



**SZPITAL SPECJALISTYCZNY „INFLANCKA”
im. Krysi Niżyńskiej „Zakurzonej” SP ZOZ**



**Oddział Endokrynologii Ginekologicznej
Koordynator Oddziału: Prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Radowski**

**Ocena
dorobku naukowego i dydaktycznego
Dr n. med. Moniki Zbuckiej - Krętowskiej**

Dr n. med. Monika Zbucka – Krętowska przedłożyła do oceny, osiągnięcie naukowe, zatytułowane „Badania mechanizmów patogenetycznych i wczesnych biomarkerów wybranych patologii ciąży”. Składa się ono z sześciu prac oryginalnych, opublikowanych w czasopiśmie recenzowanym. W czterech publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w pozostałych – drugim. Tematyka przedstawionych prac jest zbieżna z obszarem badawczym określonym tytułem osiągnięcia naukowego.

W pracy pt. „Potential first trimester metabolomic biomarkers of abnormal birth weight in healthy pregnancies.” Habilitantka posługując się analizą metabolomiczną prześledziła wpływ stężeń badanych markerów, we wczesnej ciąży (12 - 14 tydz. ciąży), na masę urodzeniową noworodków u zdrowych ciężarnych. Dystraktorem różnicującym badaną populację była masa urodzeniowa noworodków. Analiza wyników wykazała, że profil badanych metabolitów we krwi pozwala wcześniej zdefiniować jedynie populację ciężarnych z hipertrofią wewnątrzmaciczną płodu. Metabolitami charakteryzującymi tę grupę ciężarnych jest obniżenie stężenia lizofosfolipidów, fosfolipidów monoacylgliceroli i metabolitów witaminy D3 z równoczesnym podwyższonym stężeniem bilirubiny i białka A – wiążącego kwasy tłuszczowe (FABP). Pogłębiona analiza statystyczna udowodniła, że stężenie we krwi matki FABP pozytywnie koreluje z masą urodzeniową noworodka i negatywnie ze stężeniem kwasów tłuszczowych. Pozwala to Habilitantce wyprowadzić twierdzenie,

iz makrosomia płodu jest następstwem zwiększonego przechodzenia kwasów tłuszczowych z krwi matki do krążenia płodu. Są to nowe, oryginalne spostrzeżenia pozwalające dokładniej zdefiniować rolę związków lipidowych (kwasów tłuszczowych) w patogenezie zaburzeń wzrastania płodu w ciąży. Zastanawiający, jest fakt, iż mimo zastosowania szerokiego spektrum badań nie wykazano istotnie statystycznych zależności w odniesieniu do ciąż zakończonych urodzeniem dziecka z prawidłową i niską masą urodzeniową.

W pracy pt. „First – trimester irisin and fetuin – A concentration in predicting macrosomia.” Aplikantka kontynuując swoje badania, podjęła próbę oceny wpływu, nowej myokiny – irisiny, na proces wzrostu płodu we wczesnej ciąży tj. w 12 – 14 tygodniu jej trwania. Paleta badanych markerów obejmowała ocenę stężeń we krwi matki: związanego z ciążą ciałka A (PSPP-A), wolnej podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej ($f\beta$ – hCG), łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF), leptyny, adiponektyny, risitiny, fetuiny-A i irisiny. Habilitantka udowodniła, iż u kobiet, które urodziły dzieci z makrosomią stężenie we krwi irisiny oraz łożyskowego czynnika wzrostu było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z kobietami, których noworodki miały prawidłową masę urodzeniową. Natomiast stężenie fetuinyA było istotnie niższe u kobiet z wewnątrzmaciczną hipertrofią płodu. Wykazano także, że spośród badanych czynników irisina okazała się najsilniejszym markerem masy urodzeniowej. Wykazanie istnienia zdefiniowanej powyżej zależności pozwala przypuszczać, że ta adipomiokina powoduje u płodów nasilenie przemiany białej tkanki tłuszczowej do brunatnej z równoczesnym wzrostem wydatku energetycznego. Towarzyszy temu zwiększenie tolerancji glukozy oraz wzrost insulinowrażliwości co prowadzi do utraty masy ciała.

Wyniki omawianej publikacji należy uznać za nowatorskie w skali światowej i krajowej w zakresie głębszego wyjaśnienia roli irisiny w procesie wzrostu płodu. Pozwalają one zrozumieć także funkcjonowanie systemu adipokina – miokina – hepatolina u matki i jej płodu. Habilitantka słusznie podkreśla znaczenie przydatności oznaczania irisiny we krwi matki dla określenia masy urodzeniowej płodu już w pierwszym trymestrze trwania ciąży.

Kolejne trzy prace zatytułowane: 1) „Amniotic fluid angiogenic and inflammatory factor profiling in foetal Down syndrome.” 2) “Maternal plasma and amniotic fluid chemokines screening in fetal Down Syndrome.” 3) “Maternal plasma and amniotic fluid chemokines screening in fetal Down syndrome.” Stanowią unikalne stadium

oceny zależności nieprawidłowego układu chromosomów (trisomia 21) i mechanizmów biochemicznych prowadzących do powstania u dziecka obrazu klinicznego charakterystycznego dla zespołu Downa. Habilitantka założyła, że trisomia 21 chromosomu powinna skutkować zmiennym profilem aktywnych – chemokin we krwi matki i w płynie owodniowym. Stosując technikę mikromacierzy białkowych wyselekcjonowano 40 chemokin. Analiza statystyczna wykazała istnienie u ciężarnych z płodem z trisomią 21, w porównaniu z ciężarnymi z płodem prawidłowym, charakterystycznego profilu badanych białek. Aplikantka wykazała, że podwyższone stężenie NAP-2 z równoczesnym obniżonym stężeniem HCC - 4, JL - 28A, JL – 31 oraz MP – 2 można uznać za wzorzec chemokin charakterystyczny dla trisomii 21 we wczesnym okresie ciąży. Stwierdzenie to ma wymiar praktyczny – może bowiem służyć jako nowy nieinwazyjny test diagnostyczny zespołu Downa u płodu. Przydatność kliniczna tego testu jest wysoka, bowiem wszystkie wyżej wymienione chemokiny są odpowiedzialne za rozwój układu krążenia, mięśniowego, immunologicznego oraz płciowego. Są to nowatorskie elementy omawianej pracy.

W kolejnej pracy Habilitantka przeanalizowała zachowania się, we krwi matek z płodami z zespołem Downa, 60 białek aktywnych w procesach zapalnych i/lub angiogenezie. W zespole Downa dochodzi do nadekspresji trzech chromosomów 21 w zakresie kodowania czynników antyangiogennych co powoduje, że u pacjentów tych znacznie rzadziej dochodzi do rozwoju chorób antyangiogennych. Przeprowadzona analiza wykazała, iż we krwi ciężarnych z płodem z trisomią 21 znamienne wyższe w stosunku do ciężarnych z płodami zdrowymi, jest stężenie szeregu czynników angiogennych: TGF β 1, TGF β 3, VEGF-D, I-309 i angiostatyny. Białka te kodowane są przez geny zawarte w 19, 14, 17, G i X chromosomach. Stwierdzone zależności są istotnym wkładem do poznania roli badanych białek w patomechanizmie zespołu Downa.

Jako pierwsza na świecie Habilitantka oceniła zachowanie się stężenia białek angiogennych i zapalnych w płynie owodniowym płodów w zespole Downa. Wykazała, że stężenie – angiotensyny, angiopeptyna-1, EGF, IL-1 β , IL-5, IL-12p 40, MCP-2, MMP-1, MMP-9, PECAM-1, TGF α , VEGF-R2, VEGF-R3 oraz leptyny są znamienne niższe w grupie badanej w porównaniu z ciężarnymi z płodami zdrowymi. Stwierdzony profil czynników angiogennych pozwala istotnie rozszerzyć dotychczasowy stan wiedzy dotyczący mechanizmów zaburzeń fenotypowych w zespole Downa. Należy podkreślić wysoką przydatność kliniczną wyników

omawianych prac, bowiem badane białka są potencjalnymi biomarkerami wykrywania zespołu Downa we wczesnej ciąży, natomiast regulacja ekspresji poszczególnych białek stwarza nowe możliwości leczenia / zapobiegania zespołowi Downa już w tonie matki.

W pracy pt. „Evaluation of Bisphenol A influence on endocannabinoid system in pregnant women.” Habilitantka analizuje wpływ bisfenolu A na przebieg ciąży. Toksyna ta zaliczana do grupy “endocrine disruptors” wpływających niekorzystnie na przebieg ciąż i często doprowadzających do poronień bądź zakłócających prawidłowy rozwój ciąży. Stosując nowoczesną technikę metabolomiczną, Aplikantka wykazała istnienie korelacji pomiędzy stężeniami wolnego i całkowitego bisfenolu a stężeniami amidów kwasów tłuszczowych, które są endogennymi kannabinoidami. Badania biochemiczne wykazały, że bifenol jest silnym inhibitorem hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych (FAAH), enzymu odpowiedzialnego za metabolizm endokannabinoidów. Wyniki dotychczasowych prac innych autorów sugerowały, iż podwyższona aktywność tych białek odgrywa znaczącą rolę w inicjowaniu mechanizmów poronień wczesnych ciąż. Habilitantka, jako pierwsza na świecie udowodniła istnienie tego mechanizmu.

Wszystkie recenzowane publikacje świadczą, iż Habilitantka posiada umiejętności bardzo precyzyjnego określenia celów badawczych, dobierania najnowszej metodyki badań oraz analizowania uzyskiwanych wyników i wnioski. Należy podkreślić, że tematyka publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wpisuje się w nurt aktualnie prowadzonych najnowszych prac badawczych w czołowych ośrodkach naukowych świata.

Ocena bibliometryczna publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe prezentuje się następująco: Impact Factor (IF) = 18,043 pkt, MNiSW = 175 pkt.

Dr n. med. Moniki Zbucka – Krętowska ukończyła w roku 2002 Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku. Staż podyplomowy odbyła w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Białymstoku. W roku 2003 rozpoczyna specjalizację w dziedzinie położnictwa i ginekologii w Klinice Ginekologii i Klinice Perinatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, którą ukończy w 2010 roku. Równocześnie jest słuchaczką Studium Doktoranckiego w Zakładzie Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Studia doktoranckie ukończyła w roku 2007 obroną pracy doktorskiej pt. „Ekspresja genów receptorów estrogenowych α i β , receptora

progesteronowego, aromatazy oraz tomoreguliny 2 w myometrium i mięśniakach macicy.” W latach 2010 – 2016 pracuje jako asystent w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej a od 2017 zatrudniona jest także na stanowisku adiunkta.

Dorobek naukowy Habilitantki jest znaczący. Obejmuje on: 15 prac badawczych (IF = 36,618, KBN/MNiSW = 373), 4 prace badawcze opublikowane w czasopiśmie bez IF (KBN/MNiSW = 23), jeden opis przypadku (IF = 0,601, KBN/MNiSW = 15), 4 prace poglądowe (KBN/MNiSW = 12), jedną pracę pełnotekstową w suplemencie czasopisma (IF = 0,886, KBN/MNiSW = 10), 4 rozdziały w podręcznikach, 19 doniesień zjazdowych (w tym zjazdów międzynarodowych).

Ocena bibliometryczna całego dorobku naukowego przedstawia się następująco:

- IF = 32,211
- KBN/MNiSW = 423,0
- Liczba cytowań wg. Web of Science = 89
- Indeks Hirscha z bazy Web of Science = 6
- Liczba cytowań wg. All Database = 160
- Indeks Hirscha z All Database = 7

Przedstawiony dorobek naukowy Habilitantki należy uzupełnić oceną Jej wystąpień na kongresach, sympozjach i zjazdach w kraju i zagranicą. Charakteryzuje je nowoczesność, wnikliwe ujmowanie tematu, rzetelność naukowa oraz poprawność formułowania wniosków.

Dr n med. Monika Zbucka – Krętowska zrealizowała 11 krajowych projektów badawczych (w 3 projektach była głównym wykonawcą).

Od chwili rozpoczęcia pracy zawodowej Dr n med. Monika Zbucka – Krętowska bierze aktywny udział w szkoleniu studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W latach 2003 – 2016 była Opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej UM w Białymstoku.

Habilitantka odbyła 6 staży zagranicznych w USA, Francji, Wielkiej Brytanii w ośrodkach prowadzących badania o tematyce zbliżonej z Jej działalnością naukową.

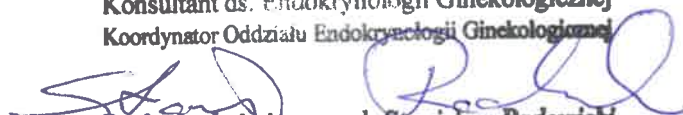
Wniosek końcowy:

W oparciu o przesłaną dokumentację stwierdzam, że dorobek naukowy Dr n med. Moniki Zbuckiej – Krętowskiej stanowi istotny wkład do postępu nauki (w zakresie naukowym i zawodowym Kandydatki) wnosząc oryginalne i nowoczesne rozwiązania postawionych problemów naukowo – badawczych. Należy podkreślić, że dwie spośród przedstawionych prac stanowią pionierskie, w skali światowej, osiągnięcia naukowe otwierające nowe perspektywy badawcze. Wartość poznawcza oraz implikacje kliniczne wynikające z wyników zrealizowanych prac upoważniają do stwierdzenia, iż osiągnięcia naukowe oraz doświadczenie dydaktyczno – zawodowe Dr n med. Moniki Zbuckiej – Krętowskiej w pełni wypełniają ustawowe wymagania stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Wnoszę niniejszym do Komisji Habilitacyjnej o podjęcie uchwały o nadanie przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku stopnia naukowego doktora habilitowanego Dr n med. Monice Zbuckiej – Krętowskiej.

Warszawa, 31.07.2018 rok

Konsultant ds. Endokrynologii Ginekologicznej
Koordynator Oddziału Endokrynologii Ginekologicznej



Prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Radowski

Szpital Specjalistyczny „INFLANCKA” im. Krysi Niżyńskiej „Zakurzonej” w Warszawie
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej

ul. Inflancka 6 * 00-189 Warszawa * tel. sekr. 22-6973110 * sekretariat@inflancka.pl * tel. centr. 22-6973201
Regon: 013003050 * NIP: 525-20-94-693 * Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą: W-14-000000007170
Organ tworzący: Miasto Stołeczne Warszawa www.inflancka.pl

