

Założenie badania miało źródło w znanych wynikach badań, które pokazywały, że niskie stężenia androgenów mogą mieć negatywny wpływ na proces zapłodnienia pozaustrojowego a suplementacja DHEA prowadząca do wzrostu stężenia androgenów może być korzystna w zakresie uzyskanych wyników.

Embriotransfer został przeprowadzony u 407 kobiet (88.7%). Wskaźnik zapłodnień wynosił 78.6% a ciąż klinicznych 44.8%. Analiza wariancji jednoczynnikowa wykazała, że najlepszymi parametrami prognozującymi uzyskanie ciąży jest AMH i AFC. Ponadto znaczenie mają: liczba dojrzałych oocytów, liczba i transferowanych zarodków oraz liczba zarodków wysokiej klasy.

W modelu tym DHEAS oceniany w surowicy nie był czynnikiem prognostycznym (OR 1.001, 95% CI, 0.999–1.004). Po uwzględnieniu liczby i klasy transferowanych zarodków w analizie wieloczynnikowej najlepszym czynnikiem predykcyjnym był wiek kobiet (OR 0.918, 95% CI, 0.867–0.972) oraz AFC (OR 1.022, 95% CI, 0.992–1.053). Zatem wyniki badania pozwoliły na przedstawienie wniosku, że stężenie DHEAS w surowicy nie jest czynnikiem prognostycznym przebiegu ICSI u kobiet z prawidłową rezerwą jajnikową.

Wnioski

Przedstawiony cykl prac zwiera wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań dotyczących zapłodnienia pozaustrojowego u kobiet z niekorzystnymi rokowniczo czynnikami takimi jak: cienkie endometrium, niskie stężenie hormonu antumüllerowskiego - AMH, podwyższone stężenia przeciwciał przeciwko peroksydazie a-TPO, niskie stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu -DHEAS. W tym zakresie są to wyniki, które wzbogacają wiedzę dotyczącą poszczególnych grup pacjentek. Opisane konkluzje są nowatorskie i wnoszą istotny wkład w poszerzenie dotychczasowej wiedzy medycznej. Badania w zakresie wpływu G-CSF na grubość endometrium oraz ocena szans na ciążę u kobiet z ekstremalnie niskimi stężeniami AMH są pierwszymi przeprowadzonymi w Polsce oraz cytowanymi przez uznane autorytety w tej dziedzinie.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

A. Dane bibliometryczne:

Jestem autorem lub współautorem 26 publikacji naukowych, w tym 19 oryginalnych prac twórczych oraz 3 prac poglądowych posiadających Impact Factor (w tym 5 prac stanowiących rozprawę habilitacyjną), 4 prac nie posiadających Impact Factor, ponadto 2 listów do redakcji oraz 15 doniesień zjazdowych (14 międzynarodowych, 1 polskiego).

Sumaryczny wskaźnik „Impact Factor” prac własnych wynosi **35,437**. Łącznie z listami do redakcji wskaźnik ten wynosi **55,459**. Łączna punktacja MNiSW prac własnych wynosi **483**..

Liczba cytowań z bazy **Web of Science** z dnia 11.05.2018: **100** (bez autocytowań)

Index Hirscha z bazy **Web of Science** z dnia 11.05.2018: **6**

Liczba cytowań z bazy **Scopus** z dnia 11.05.2018: **139** (bez autocytowań)

Index Hirscha z bazy **Scopus** z dnia 11.05.2018: **7**

B. Tematyka prac badawczych:

Badania nad antygenem specyficznym dla prostaty.

Tematem badawczym, którym zajmowałem się przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, był antygen specyficzny dla prostaty-PSA u kobiet.

PSA - antygen specyficzny dla prostaty został po raz pierwszy wykryty w płynie nasiennym w 1971 roku przez Harę i wsp., a odkryty wówczas antygen nazwano gamma-seminoproteiną. Ostateczny opis antygeny został przedstawiony w 1979 roku przez Wanga i wsp. Obecnie jest to uznany marker wykorzystywany zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu raka prostaty. Obecność antygeny stwierdzono w potworniaku jajnika, przerzutach czerniaka, nabłonkowych guzach płuc i nowotworze ślinianki.

Dopiero rozwój ultraczułych metod diagnostycznych pozwolił na wykrycie antygeny w surowicy krwi kobiet. Na początku lat 90-tych XX wieku badania skupiły się na określeniu roli, jaką może pełnić PSA gruczole sutkowym. Za miejsce wytwarzania PSA w sutku uważa się komórki nabłonka przewodów, chociaż wyniki niektórych badań, wykazują, że głównym źródłem PSA są adipocyty tkanki tłuszczowej i endothelium naczyń włosowatych. Przez wiele lat uważano, że antygen nie występuje w surowicy krwi u kobiet a jego obecność traktowana była jako artefakt.

PSA został wykryty w biopsjach uzyskanych ze zdrowej tkanki oraz zmian mastopatycznych gruczołów sutkowych. Obecność antygeny stwierdzono w mleku

karmiących kobiet i kobiet z mlekotokiem. Ponadto PSA wykryto w płynie uzyskanym z aspiracji torbieli sutka. Powyższe wyniki badań stały się inspiracją do prowadzenia dalszych prac dotyczących zachowania się tego antygenu u kobiet. Analizowałem zachowanie się stężeń antygenu w cyklu miesięczkowym w surowicy kobiet zdrowych oraz określałem jego stężenia w surowicy kobiet ze zmianami mastopatycznymi gruczołów sutkowych. Wynikiem badań była praca doktorska pt. „Antygen specyficzny dla prostaty - PSA u kobiet ze zmianami mastopatycznymi gruczołów sutkowych”. Promotorem był profesor Stanisław Radowski, a recenzentami profesor Janusz Woytoń oraz profesor Andrzej Staszewski. Moja praca doktorska została obroniona z wyróżnieniem w 2006 roku, a następnie opublikowana w formie prac oryginalnych.

Badania nad hormonem antymüllerowskim - AMH

W ostatniej dekadzie hormon antymüllerowski (AMH) stał się nieodzownym narzędziem stosowanym w schematach diagnostycznych niepełnej pary. AMH jest wydzielany przez przedantralne i małe antralne pęcherzyki jajnikowe. Jego stężenie osiąga szczyt pomiędzy 20-25 rokiem życia a następnie zmniejsza się do nieoznaczalnych wartości po menopauzie.

Hormon jest podstawowym markerem rezerwy jajnikowej, ponadto pozwala ocenić odpowiedź na stymulację, a poprzez to ułatwia dobór dawek leków w trakcie kontrolowanej hiperstymulacji jajników. W trakcie pracy w Klinice Leczenia Niepłodności Invicta Warszawa pod kierunkiem profesora Krzysztofa Łukaszuka, moje zainteresowania skupiały się na aspekcie oceny wyników zapłodnienia pozaustrojowego w odniesieniu do stężeń AMH. Wynikiem prowadzonych badań było powstanie dwóch prac. Jedna, która została przedstawiona jako osiągnięcie habilitacyjne pt., „Probability of live birth in women with extremely low anti-Müllerian hormone concentrations”, dotyczyła wyników IVF u kobiet ze skrajnie niską rezerwą jajnikową $AMH < 0.4$ ng/ml. Wyniki badań pokazały, że nawet w przypadkach bardzo niskich stężeń AMH uzyskanie ciąży jest możliwe. Rezultaty potwierdziły tym samym wcześniejsze doniesienia mówiące o tym, że nawet ekstremalnie niskie wartości tego markera nie mogą wykluczyć uzyskania ciąży. W kolejnej pracy pt., „Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization” opublikowanej w *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.*, określałem wartość predykcyjną markerów rezerwy jajnikowej w tym AMH w uzyskaniu ciąż klinicznych i żywych urodzeń w trakcie procedury IVF. Analizie poddano 2495 cykli. W badaniu wykazałem, wartość progностyczną AMH w uzyskaniu powyższych punktów końcowych potwierdzając tym samym istotną rolę, jaką pełni hormon w zakresie przewidywania wyników IVF.

Kolejnym aspektem badań nad AMH była ocena i porównanie stężeń otrzymywanych przy użyciu różnych metod analitycznych. Nieliczne dostępne wyniki badań pokazywały, że, stężenia uzyskiwane u tej samej osoby przy zastosowaniu różnych odczynników mogą różnić się nawet o 400%. Powodowało to, że podejmowane decyzje kliniczne były różne w zależności od uzyskiwanych wartości. Wyniki badań wykazały, że różnice w otrzymanych stężeniach mogły być wynikiem różnic w temperaturze, w której przechowywane były surowice, czasu ich gromadzenia oraz czynników analitycznych. Wyniki badań, w których porównywaliśmy różne zestawy AMH zostały opublikowane w licznych czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania, min. w Biomed Research International, Ginekologii Polskiej, czy Gynaecological Endocrinology.

Badania dotyczące przedwczesnej niewydolności jajników - POI

Od początku pracy zawodowej moją pasją i tematem zainteresowań była endokrynologia ginekologiczna. Poza oceną antygenu specyficznego dla prostaty - PSA w różnych stanach klinicznych, zajmowałem się tematyką przedwczesnego wygasania czynności hormonalnej jajników – POF, obecnie określanej jako przedwczesna niewydolność jajników - POI. Stan ten definiowany jest jako brak okresu trwający przynajmniej 4 miesiące z 2 krotnym stężeniem FSH >25 IU/L. Wyniki badań dotyczące grupy kobiet z tego typu problemem oraz tych, które - poza rozpoznaniem przedwczesnej niewydolności jajników POI - miały również stwierdzone inne endokrynopatie i postawiono im rozpoznanie zespołu niedoczynności wielogruzołowej typu 3, zostały opublikowane w European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology w pracy pt. „Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI)”.

Obecnie w recenzji znajduje się praca, w której oceniana jest insulinooporność w tej grupie kobiet. Wyniki wstępne wykazały, że u takich pacjentek częstość wykrycia insulinooporności określanej przy użyciu różnych powszechnie stosowanych testów różni się w zależności od zastosowanej metody ocen.

C. Wygłoszenie referatów na krajowych i międzynarodowych konferencjach tematycznych konferencjach:

- 2017. Adiuwanty – czy podnoszą skuteczność zabiegów IVF? Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii. Warszawa. Warszawa, 29.09.2017
- 2017. Leczenie metaboliczne w niepłodności związanej z zaburzeniami owulacji. III Międzynarodowy Kongres Endokrynologii Ginekologicznej- Poznań., 13.05.2017.
- 2016. AMH-nowe możliwości leczenia niepłodności. Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej. Warszawa, 15.11,2016

- 2016. Markery oceny jakości i potencjału komórek rozrodczych. Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii. Warszawa, 8.10.2016
- 2016 Przebieg zapłodnienia pozaustrojowego u par z czynnikiem męskim. Polskie Towarzystwo Andrologiczne. Gdańsk 30.09.2016
- 2016 Zastosowanie DHEA i testosteronu w leczeniu niepłodności. Dla kogo, kiedy i jak? Warszawskie Towarzystwo Ginekologiczne .Warszawa 21.04.2016
- 2016- Leczenie niepłodności u pacjentek dojrzałych. Invicta Sopot.
- 2015-. Indukcja owulacji u kobiet z zespołem policystycznych jajników. Sobieszewo
- 2015 DHEA-przyjaciel czy wróg w walce z niepłodnością. Konferencja Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego Łódź-5.09.2015.
- 2015: Indukcja owulacji. III Międzynarodowy Kongres Endokrynologii Ginekologicznej- Poznań 8.05.2015
- 2015: Nowe Możliwości w Diagnostyce Niepłodności -Automatyzacja Oznaczeń AMH Konferencja Kobieta 2015 –Gdańsk.19.02.2015
- 2014: IMSI-MSOME, Invicta Warszawa
- 2012: Zachowanie płodności u pacjentów onkologicznych. Oncofertility.Wrocław 10.2012
- 2010: Przedwczesne wygasanie czynności hormonalnej jajników. Analiza molekularna w chorobach neurodegeneracyjnych spowodowanych mutacjami dynamicznymi. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Warszawa.
- 2009: The influence of experience on compliance with the dosing scheme of low –dose combined oral contraceptives among 11397 women in Poland, 13th World Congress on Human Reproduction, Wenecja, Włochy
- 2009: Symposium Kardiologia Interdyscyplinarnie, Antykoncepcja u Pacjentek z Obciążeniami Kardiologicznymi, Opinogóra 3-4.04.2009
- 2009: Antygen specyficzny dla prostaty-PSA a obraz histopatologiczny endometrium u kobiet ze zmianami mastopatycznymi gruczołów sutkowych. XXX Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Lublin
- 2009: Niezłżliwe zmiany gruczołów Sutkowych, Kraków

D. Udział przy realizacji projektów badawczych:

W czasie pracy w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej byłem również wykonawcą projektów badawczych realizowanych pod kierownictwem Prof. Stanisława Radowickiego w ramach prac statutowych w Akademii Medycznej, a następnie na Uniwersytecie Medycznym w Warszawie.

- Grant KBN „PSA u kobiet ze zmianami mastopatycznymi gruczołów sutkowych” (2004–2005 r.) - Wykonawca

Brałem także udział w następujących badaniach klinicznych:

- Skuteczność donosowej hormonalnej terapii zastępczej – Aerodiol w zapobieganiu pomenopauzalnej utracie masy kostnej.”- Wykonawca.

E. Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju i za granicą:

- Szkolenie w zakresie ultrasonografii. Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii- Zamość, 2001
- Szkolenie w zakresie Andrologii Łódź, 2010 rok
- Szkolenie w zakresie pisania prac naukowych PreCongres ESHRE, Lizbona 2015
- Szkolenie w zakresie opracowywania przeglądów systematycznych i metaanaliz, Warszawa 2017
- Szkolenie z zakresu Andrologii Poznań, 2018
- Szkolenie z zakresu tworzenia rekomendacji oceny metaanaliz i przeglądów systematycznych, nauka tworzenia rekomendacji, Bruksela, 2016, 2017,2018 (3 dniowe)
- Jestem członkiem grupy z ramienia ESHRE-European Society of Human Reproduction and Embryology biorącej udział w tworzeniu rekomendacji dotyczących zapłodnienia pozaustrojowego

F. Działalność dydaktyczna

Działalność dydaktyczną rozpocząłem podejmując pracę jako asystent, a następnie adiunkt w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej w Warszawie. Prowadziłem oraz prowadzę:

- zajęcia dydaktyczne oraz Fakultety ze studentami VI roku Wydziału Lekarskiego.
- nadzór merytoryczny – jako opiekun – nad działaniami Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Endokrynologii Ginekologicznej WUM.
- kursy z zakresu Endokrynologii Ginekologicznej będących obowiązkowymi do specjalizacji z zakresu Położnictwa i Ginekologii.
- wykłady dla studentów Wydziału Farmaceutycznego dotyczące antykoncepcji hormonalnej.
- kształcenie w zakresie ginekologii i opieki ginekologicznej studentów kierunku Położnictwo Wydziału Nauki o Zdrowiu.

Recenzent pracy licencjackiej:

- studentka Katarzyna Turoń nr Albumu 42468 pt. „Opieka nad ciężarną zapłodnioną metodą in Vitro.” Gdańsk, 2016
- studentka Patrycja Dembek w trakcie recenzji praca pt. „Opieka nad kobietą z problemami prokreacyjnymi wynikającymi z zaburzeń tarczycy”.

G. Działalność organizacyjna oraz zawodowa związana z posiadaną specjalizacją lekarską

W 1996 roku ukończyłem Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie, uzyskując dyplom lekarza. W tym samym roku uzyskałem ograniczone prawo wykonywania zawodu i rozpocząłem staż podyplomowy. Po ukończeniu stażu podyplomowego i uzyskaniu pełnego

prawa wykonywania zawodu, w latach 1997-2000 realizowałem program specjalizacji z ginekologii i położnictwa pod kierunkiem prof. Stanisława Radowickiego. W 2000 roku uzyskałem I stopień specjalizacji z zakresu Położnictwa i Ginekologii, a w 2005 tytuł specjalisty z Położnictwa i Ginekologii. Realizując moją pasję zawodową jaką jest endokrynologia ginekologiczna oraz zgłębiając szczegółowo zagadnienia związane z niepłodnością, w 2008 roku uzyskałem specjalizację z endokrynologii. W tym okresie moje zainteresowania naukowe obejmowały określenie roli, jaką odgrywa antygen specyficzny dla prostaty - PSA u kobiet. Ich efektem było opublikowanie badań dotyczących zachowania się tego antygeny u kobiet zdrowych, tych, mających zaburzenia cyklu miesięczkowego oraz kobiet ze stwierdzonymi niezłośliwymi zmianami gruczołów sutkowych (benign breast disease). Wynikiem mojej pracy był uzyskany stopień doktora nauk medycznych w 2006 roku za rozprawę pt. „Antygen specyficzny dla prostaty u kobiet z niezłośliwymi zmianami gruczołów sutkowych”. Praca ta została wyróżniona.

Od 2011 roku pracuję w Klinice Leczenia Niepłodności Invicta, gdzie rozwijam moje pasje naukowe pod kierunkiem profesora Krzysztof Łukaszuka. Do moich głównych zainteresowań należą nowoczesne metody leczenia niepłodności, zwłaszcza techniki zapłodnienia pozaustrojowego. W szczególności moje badania koncentrują się na leczeniu pacjentek z tzw. słabą odpowiedzią na stymulację oraz kobiet z cienkim endometrium. Innym aspektem działalności jest ocena i porównanie zestawów do oznaczeń AMH. Wyniki tych badań zostały opisane w publikacjach naukowych min. w Biomed Research International, Gynaecological Endocrinology, także we współpracy międzynarodowej (wspólna publikacja ze S. Nelsonem, światowym autorytetem w tym zakresie). W 2015 roku uzyskałem specjalizację z zakresu endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości. Od 2016 roku jestem członkiem grupy z ramienia ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology - biorącej udział w tworzeniu rekomendacji dotyczących zapłodnienia pozaustrojowego. Jednocześnie uczestniczę w 3 - dniowych spotkaniach grupy roboczej omawiając aspekty procedury IVF oraz metodologii badań dotyczącej tej tematyki (Bruksela 2016, 2017, 2018 oraz Genewa 2018).

Od 2015 roku jestem zatrudniony również w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej pod kierunkiem pana profesora Romana Smolarczyka. Głównym tematem zainteresowań jest postępowanie u kobiet z rozpoznany przedwczesnym osłabieniem funkcji jajników - preamture ovarian insufficiency (POI). Obecnie również jestem w trakcie zdobywania certyfikatu z zakresu andrologii.

Przynależność do organizacji krajowych i zagranicznych:

- Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRiE),
 - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)
 - Europejskiego Towarzystwa Embriologii i Medycyny Rozrodu (ESHRE),
 - Towarzystwa Nadmiaru Androgenów i Zespołu Policystycznych Jajników (AE-PCOS)

H. Działalność ekspercka:

Nieodzowną częścią mojej działalności naukowej jest recenzowanie prac naukowych.

Dotychczas recenzowałem manuskrypty przesłane do takich czasopism jak:

- Human Reproduction
- Reproductive BioMedicine Online
- Reproductive Biology and Endocrinology
- PLoS ONE
- European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
- Systems Biology in Reproductive Medicine
- British Journal of Medicine and Medical Research
- International Journal of Fertility and Sterility
- International Journal of Preventive Medicine
- Journal of Reproductive Medicine
- Human Fertility
- Journal of Medical and Pharmaceutical Case reports
- Cellular Physiology and Biochemistry
- Endocrine

Jestem członkiem redakcji

- Austin Journal of In Vitro Fertilisation

I. Nagrody i wyróżnienia:

- Antygen specyficzny dla PSA u kobiet ze zmianami mastopatycznymi gruczołów sutkowych 04.2006. Praca doktorska
- Certificate of Outstanding Contribution in Reviewing. Reproductive Biomedicine Online.10.2017

Warszawa 14.05.2018

Michał Kunicki