

Białystok, 10 kwietnia 2017 r.

Komisja Habilitacyjna

Powołana do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego  
dr n. med. Piotra Pierzyńskiego

Rada Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii  
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Uzasadnienie uchwały w sprawie nadania dr n. med. Piotrowi Pierzyńskiemu stopnia  
doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.**

Komisja habilitacyjna w składzie:

- przewodniczący Komisji: prof. dr hab. Jerzy Radwan
- sekretarz Komisji: dr hab. Mariusz Kuźmicki
- recenzenci:
  - prof. dr hab. Leszek Pawelczyk
  - prof. dr hab. Mariusz Zimmer
  - prof. dr hab. Jacek Szamatowicz
- członkowie Komisji:
  - prof. dr hab. Otylia Kowal-Bielecka
  - prof. dr hab. Hubert Huras

Komisja zapoznała się z nadesłanymi recenzjami oceniającymi dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Piotra Pierzyńskiego. Opinie wszystkich Recenzentów potwierdzają dużą wartość przedstawionego dorobku naukowego oraz dojrzałość naukową Kandydata, pozytywnie opiniując kandydaturę do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Komisja ustaliła co następuje:

### **I. Dane biograficzne i informacje ogólne o habilitancie**

Piotr Pierzyński ukończył studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku w 1998 roku. Wówczas podjął pracę jako lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Białymstoku. W roku 2000 rozpoczął rezydenturę z ginekologii i położnictwa, którą realizował w Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 2000-2006. Pracę naukową rozpoczął w czasie studiów, jako członek Koła Naukowego przy Zakładzie Patofizjologii Ciąży AM w Białymstoku, w roku 2002 w uczelni macierzystej obronił tezy pracy doktorskiej pt „Badanie wpływu inhibitorów oksytocyny i wazopresyny na czynność skurczową mięśniówki gładkiej macicy i przepuszczalność błon płodowych z porodów przedwczesnych i donoszonych”.

Po skończeniu rezydentury i uzyskaniu specjalizacji z położnictwa i ginekologii w roku 2006 rozpoczął pracę w Centrum Niepłodności Kriobank w Białymstoku, gdzie poza szkoleniem klinicznym prowadził badania nad zastosowaniem antagonistów oksytocyny i wazopresyny w medycynie rozrodu. W latach 2007-2010 pracował w klinikach medycyny rozrodu w Londynie – London Fertility Centre oraz Centre for Reproductive Medicine London, gdzie ukończył szkolenie z medycyny rozrodu certyfikowane przez British Fertility Society i Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (składające się z modułów: Assisted Reproduction, Management of Infertile Couple, Pelvic Ultrasound oraz Embryo Transfer), będące odpowiednikiem nadspecjalizacji z medycyny rozrodu

Po powrocie do kraju w roku 2010r dr Pierzyński rozpoczął pracę w swojej Alma Mater – w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, gdzie jest adiunktem. W roku 2016 uzyskał specjalizację z endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości. W pracy klinicznej interesuje się zagadnieniami implantacji zarodków oraz receptywności macicy.

### **II. Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Recenzenci wyrażają opinię, że dr Piotr Pierzyński jest nauczycielem akademickim o uznanych osiągnięciach. Prowadzi seminaria, wykłady i ćwiczenia z ginekologii i położnictwa ze studentami Wydziału Lekarskiego, Wydziału Lekarskiego Anglojęzycznego, Wydziału Farmaceutycznego (Analityka Medyczna) oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu, jest opiekunem Koła Naukowego przy Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej.

Dr Pierzyński jest koordynatorem systemu zarządzania jakością w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej oraz współtwórcą procedur ISO 9001 stosowanych w Klinice. Udziela się społecznie pracując charytatywnie na rzecz Stowarzyszenia Nasz Bocian – prowadząc forum pomocowe dla par dotkniętych problemem nawracających poronień. Jest autorem podręcznika dla pacjentów „Zajść w ciążę” oraz współautorem rozdziałów w monografiach „Leczenie Niepłodności” (red. Lechosław Putowski, MedPharm Polska, 2011 - rozdział „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego z transferem zarodków (IVF-ET)” autorzy Piotr Pierzyński, Sławomir Wołczyński) oraz „Postępy w medycynie matczyno-płodowej” (red J Wilczyński, L Podciechowski, D. Nowakowska, Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Poznań 2003 – rozdział „Medycyna oparta na dowodach w perinatologii” autorzy Tadeusz Laudański, Piotr Pierzyński).

Habilitant jest członkiem Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego od roku 1998, jest również członkiem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego oraz ich brytyjskich odpowiedników (British Fertility Society oraz British Andrology Society), jak również Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.

### **III. Ocena dorobku naukowo-badawczego**

#### **Działalność naukowa**

W kategoriach bibliograficznych dorobek naukowy Habilitanta obejmuje łącznie 26 prac naukowych, w tym: 22 prac oryginalnych twórczych (w tym 4 prace wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej), dodatkowo obejmuje również Patent Europejski, 3 patenty inne i 20 aplikacji patentowych (Patent Europejski i jedna z aplikacji patentowych wchodzi w skład osiągnięcia naukowego), 4 prace przeglądowe, 18 komunikatów zjazdowych oraz 11 referatów na konferencjach jako „invited speaker”. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi 26.096, a łączna punktacja MNiSW 348.

**Ocena szczególnego osiągnięcia naukowego stanowiącego w rozumieniu Ustawy z dn. 14 marca 2013 r. podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.**

Wymienione osiągnięcie naukowe obejmuje cztery oryginalne prace badawcze, patent europejski oraz aplikację patentową WIPO (World Intellectual Property Organization). Prace oryginalne zostały opublikowane w znaczących anglojęzycznych pismach naukowych. Zostały

one opatrzone tytułem „Badania nad czynnością skurczową macicy i antagonizmem receptora oksytocynowego jako punktami uchwytu leków w medycynie rozrodu”. Łączny IF tych publikacji wynosi 9,373, a punktacja MNiSW 114. We wszystkich czterech publikacjach dr Pierzyński jest pierwszym autorem i pomysłodawcą pracy. Patent Europejski oraz aplikacja patentowa wchodzące w skład osiągnięcia klasyfikowane są jako „równe uczestnictwo” („equalcontribution”), w Patencie Europejskim dr Pierzyński jest drugim, a w aplikacji patentowej WIPO pierwszym autorem. Udział habilitanta w wymienionych wyżej projektach polegał na zaprojektowaniu planu badań i eksperymentów, przeprowadzeniu prób doświadczalnych, zebraniu danych klinicznych i eksperymentalnych, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Analizując recenzowany cykl prac, recenzenci wspólnie podkreślili, iż prace będące przedmiotem osiągnięcia cechuje spójność tematyczna, co za tym idzie mogą być traktowane jako cykl objęty mianem dzieła. Przedmiot badań Habilitanta jest istotny zarówno z naukowego punktu jak i klinicznego punktu widzenia. Dostarczają one wiedzy dotyczącej patogenyzy czynności skurczowej i receptywności macicy, farmakologii czynności skurczowej oraz klinicznego zastosowania antagonistów oksytocyny do promowania implantacji zarodków.

Jak podkreślił Prof. Leszek Pawelczyk, cykl zrealizowanych przez Habilitanta założeń obejmujących badania fizjologii i farmakologii czynności skurczowej macicy, badania na modelu zwierzęcym oraz stworzenie innowacyjnych metod oceny czynności skurczowej dają pełny oraz niezwykle wartościowy obraz tego obszaru nauki. Prof. Szamatowicz wskazał, iż osiągnięcie naukowe ma znaczący wkład w obecny stan wiedzy w zakresie metody oceny i regulacji czynności skurczowej macicy. Prof. Zimmer zwrócił uwagę, iż dorobek w zakresie osiągnięcia naukowego przedstawionego przez Habilitanta jest monotematyczny i cechuje się bardzo dużą wartością poznawczą oraz że został opublikowany w renomowanych czasopismach medycznych.

W ramach swojego szczególnego osiągnięcia naukowego Habilitant skupił się na poznaniu roli czynności skurczowej macicy nieciążarnej w implantacji zarodków, na możliwościach nieinwazyjnej oceny czynności skurczowej macicy oraz na farmakologii nadmiernej czynności skurczowej w aspekcie zwiększenia szans na ciążę po zabiegu transferu zarodków.

Czynność skurczowa macicy, zarówno nieciążarnej, jak również w czasie ciąży odgrywa znaczącą rolę w rozrodcie. Prawidłowa kurczliwość macicy w cyklu miesięczkowym zapewnia

opróżnienie macicy podczas miesiączki oraz ukierunkowany transport nasienia w stronę pęcherzyka owulacyjnego. Kurczliwość jajowodów i macicy współdziałają w transporcie zapłodnionego jaja oraz apozycję blastocysty w miejscu możliwej implantacji.

Nadmierna czynność skurczowa w fazie lutealnej może wywierać niekorzystny wpływ na implantację zarodka czy jego wczesny rozwój. Czynność skurczowa macicy może stanowić znaczącą komponentę niepowodzeń rozrodu na każdym z jego etapów. Dokładne mechanizmy odpowiedzialne z wyzwalanie i utrzymanie czynności skurczowej macicy nie zostały do końca poznane. O ile czynność skurczowa macicy ciężarnej w II i III trymestrze ciąży może być nieinwazyjnie oceniana przy pomocy tokografii zewnętrznej, to taka ocena w macicy nieciężarnej jest zagadnieniem skomplikowanym. Sposób rozprzestrzeniania się fali skurczowej w obrębie macicy może mieć znaczenie w patogenezie bolesnego miesiączkowania, może też wpływać na implantację zarodków.

W pracy **„Effect of short-term, low-dose treatment with tamoxifen in patients with primary dysmenorrhea”** (*Gynecological Endocrinology*, 2006 : 22, 12, s. 698-703) Habilitant opisał nowy sposób analizy propagacji skurczów macicy nieciężarnej, wykorzystującej specjalny podwójny układ sensorów ciśnienia wewnątrzmacicznego. Zaawansowana analiza sygnałów (analiza Fouriera w połączeniu z analizą tzw. cross correlation) pozwoliły na scharakteryzowanie i predykcję rozprzestrzeniania się fal skurczowych w macicy nieciężarnej. Jak zauważył Prof. Jacek Szmatołowicz, opracowana na potrzeby projektu metoda oceny czynności skurczowej macicy została wykorzystana do scharakteryzowania zmian kurczliwości macicy pod wpływem bezpośredniego działania tamoksifenu, a przedstawione wyniki badań wykazały inne możliwe zastosowanie terapeutyczne modulatorów receptorów estrogenowych.

W dalszej części pracy naukowej aktywność naukowa dr Pierzyńskiego skoncentrowała się na nieinwazyjnej ocenie czynności skurczowej macicy przed transferem zarodków oraz na badaniu możliwości zastosowania antagonistów oksytocyny w medycynie rozrodu. Atosiban jest jedynym zarejestrowanym do użycia klinicznego antagonistą oksytocyny, stosowanym w leczeniu tokolitycznym w zagrażającym porodzie przedwczesnym. Stworzona przez Habilitanta koncepcja użycia tego leku do zmniejszenia czynności skurczowej macicy przed transferem zarodków miała podstawy w jego wcześniejszej działalności naukowej – w badaniach nad użyciem antagonistów oksytocyny w porodzie przedwczesnym. Z uwagi na niedostateczne dane odnoszące się do bezpieczeństwa użycia atosibanu przed transferem zarodków, dr Piotr



Pierzyński przeprowadził projekt oceny embriotoksyczności atosibanu. Znalazło to odzwierciedlenie w kolejnej pracy pt. „**Effect of atosiban on rabbit embryo development and human sperm motility**” (*Fertility and Sterility*, 2007:87(5), s.1147-1152). Jak podsumował Prof. Leszek Pawelczyk, wyniki tej pracy nie potwierdziły embriotoksycznego wpływu atosibanu w stężeniach nawet 15 krotnie przekraczających stężenia terapeutyczne u ludzi.

Kolejnym krokiem w badaniu możliwości leczniczego zmniejszenia czynności skurczowej macicy przed transferem zarodków było zastosowanie atosibanu w tej sytuacji klinicznej. Terapię eksperymentalną zastosowano u pacjentki, u której uprzednio transferowano w sumie 15 zarodków dobrej jakości nie uzyskując ciąży. Przy użyciu specjalnie dla tych potrzeb stworzonej nieinwazyjnej metody oceny czynności skurczowej macicy Habilitant potwierdził obecność nasilonej czynności skurczowej macicy oraz jej zmniejszenie pod wpływem atosibanu. Transfer zarodków przeprowadzony po uzyskaniu stabilnych osoczowych stężeń leku zaowocował ciążą bliźniaczą, która zakończyła się z przyczyn niezależnych od leczenia w 30 tygodniu urodzeniem dwójki zdrowych dzieci. Wyniki eksperymentalnego leczenia z atosibanem zostały opisane w kolejnej pracy „**Oxytocin antagonists may improve infertility treatment**” (*Fertility and Sterility*, 2007:88(1), 213, s. e19-e22).

Doświadczenia z zastosowaniem antagonisty oksytocyny w promowaniu implantacji zarodków znalazły również podsumowanie w aplikacji patentowej, która w 2011 roku znalazła uznanie zdobywając Patent Europejski nr EP 1 879 572 – “**Use of antagonists of oxytocin and/or vasopressin in assisted reproduction**” (Aplikacja nr 06747719.0, Data publikacji patentu 04.05.2011 / Biuletyn European Patent Office nr 2011/18). Jak podkreślił Prof. Mariusz Zimmer, wyniki uzyskane w badaniach nad embriotoksycznością atosibanu oraz nad jego zastosowaniem klinicznym były bardzo interesujące i szeroko przedstawiane na wielu konferencjach, kongresach tematycznych krajowych i zagranicznych.

Zwieńczeniem badań nad oceną aktywności skurczowej macicy było aplikowanie o kolejny patent dotyczący innowacyjnej, nieinwazyjnej metody oceny czynności skurczowej nieciążarnej macicy („**Method and system for diagnosing uterine contraction levels using image analysis**” - zgłoszenie patentowe nr WO 2014080032 / 2014. World Intellectual Property Organisation. Zakres terytorialny ochrony patentowej – 148 krajów – członków Patent Cooperation Treaty). Metoda opracowana przez Habilitanta opisuje zastosowanie tzw. modeli deformowalnych do oceny ruchów strefy pośredniej myometrium,

które odzwierciedlają skurcze macicy. Jak zwrócił uwagę Prof. Leszek Pawelczyk, zastosowanie modeli deformowalnych wykorzystując elementy geometrii, fizyki i teorii przybliżeń pozwala na znacząco lepsze nieinwazyjne odwzorowanie aktywności skurczowej macicy w porównaniu do wcześniej stosowanej metody opierającej się na analizie obrazu USG w prezentacji typu M.

Recenzenci stwierdzili, iż opracowanie cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe upoważniło Habilitanta do sformułowania w pełni uprawnionych wniosków:

1. Zastosowanie leków z grupy antagonistów oksytocyny może promować implantację zarodków u kobiet leczonych z powodu niepłodności w programie z zapłodnieniem pozaustrojowym i transferem zarodków.
2. Atosiban – antagonistą receptora wazopresynowego typu  $V_{1A}$  i receptora oksytocyny w szerokim zakresie stężeń wielokrotnie przekraczających stężenia uzyskiwane u ludzi podczas zastosowania klinicznego nie wykazuje działania embriotoksycznego, co czyni ten lek bezpiecznym w stosowaniu u kobiet przed transferem zarodków.
3. Zastosowanie podwójnych układów cewników do pomiaru ciśnienia wewnątrzmacicznego pozwala na uzyskanie nowych informacji na temat biologii czynności skurczowej macicy nieciążarnej, w tym sposobu propagacji skurczów, co może mieć znaczenie w implantacji zarodków w cyklach naturalnych i po procedurze transferu zarodków.
4. Nowe metody analizy obrazu medycznego oparte na sieciach modeli deformowalnych pozwalają na wiarygodną nieinwazyjną ocenę aktywności skurczowej nieciążarnej macicy, co może zostać wykorzystane do kwalifikacji pacjentek do leczenia antagonistami oksytocyny przed transferem zarodków.

Profesor Leszek Pawelczyk stwierdził, iż wyniki przedstawione przez Habilitanta posiadają kapitalne znaczenie nie tylko naukowe, ale również użyteczne w medycynie rozrodu.

Profesor Mariusz Zimmer określił bardzo dużą wartość poznawczą i nowatorskość podjętych przez Habilitanta problemów, publikowaną w renomowanych czasopismach medycznych.

Profesor Jacek Szamatowicz podkreślił, iż przedstawione osiągnięcie ma wyraźne cechy nowatorskie i oryginalne, cechujące się dużym potencjałem zastosowania klinicznego.

## **Pozostały dorobek naukowy Habilitanta**

Do innych obszarów zainteresowań Habilitanta należały badania nad angiogenezą i rolą markerów nowotworowych w gruczolakoraku endometrialnym. Wyniki tych badań wykazały zwiększoną gęstość punktów angiogennych w zaawansowanych postaciach choroby, jak również wskazały na zależność pomiędzy ekspresją białka Bcl-2 ze stopniem zaawansowania raka endometrium. Jak podkreślił Prof. Jacek Szamatowicz, opisanie przez Habilitanta sprzężenia dotyczące innych biomarkerów i czynników wzrostu w raku endometrium przedstawiały interesujący obraz biologii tej choroby.

Kolejnym obszarem zainteresowań kandydata była patofizjologia i farmakologia porodu przedwczesnego. W badaniach nad przepuszczalnością błon płodowych z porodów przedwczesnych i donoszonych Habilitant wykazał zmniejszoną przepuszczalność owodni z porodów przedwczesnych na jony wapnia, co może wywierać wpływ na przedwczesną aktywację porodowej czynności skurczowej macicy. Dr Pierzyński opublikował również pracę opisującą model *in vitro* oceny kurczliwości skrawków myometrium w aspekcie oceny wpływu nowych antagonistów oksytocyny. Prof. Leszek Pawelczyk zwrócił uwagę na dogłębne metody oceny poszczególnych parametrów, obejmujące analizy chemiczne, fizyczne i algorytmy matematyczne zastosowane w badaniu, które znalazło swoje uznanie jako temat wiodący artykułu redakcyjnego pisma Society for Gynecological Investigation.

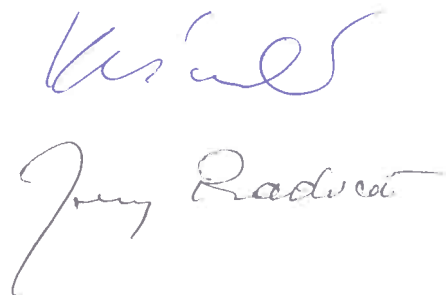
W uznaniu wyników pracy naukowej i dydaktycznej dr Piotr Pierzyński czterokrotnie otrzymał nagrody JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, oraz był nominowany do międzynarodowej nagrody Royan Institute. Habilitant prowadzi działalność ekspercką jako recenzent *ad hoc* czasopism FertilitySterility, ReproductiveBiomedicine Online, Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, PLOS ONE, Human Reproduction, GynaecologicalEndocrinology i British MedicalJournal, bierze również udział w licznych projektach badawczych zarówno w kraju (NCN, badania statutowe), jak i za granicą w zakresie wielośrodkowych badań klinicznych I, II i III fazy.



W podsumowaniu wszyscy Recenzenci wniosku do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Na podstawie przedstawionych recenzji, autoreferatu, opisu osiągnięć naukowych oraz pozytywnego wyniku głosowania członków Komisji Habilitacyjnej stwierdzamy, że osiągnięcia dr n. med. Piotra Pierzyńskiego spełniają kryteria określone w art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz.595 z późn. zmianami).

Podsumowując swoją opinię Komisja podkreśla niezwykle pozytywną ocenę dorobku naukowego i klinicznego oraz działalności dydaktycznej Kandydata. W związku z powyższym Komisja zwraca się do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr n. med. Piotrowi Pierzyńskiemu stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.



K. S. K.  
J. Radwa