



**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**  
**Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej**  
*Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu*  
Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology  
*Division of Infertility and Reproductive Endocrinology*  
Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań, Poland

60-535 Poznań  
ul. Polna 33  
Poland

Tel.: +48(61) 8419412, 8419230  
Fax: +48(61) 8419612  
e-mail: knier@gpsk.am.poznan.pl

---

Prof. dr hab.n. med. Leszek Pawelczyk  
*Kierownik Katedry i Kliniki*  
Leszek Pawelczyk, M.D., Ph.D.  
*Professor*  
*Head of Department and Division*

Poznań, 09 marca 2017

**Ocena dorobku oraz osiągnięcia naukowego „Badania nad czynnością skurczową macicy i antagonizmem receptora oksytocynowego jako punktami uchwytu leków w medycynie rozrodu”  
dr n. med. Piotra Pierzyńskiego  
stanowiących podstawę przewodu habilitacyjnego**

Dr n. med. Piotr Pierzyński ukończył studia medyczne na Wydziale Lekarskim ówczesnej Akademii Medycznej w Białymstoku w 1998 roku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). Po odbyciu stażu podyplomowego został zatrudniony na stanowisku lekarza rezydenta w Klinice Ginekologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, gdzie pracował do roku 2006. W tym samym roku uzyskał tytuł specjalisty w położnictwie i ginekologii, zdając Państwowy Egzamin Specjalizacyjny z wyróżnieniem. Następnie w latach 2006-2007 pracował w Centrum Leczenia Niepłodności Kriobank w Białymstoku, gdzie udzielał świadczeń medycznych z zakresu ginekologii i położnictwa, a także pełnił funkcję pełnomocnika ds. zarządzania systemem jakości. W roku 2007 dr Piotr Pierzyński rozpoczął modularne szkolenia British Fertility Society - Special Skills Training Modules (odpowiednik nadspecjalizacji z medycyny rozrodu), pod kierownictwem prof. Iana Crafta, jednego z prekursorów medycyny rozrodu. W latach 2007 – 2010 pracował w dwóch londyńskich klinikach : London Fertility Centre oraz Centre for Reproductive Medicine London. Po powrocie do Polski rozpoczął pracę na stanowisku adiunkta w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie zatrudniony jest obecnie.

Dotychczasowy dorobek naukowy dra Piotra Pierzyńskiego obejmuje 22 oryginalne publikacje (Impact Factor 23,453, punkty MNiSW 296); 4 prace przeglądowe (IF 2,643, punkty MNiSW 52); 23 patenty i wynalazki ( w tym 1 Patent Europejski i 1 wniosek patentowy złożony do Światowej Organizacji Ochrony Własności Intelektualnej i Europejskiego Urzędu Patentowego) oraz 2 rozdziały w monografiach.

Łączna punktacja Impact Factor wynosi 26,096 a łączna punktacja MNiSW prac własnych 348.

Liczba cytowań – Web of Science – all databases – 139/ Core Collection – 129

Indeks Hirscha - Web of Science – all databases – 8/ Core Collection – 8

Działalność naukowa dr Piotra Pierzyńskiego rozpoczęła się w roku 1998, kiedy będąc członkiem grupy badawczej, koncentrował się na zagadnieniach związanych z onkologią ginekologiczną, a ściślej z patologią nowotworów endometrium. Wraz z innymi członkami zespołu, prowadził badania nad gruczolakorakiem endometrium, a dokładniej nad aspektami angiogenezy, osoczowego stężenia markerów CA-125 i CYFRA21-1 oraz ekspresją genów supresorowych bcl-2, białka P-53 i VEGF. Następnie zainteresowania naukowe dra Pierzyńskiego zwróciły się ku położnictwu, gdzie analizował aspekty patofizjologii porodu przedwczesnego. Badania objęły szerokie spektrum czynników mających potencjalny wpływ na patomechanizmy leżące u podłoża przedwczesnej czynności skurczowej macicy. Na niezwykle ciekawym i pionierskim modelu in-vitro ludzkiej tkanki badał wpływ atosibanu i barusibanu na czynność skurczową mięśniówki macicy zarówno u pacjentek rodzących przedwcześnie, jak i o czasie. Na uwagę zasługują dogłębne metody oceny poszczególnych parametrów, obejmujące analizy chemiczne, fizyczne i algorytmy matematyczne zastosowane w powyższym badaniu. Wyniki analiz zostały opublikowane w artykule redakcyjnym czasopisma wydawanego przez Society for Gynecologic Investigation. Ponadto, w kręgu zainteresowań naukowych habilitanta znalazły się także: chemokiny stymulujące migrację leukocytów u kobiet z rozpoznanym porodem przedwczesnym, jako potencjalnym markerem przedklinicznej infekcji wewnątrzrodniowej jak również fosfolipidy, monoacyloglicerol oraz metaloproteiny. Wielopłaszczyznowa analiza biomedyczna czynników prowadzących do przedwczesnej czynności skurczowej macicy stała się dla dra Pierzyńskiego głównym aspektem działań naukowych. Oprócz mięśniówki macicy skoncentrował się także na fizjologii przepuszczalności błon płodowych dla jonów wapnia. Ukoronowaniem tego etapu bogatej atywności naukowej dr Pierzyńskiego był ukończony w roku 2002 przewód doktorski na podstawie rozprawy pod tytułem „ Badanie wpływu inhibitorów oksytocyny i wazopresyny

na czynność skurczową mięśniówki gładkiej macicy i przepuszczalność błon płodowych z porodów przedwczesnych i donoszonych.”

Doświadczenia dra Pierzyńskiego w dziedzinie onkologii ginekologicznej oraz perinatologii dały silne podstawy zrozumienia fizjologii i patologii mięśniówki macicy oraz endometrium w jego dalszej aktywności naukowej. Habilitant zwrócił się w swych zainteresowaniach ku medycynie rozrodu i mechanizmom czynnościowym macicy zarówno nieciążarnej, jak i we wczesnych etapach implantacji po transferach w programach zapłodnienia pozaustrojowego.

Problematyka ta stała się przyczynkiem dla habilitanta do przeprowadzania dogłębnych badań w tym zakresie, zakończonych cyklem pięciu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego zatytułowanego: „Badania nad czynnością skurczową macicy i antagonizmem receptora oksytocynowego jako punktu uchwytu leków w medycynie rozrodu”, stanowiącego podstawę przewodu habilitacyjnego. Habilitant założył, iż czynność skurczowa macicy odgrywa kluczową rolę nie tylko w czasie ciąży, ale również w fizjologii miesiączkowania, transportu gamet, zarodka i zagnieżdżenia. Jest to hipoteza nowatorska tym bardziej, że mechanizmy tak ważnej regulacji czynności skurczowej macicy nie zostały do końca poznane. Mnogość czynników regulujących, ich receptorów, ekspresji genów oraz mechanizmów działających krzyżowo, pozwoliły na wartościowe rozważania naukowo-kliniczne w omawianym temacie. Głównym nurtem cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia była dokładna i miarodajna ocena czynności skurczowej macicy w aspekcie fizjologii i patologii ciąży i rozrodu, a także potencjalnego wpływu leczenia farmakologicznego na ich powyższą czynność. Habilitant wykazał się niezwykłą wytrwałością i konsekwencją w dążeniu do obiektywnej oceny czynności skurczowej macicy nieciążarnej, aplikując nowatorskie metody technologiczne. Jedną z nich był zmodyfikowany system podwójnych czujników ciśnienia do jednoczesowej oceny parametrów w dnie i cieśni macicy. Wynalazek ten, po zaawansowanej analizie sygnałów, umożliwił scharakteryzowanie i predykcję rozprzestrzeniania się fal skurczowych w macicy, a wyniki opublikowane zostały w czasopiśmie *Medical Engineering and Physics* w roku 2006. Szczególnym kierunkiem zainteresowań dra Pierzyńskiego stała się problematyka kurczliwości macicy w aspekcie implantacji zarodków, a dokładniej w procesie zagnieżdżenia po transferze zarodków świeżych w technikach rozrodu wspomaganego – IVF. W warunkach hiperstymulacji jajników do programu in vitro, macica ekspozowana jest na znacznie wyższe od fizjologicznych stężenia estrogenów, które z kolei indukują syntezę receptorów oksytocynowych w myometrium, czyniąc je potencjalnie bardziej kurczliwym. Zaobserwowano również, zwiększoną, endometrialną produkcję oksytocyny, syntezę receptorów oksytocynowych, a także podwyższoną aktywność

metabolizmu prostaglandyny  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Jak oszacowano wcześniej, kurczliwość macicy podczas cyklu IVF może być nawet 6-krotnie wyższa, niż w analogicznym etapie cyklu naturalnego. Powyższe dane stały się inspiracją dla habilitanta do podjęcia badań nad wypracowaniem metody pozwalającej na możliwie nieinwazyjne zbadanie owej kurczliwości i jej zahamowanie w aspekcie sukcesu implantacji. Mając na uwadze, iż każda ingerencja w jamę macicy w krótkim czasie poprzedzającym transfer zarodka, zmniejsza odsetek implantacji, autor zaproponował ocenę kurczliwości macicy techniką ultrasonograficzną. Po implementacji i wstępnej standaryzacji tej metody, powstała hipoteza, iż punktem uchwytu leków zmniejszających kurczliwość macicy i zwiększających odsetek implantacji zarodków, mogą być receptory oksytocynowe macicy nieciążarnej. Na uwagę zasługuje fakt, iż do tej pory istniały jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące zastosowania beta-mimetyków lub NLPZ przed transferem zarodków. Przeprowadzone przez habilitanta eksperymenty na modelu zwierzęcym wykazały, iż podanie oksytocyny w okresie implantacyjnym w sposób zależny od dawki zmniejszało szanse na zagnieżdżenie zarodka. Co więcej, zastosowanie antagonisty receptora oksytocynowego powodowało odwrócenie tej zależności. Dalszy rozwój zaproponowanego planu użycia antagonisty przed transferem zarodków warunkowała jednak niemożność użycia środka poza wskazaniami rejestracyjnymi, z uwagi na potencjalną embriotoksyczność preparatu. Po przeanalizowaniu doniesień bezpieczeństwa zastosowania preparatu u zwierząt, uznano je za niewystarczające. Habilitant przeprowadził dodatkowe, czasochłonne badania embriotoksyczności leku na modelu zwierzęcym – zarodkach króliczych oraz na podstawie oceny ruchliwości ludzkiego nasienia. Wyniki pracy nie wykazały negatywnego wpływu leku nawet w stężeniach 15-krotnie wyższych od uzyskiwanych podczas leczenia tokolitycznego. W dalszym etapie badań zastosowano farmakoterapię eksperymentalną z oceną ultrasonograficzną u jednej pacjentki z brakiem ciąży w wywiadzie, pomimo 15 wcześniejszych transferów. Uzyskano ciążę, która zakończyła się w 30 tygodniu przedwczesnym porodem dwójki zdrowych dzieci. Sukces kazuistyczny nakłonił autorów do złożenia wniosków patentowych i w następstwie, uzyskaniem patentów. Wyniki opublikowane zostały także na łamach czasopisma *Fertility&Sterility* w 2007 roku.

Kolejną innowacją wprowadzoną przez dra Pierzyńskiego był nowy model oceny kurczliwości macicy za pomocą nieinwazyjnej techniki ultrasonograficznej. Wykorzystywana do tej pory technologia zdawała się mieć znamiona błędu, zastosowano zatem wykorzystującą elementy geometrii, fizyki i teorii przybliżeń - sieć modeli deformowalnych z autorskim programem analizy obrazów. Nowa technika po badaniach klinicznych okazała się znacząco lepsza od poprzedniej, a zbliżona w wynikach do inwazyjnej, referencyjnej metody z użyciem cewnika. Nowatorska technologia została

złożona w Europejskim Urzędzie Patentowym oraz Światowej Organizacji Ochrony Własności Intelektualnej.

Powyższe osiągnięcia habilitanta zdają się obejmować pewien wspólny cel badania fizjologii i wpływu terapii na mięśniówkę macicy w aspekcie implantacji. Cykl zrealizowanych założeń i hipotez badawczych, łącznie z innowacyjnymi metodami oceny kurczliwości myometrium, bezpieczeństwa użytego preparatu, badań na modelach zwierzęcych, implementacji na modelu ludzkim, z zachowaniem wszystkich zasad etycznych i eksperymentalnych, daje pełny i niezwykle wartościowy obraz tego obszaru nauki. Na podstawie uzyskanych w tym cyklu badań wyników opracowano unikatowy, nieinwazyjny model oceny skurczowej macicy nieciążarnej, pozwalający na poprawę efektywności transferu zarodka w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego „in vitro” jak również wykazano przydatność stosowania antagonistów receptorów oksytocyny oraz wazopresyny w hamowaniu aktywności skurczowej macicy podczas przenoszenia zarodków do jamy macicy. Wyniki te posiadają kapitalne znaczenie nie tylko naukowe ale również utylitarne w medycynie rozrodu.

Sumaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład prezentowanego osiągnięcia naukowego, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 9,373 a liczba punktów MNiSW z czterech publikacji:114. W wszystkich publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia dr Pierzyński jest pierwszym współautorem a w jednym wniosku patentowym, drugim.

Ważną częścią aktywności habilitanta jest działalność dydaktyczna pod postacią wykładów, seminariów, prelekcji i zajęć klinicznych zarówno dla studentów polsko- , jak i anglojęzycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

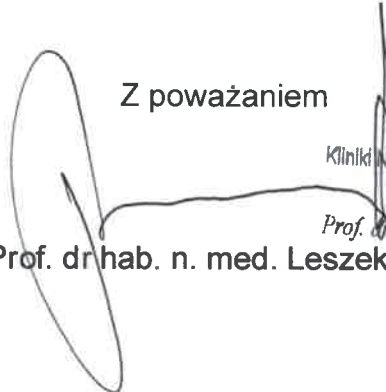
Warta odnotowania jest działalność ekspercka dra Pierzyńskiego jako recenzenta ad hoc w czasopismach: Fertility and Sterility, Reproductive Biomedicine Online, Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, PLOS ONE, Human Reproduction, Gynaecological Endocrinology i British Medical Journal, co stanowi wyraz uznania wartości dotychczasowej działalności naukowej oraz kompetencji habilitanta. Od 2016 roku jest również członkiem rady redakcyjnej czasopisma Annals of Clinical and Experimental Metabolism.

Habilitant jest ponadto laureatem czterech Nagród Zespołowych Rektora Akademii Medycznej (Uniwersytetu) w Białymstoku oraz nominowanym do 9th Royan International Research Award w Teheranie , w 2008 roku.

Nie bez znaczenia pozostaje także udział dra Pierzyńskiego w licznych projektach badawczych zarówno w kraju (NCN, badania statutowe) , jak i we współpracy z Uniwersytetem Lund w Szwecji w zakresie badań klinicznych , wielośrodkowych.

Przedstawiona mi do oceny analiza dorobku naukowego habilitanta w pełni upoważnia mnie do zwrócenia się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dra n. med. Piotra Pierzyńskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z poważaniem



**KIEROWNIK**  
Kliniki Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu  
*Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk*  
**Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk**