

II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel. +48/81 7244 686, Fax. +48/81 7244 849

Lublin, 04.02.2024 r.

Dr hab. n. med. Paweł Miotła, prof. UML

II Katedra i Klinika Ginekologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyny lek. Mateusza Kunysza p.t. „Ocena wybranych markerów epigenetycznych u pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową” wykonanej pod kierunkiem naukowym Promotora – Pani Prof. dr hab. n. med. Doroty Darmochwał-Kolarz oraz Promotora pomocniczego Pana Dr n. med. Marka Cieśli

Temat wybrany przez Doktoranta jest bez wątpienia nowatorski oraz wpisuje się w aktualne trendy badawcze dotyczące niezwykle istotnego zagadnienia klinicznego, jakim jest bez wątpienia cukrzyca ciążowa oraz czynniki predysponujące do jej rozwoju. Biorąc pod uwagę istotne zmiany zarówno w stylu życia polskiego społeczeństwa dotyczące aktywności ruchowej, jak też sposobu odżywiania się oraz względnie późno podejmowane decyzje o macierzyństwie można spodziewać się, że odsetek cięż powikłanych chorobami współistniejącymi, w tym również cukrzycą ciążową, będzie w kolejnych latach sukcesywnie wzrastał. Z tego względu temat podjęty przez Doktoranta jest niezwykle ważny, nie tylko z naukowego punktu widzenia, ale również realnej użyteczności w codziennej praktyce klinicznej.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska liczy łącznie 106 stron starannie przygotowanego wydruku komputerowego z 8 tabelami oraz 53 rycinami i została podzielona w sposób typowy dla tego rodzaju rozpraw. Wstęp przedstawiony został na stronach 8-24 i zapoznaje Recenzenta z najważniejszymi zagadnieniami omawianego tematu.



W mojej ocenie warto byłoby we wstępie wspomnieć o rekomendacjach i standardach dotyczących opieki nad pacjentkami ciężarnymi z cukrzycą ciążową opracowane w ramach zespołów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

Na stronie 10. Doktorant wspomina o tym, że występowanie cukrzycy ciążowej może wykazywać sezonowość w zależności od pory roku, myślę, że byłoby interesujące z punktu czytelnika, gdyby ten aspekt był szerzej rozwinięty.

W paragrafie 1.7 (str. 17) dotyczącym leczenia cukrzycy Doktorant pisze o konieczności regularnego monitorowania poziomu glikemii, w mojej ocenie warto byłoby w tym miejscu wspomnieć o systemach do jej ciągłego monitorowania, które są obecnie łatwo dostępne dla pacjentek ciężarnych w Polsce.

Następnie Doktorant w szczegółowy sposób omawia zagadnienia związane z epigenetyką w ciąży powikłanej cukrzycą prezentując rolę i potencjalne znaczenie wybranych miRNA, które mogłyby być potencjalnym markerem omawianego w dysertacji zaburzenia metabolicznego.

W rozdziale 2. Doktorant w syntetyczny sposób przedstawia założenia i cel przeprowadzonych badań, jak również hipotezy badawcze, które były weryfikowane w projekcie.

W rozdziale 3. Doktorant prezentuje charakterystykę badanych pacjentek. W mojej opinii warto byłoby w bardziej szczegółowy sposób przedstawić charakterystykę kryteriów włączenia i wyłączenia do obydwu grup, zwłaszcza w zakresie kryteriów wykluczających. Brakuje czytelnego protokołu badania, m.in. informacji, w którym tygodniu ciąży były wykonywane oznaczenia potencjalnych markerów miRNA (po wykonaniu testu OGTT czy też zgodnie z danymi z tabeli 8 przedstawionej na str. 58?). Przedstawiony opis wskazuje, że pacjentki z grupy kontrolnej również były hospitalizowane, jakie zatem były przyczyny hospitalizacji w tej grupie?

W rozdziale 4. Przedstawiono wyniki badań prowadzonego projektu.

Wyniki w większości są przedstawione w czytelny sposób, niemniej pozwolę sobie wskazać kilka elementów, które w mojej ocenie wymagają poprawienia. Paragraf 4.1 został opisany jako „Analiza grupy badawczej oraz kontrolnej”, proponuję rozważenie dokonania zmiany z „badawczej” na „badanej”. Podobne stwierdzenie znajduje się na stronie 81. cyt. „W związku z tym zdecydowano się ocenić powyższe parametry w kontekście *grupy badawczej* i ekspresji

miRNA". Należy pamiętać, że „grupa badawcza” i „grupa badana” nie są wyrazami bliskoznacznymi, zwykle termin „grupa badawcza” odnosi się do zespołu badawczego, stąd zaproponowane przeze mnie propozycje zmian tych terminów w przypadku publikacji części lub całości pracy w polskojęzycznym czasopiśmie. Oczywiście biorąc pod uwagę walory naukowe przedstawionej dysertacji gorąco zachęcam Doktoranta do dokonania finalnej publikacji w anglojęzycznym periodyku.

Doktorant podaje, że grupę kontrolną stanowiło 30 pacjentek bez rozpoznanej cukrzycy ciążowej. Czy w przypadku wieloródek z tej grupy kontrolnej (w obecnej ciąży prawidłowy wynik testu obciążenia glukozą) fakt wystąpienia w poprzedniej ciąży cukrzycy ciążowej był kryterium wykluczenia czy też nie? Brakuje też informacji, jakie były przyczyny hospitalizacji w tej grupie pacjentek.

Czy w grupie badanej były pacjentki, u których wykonano test obciążenia glukozą ze wskazań medycznych wcześniej niż w 24-28 t.c.?

Następnie Doktorant podaje, że w grupie z cukrzycą u 31 pacjentek (73.81%), zaś w grupie kontrolnej u 16 (53.33%) wykonano cięcie cesarskie. Warto byłoby dodać w tym miejscu, jakie były wskazania do cięcia cesarskiego w obydwu grupach.

W rycinach zaprezentowanych w sekcji 4. Doktorant bardzo często używa wykresów typu „ramkawy” (np. ryc. 10, ryc.11, ryc. 12), sugerowałbym skorzystanie z bardziej zaawansowanego graficznie sposobu przedstawienia danych przy wysyłaniu wyników tego badania do recenzowanego czasopisma.

W odniesieniu do elementów morfotycznych krwi Doktorant często sięga po pewien kliniczny skrót myślowy- „płytki” (zarówno w opisie rycin np. opis ryc. 18, ryc. 25, jak też w tekście opisu wyników np. str. 50- cyt. „W grupie ciężarnych z cukrzycą ciążową stwierdzono ujemną korelację między liczbą *plytek*, a wiekiem ciążowym”) pisząc o płytkach krwi.

Warto byłoby również uzasadnić, co było przesłanką do przeprowadzenia przez Doktoranta szczegółowych analiz porównawczych poszczególnych elementów morfotycznych krwi pomiędzy grupami objętymi badaniem. Czy wynikało to z jakichś wcześniejszych badań wskazujących, że

nieprawidłowości w obrębie morfologii krwi mogą mieć bezpośredni lub pośredni wpływ na poszczególne markery miRNA?

W prowadzonych badaniach Doktorant wykazał w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową dodatnią korelację pomiędzy ekspresją miR-21-5p w odniesieniu do ciężaru ciała przed ciążą oraz stężeniem glukozy na czczo. Odnotował również w ww. grupie dodatnią korelację pomiędzy miR-16p-5p a indeksem HOMA-IR oraz indeksem masy ciała (BMI).

W mojej ocenie warto byłoby również w przyszłości kontynuować badania dotyczące wyniku, zaobserwowanego w grupie kontrolnej dotyczącego dodatniej zależności pomiędzy występowaniem stanu przedrzucawkowego a ekspresją miR-222-3p, do czego chciałbym w tym miejscu zachęcić Doktoranta.

Następnie na stronach 74-84 Doktorant przedstawia interesująco napisaną dyskusję, w obrębie której konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki badań z rezultatami innych badaczy. W mojej ocenie z korzyścią dla czytelnika byłoby rozwinięcie zagadnienia, które jest przedstawione na str. 82, dotyczącego dywagacji związanych ze zmianami ekspresji miRNA a poziomem wyrównania cukrzycy. Czy w dalszej przyszłości Doktorant planuje prace badawcze w tym zakresie?

Doktorant słusznie zauważa, że na profil poszczególnych miRNA mogą mieć również wpływ choroby współistniejące u pacjentek z cukrzycą ciążową, co wskazuje na umiejętność krytycznego spojrzenia na uzyskiwane wyniki własnych badań i potwierdza dojrzałość naukową lek. Mateusza Kunysza.

W paragrafie 6. Doktorant prezentuje końcowe wnioski z prowadzonego badania.

Następnie Doktorant przedstawia streszczenia w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo, w liczbie 132 pozycji, zawiera bardzo dobrze dobrane merytorycznie i aktualne artykuły naukowe. Jak już wspominałem wcześniej warto byłoby je uzupełnić o rekomendacje i standardy dotyczące opieki nad pacjentkami ciężarnymi z cukrzycą ciążową opracowane w ramach zespołów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

Całość pracy zamyka spis tabel oraz rycin.

Całością pracy lek. Mateusza Kunysza przedstawiony w rozprawie „Ocena wybranych markerów epigenetycznych u pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową” oceniam bardzo pozytywnie. Doktorant przeprowadził nowatorskie badania w zakresie nauk podstawowych, które mam nadzieję, będą w przyszłości mieć również swoje przełożenie na codzienną praktykę kliniczną. Praca przeprowadzona pod kierunkiem naukowym Pani Prof. dr hab. n. med. Doroty Darmochwał-Kolarz doskonale wpisuje się w całością prac naukowych prowadzonych przez zespół Pani Profesor prowadzonych w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Rzeszowskiego, które charakteryzują się bardzo wysokim poziomem rzetelności naukowej, co potwierdzają ich liczne cytowania.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, ich prezentację oraz charakter uzyskanych danych stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim zawarte w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. i wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. Mateusza Kunysza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Paweł Miotła, prof. UML

Handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'P' followed by 'Miotła'.