



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Perinatologii i Ginekologii
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Department of Perinatology and Gynecology,
Karol Marcinkowski University of Medical Sciences
Division of Perinatology and Women's Diseases

60-535 Poznań
ul. Polna 33
Poland

tel.: +48 (61) 84-19-223, 84-74-651
fax.: +48 (61) 84-74-651
e-mail: kdrews@gpsk.am.poznan.pl

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

Poznań, 07.01.2021.

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
PT.: „OCENA AKTYWNOŚCI ENZYMÓW ANTYOKSYDACYJNYCH W ŚLINIE I KRWI
Kobiet w ciąży o przebiegu prawidłowym i powikłanym”
LEK. ALEKSANDRY ZYGUŁY**

Pomimo ogromnego postępu w medycynie perinatalnej wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR), nadciśnienie ciążowe (GH) oraz cukrzyca ciążowa (GDM) nadal wiążą się z dużym ryzykiem nieprawidłowego przebiegu ciąży, zaburzeniami rozwoju płodu, jak również z ryzykiem porodu przedwczesnego oraz wcześniactwa ze wszystkimi jego konsekwencjami. Etiologia wymienionych powikłań jest wieloczynnikowa z niewątpliwym udziałem zaburzeń aktywności enzymów antyoksydacyjnych. Zaburzenia szlaków antyoksydacyjnych są skutkiem wzrastającego zapotrzebowania energetycznego i zwiększonego zużycia tlenu u ciężarnej, niedotlenienia i dysfunkcji łożyska oraz nieprawidłowości w przebiegu niektórych szlaków patofizjologicznych. W efekcie końcowym obserwuje się utlenianie lipidów, powstawanie nadtlenków, wolnych rodników i rozwój stresu oksydacyjnego. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, próba powiązania stresu oksydacyjnego z wystąpieniem IUGR, GH oraz GDM celem wyjaśnienia etiopatogenezy oraz wprowadzenia nowych metod diagnostyki ma ogromną wartość kliniczną. Podjęty przez Doktorantkę temat rozprawy doktorskiej jest nowatorski i niezwykle istotny, ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego może bowiem posłużyć do identyfikacji pacjentek z grupy ryzyka rozwoju tych kluczowych patologii w ciąży.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja w całości obejmuje 66 stron w układzie typowym. Trzonem recenzowanej rozprawy doktorskiej jest cykl trzech publikacji obejmujących tematykę aktywności enzymów antyoksydacyjnych w występowaniu powikłań

w ciąży. Wstęp zawarty w 6 stronach jest bardzo dobrym fragmentem dysertacji, stanowi wprowadzenie w tematykę rozprawy oraz uzasadnienia wybór takiego właśnie zagadnienia przez lek. Aleksandrę Zygulę. Omówiono tu w bardzo przejrzysty i jasny sposób rolę stresu oksydacyjnego w rozwoju cukrzycy ciążowej, nadciśnienia ciążowego oraz wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu. Ponadto opisano podstawowe metody monitorowania stresu oksydacyjnego w przebiegu powyższych powikłań położniczych. W dalszej części tego fragmentu rozprawy doktorskiej Doktorantka przedstawia główne czynniki w patogenezie każdej z analizowanych jednostek chorobowych. Układ tekstu jest przejrzysty i starannie zaplanowany, stanowiąc bardzo dobre wprowadzenie do całości dysertacji. Zwraca również uwagę podkreślenie przez Autorkę licznych implikacji praktycznych przeprowadzonych badań, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej i umiejętności szerokiego spojrzenia na analizowane zagadnienie.

Założenia i cel pracy zostały sformułowane w sposób poprawny, w pełni mieszcząc się w standardach prawidłowo napisanej i zaplanowanej pracy naukowej. Co istotne, przedstawione założenia i cel pracy w pełni odpowiadają tematyce recenzowanej dysertacji. Wskazano na ocenę obecności stresu oksydacyjnego, określenie przydatności oznaczenia wybranych parametrów stresu oksydacyjnego w osoczu oraz w ślinie pacjentek z cukrzycą ciążową, nadciśnieniem ciążowym oraz wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu. Założono również analizę związku diety ciężarnej z wykładnikami stresu oksydacyjnego. Ponadto podjęto próbę oceny korelacji stężenia enzymów antyoksydacyjnych oraz markerów stresu oksydacyjnego w ślinie z oznaczeniami tych parametrów w osoczu.

W dalszej części recenzowanej dysertacji zaprezentowano kopie prac będących podstawą powyższej rozprawy doktorskiej. Pierwsza z publikacji: „*Saliva, hair, tears, and other biological materials obtained non-invasively for diagnosis in pregnancy: a literature review*” będąca pracą poglądową, stanowi bardzo dobre teoretyczne wprowadzenie do przeprowadzonych badań. Praca ta została opublikowana została w czasopiśmie *Ginekologia Polska* w 2019 roku, wskaźnik oddziaływania IF 0.941.

Drugie opracowanie to praca oryginalna: “*Oxidative stress markers in saliva and plasma differ between diet-controlled and insulin-controlled gestational diabetes mellitus*”, opublikowana w *Diabetes Research and Clinical Practice* w roku 2019, wskaźnik oddziaływania IF 4.234. Publikacja ta jest podsumowaniem prospektywnego badania klinicznego, w którym oceniono obecność stresu oksydacyjnego u kobiet z ciążą powikłaną cukrzycą ciążową (89 pacjentek z cukrzycą ciążową oraz 30 pacjentek z ciążą fizjologiczną stanowiącą grupę kontrolną). Ocenie poddano tu parametry stresu oksydacyjnego zarówno w

osoczu, jak i ślinie kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową. Najważniejszym wynikiem tej pracy jest potwierdzenie większej aktywności enzymów stresu oksydacyjnego w osoczu u kobiet z GDMG2 (peroksydazy glutationowej GPx oraz transferazy glutationowej GST) oraz wskazanie na ślinę jako alternatywny materiał, w którym można oznaczać parametry stresu oksydacyjnego (podwyższone stężenie malondialdehydu MDA oraz procent inaktywacji dehydrogenazy aldehydowej ALDH).

Trzecia z publikacji: *"Oxidative stress markers differ in two placental dysfunction pathologies: pregnancy induced hypertension and intrauterine growth restriction"* jest również opracowaniem oryginalnym, opublikowanym w *Oxidative Medicine and Cellulare Longevity* w roku 2020, wskaźnik oddziaływania IF 5.076. W publikacji tej Autorka poddała ocenie stężenie enzymów antyoksydacyjnych oraz markerów stresu oksydacyjnego w osoczu i ślinie ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym oraz wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostania płodu. W tym przypadku badaniem objęto 104 kobiet ciężarnych (27 z nadciśnieniem ciążowym, 30 z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostania płodu i 47 w ciąży fizjologicznej). W pracy potwierdzono obecność wykładników stresu oksydacyjnego u ciężarnych z IUGR: wykazano wzrost zdolności pochłaniania reaktywnych form tlenu przez przeciwutleniacze ORAC w osoczu oraz ślinie, zmniejszone stężenie malondialdehydu MDA w osoczu, oraz obserwowano korelację zdolności pochłaniania reaktywnych form tlenu przez przeciwutleniacze ORAC w ślinie i w osoczu u ciężarnych z IUGR.

Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, w okresie 2019-2020, łączna punktacja cyklu to wskaźnik oddziaływania IF: 10.251, punkty MNiSW: 240. Artykuły te są ciekawą literaturą o bardzo dużej wartości naukowej. Spełniają wszelkie standardy i wymogi poprawnego pisania prac naukowych. Należy podkreślić nowatorski charakter prezentowanych prac oryginalnych, tego typu badania zostały bowiem po raz pierwszy przeprowadzone w populacji kobiet ciężarnych. Wszystkie trzy publikacje stanowią doskonale potwierdzenie dojrzałości naukowej lek. Aleksandry Zyguley.

Podsumowanie bez wątpienia bardzo dobry fragment recenzowanej rozprawy doktorskiej. Jest to odzwierciedlenie zasadności przeprowadzonych przez lek. Aleksandrę Zygulę badań, właściwego doboru grup pacjentek, metod badawczych i diagnostyki laboratoryjnej. Powyższy podrozdział recenzowanej dysertacji jest również potwierdzeniem umiejętności rzetelnej, dojrzałej naukowo umiejętności oceny otrzymanych wyników przez Doktorantkę. Stanowi także uzasadnienie przydatności przeprowadzonych analiz w codziennej praktyce klinicznej.

Wnioski w liczbie 4 odpowiadają postawionym na początku rozprawy doktorskiej celom i założeniom pracy. Są sformułowane w jasny i nie budzący zastrzeżeń sposób.

Podsumowując uważam, że podjęty w dysertacji temat jest bardzo ważny dla współczesnego położnictwa, dotyka bowiem wielu przesłanek klinicznych. Przeprowadzone analizy poparto właściwymi, dobranymi w poprawny sposób argumentami. Zwraca również uwagę przejrzysty układ pracy i staranna szata graficzna opracowania, a całość została napisana poprawnym językiem. Uważam, że praca lek. Aleksandry Zyguły spełnia wszelkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Pokazuje dogłębną znajomość zagadnienia, umiejętność przeprowadzenia badania naukowego oraz właściwego stawiania wniosków.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 20023 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z póź.zm) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z póź.zm.).

W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Aleksandry Zyguły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie podkreślić należy, że lek. Aleksandra Zyguła podjęła istotny problem naukowy i kliniczny. Prezentowany cykl prac dotyczy aktualnych problemów w medycynie perinatalnej, obejmuje bowiem jedne z najczęściej występujących powikłań u ciężarnych, gdzie wdrażanie nowych metod diagnostyki laboratoryjnej w celu ich wykrycia i/lub prewencji jest niesłychanie istotne. Najważniejszymi osiągnięciami naukowymi przedstawianego cyklu prac jest wykazanie obecności stresu oksydacyjnego w grupie kobiet z GDMG2 oraz IUGR, jak również wskazanie, że ślina może stanowić alternatywny, łatwo dostępny materiał służący ocenie parametrów stresu oksydacyjnego u ciężarnych z tymi powikłaniami. Wyniki przedstawione w dysertacji mogą posłużyć do poszukiwania nowych schematów monitorowania ciężarnych należących do grup ryzyka wystąpienia wymienionych powikłań. Wartość naukową rozprawy znacznie podnosi również fakt możliwości wykorzystania zaobserwowanych zależności w codziennej praktyce klinicznej.

Ponadto cykl prac jest spójny tematycznie i czasowo, wszystkie publikacje ukazały się w okresie dwóch lat 2019-2020. Prace opublikowane zostały w recenzowanych, wyskopunktowanych czasopismach, z czego dwie w czasopismach zagranicznych. W całości

cykl prac uzyskał wysoką punktację wg wskaźnika oddziaływania IF 10.251 oraz MNiSW 240. Lek. Aleksandra Zyguła we wszystkich publikacjach jest pierwszym Autorem, jej wkład własny jest duży i wynosi 50% w publikacji w Ginekologii Polskiej, 40% w publikacji w Diabetes Research and Clinical Practice oraz 50% w publikacji w Oxidative Medicine and Cellular Longevity.

Ze względu na wysoką punktację wg wskaźnika oddziaływania IF oraz punktacji MNiSW prezentowanego cyklu publikacji, nowatorską problematykę i duże implikacje kliniczne podjętych badań wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Zyguły.

Poznań, dnia 07. 01. 2021.


.....