Warszawa 18.01.2018 r.

Ocena pracy doktorskiej mgr Karola Charkiewicza pt. „Profilowanie czynników angiogennych i sfingolipidów w osoczu kobiet z preeklampsją."

Preeklampsja jest unikalnym, ściśle związanym z funkcją łożyska stanem chorobowym, którego etiopatogeneza nie została dotychczas dokładnie poznana. Z uwagi na brak precyzyjnej wiedzy dotyczącej etiologii tego zjawiska, jedynym postępowaniem z wyboru decydującym o zdrowiu i życiu zarówno matki jak i płodów, pozostaje zakończenie ciąży. Wobec powyższego nie powinien dziwić fakt, że preeklempsja stanowi główną przyczynę śmiertelności okołoporodowej matek. Ponadto, głównie za sprawą jatrogennych porodów przedwczesnych, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu czy też wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu – preeklampsja stanowi również główną przyczynę śmiertelności okołoporodowej noworodków. Według danych WHO z 2016r., choroby przebiegające z nadciśnieniem tętniczym, w tym przede wszystkim preeklampsja, stanowiły 14% spośród wszystkich przyczyn zgonów okołoporodowych kobiet. W obecnej sytuacji ustalenie dokładnej przyczyny rozwoju preeklampsji jest kluczowe i może spowodować znaczące zmniejszenie odsetka zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej zarówno matek jak i noworodków. Aktualna wiedza medyczna pozwala na określenie niektórych czynników, które wydają się być współodpowiedzialne za etiologię preeklampsji. Należy do nich, m.in. nieprawidłowy rozwój i przebudowa tętnic spiralnych skutkujące wysokooporowym przepływem łożyskowym. Wynikiem nieprawidłowego przepływu krwi przez łożysko jest jego niedotlenienie oraz przewlekły stan zapalny, co z kolei skutkuje obecnością w krwioobiegu różnego rodzaju czynników angiogennych. Mgr Karol Charkiewicz w swoich badaniach podjął się próby ustalenia profilu czynników angiogennych oraz sfingolipidów występujących u chorych z preeklampsją, przez co wpisuje się w nurt najnowszych badań nad tym schorzeniem.

Przedłożona do oceny praca doktorska została przedstawiona w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych znajdujących się na liście czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w części A. Zbiór stanowią 3 artykuły: 2 artykuły oryginalne oraz jedna praca przeglądowa o sumarycznym IF 7,32. Rozprawa została zawarta na 95 stronach maszynopisu oraz posiada wszystkie wymagane elementy strukturalne. Praca została napisana przejrzyście i starannie pod względem edytorskim. Niewielkie zastrzeżenie budzi umieszczenie na samym początku rozprawy jakkolwiek obszernego i nietuzinkowego życiorysu doktoranta, jednakże nie łączącego się w żaden sposób z poruszanymi w rozprawie kwestiami naukowymi. Dla odmiany streszczenia, które zwykle są pomocne w szybkiej orientacji w pracy oraz stanowią wprowadzenie do tematu, zostały umieszczone pod koniec maszynopisu. Rozprawa zawiera

ponadto podrozdział Wyniki oraz podrozdział Tabele, w których wyniki zostały przedstawione. Dość nietypowo, oba podrozdziały zostały umieszczone oddzielnie, co nieco utrudnia odczytywanie wyników, pomimo zawartych w tekście odnośników. Piśmiennictwo zacytowane w pracy stanowi około 89 pozycji, z czego około połowa to publikacje z ostatnich dziesięciu lat. Pod koniec rozprawy umieszczone zostały informacje o charakterze udziału współautorów i oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w badania prowadzone przez doktoranta. Jest to podstawa do oceny wartości naukowej rzeczywistego wkładu doktoranta i potwierdzenie, że jest to jego autorski projekt.

We wstępie niniejszej rozprawy Autor przedstawia aktualny stan wiedzy, podaje dane kliniczne i epidemiologiczne, które dodatkowo podkreślają wagę podejmowanej tematyki. Zwraca uwagę precyzyjny opis procesów, które mogą mieć potencjalny udział w patogenezie preeklampsji. Brak jest jednak jakichkolwiek schematów, czy rycin zwykle ułatwiających percepcję danych, aczkolwiek nie pogarsza to znacząco walorów dydaktycznych tej części pracy.

Cele pracy zostały jasno zdefiniowane.

Zasady pozyskiwania i opisywania materiału klinicznego zostały przedstawione w jasny i przejrzysty sposób. Grupę badaną stanowiło 21 kobiet w ciąży z łagodnym stanem przedrzucawkowym, natomiast grupę kontrolną 36 kobiet w ciąży niepowikłanej. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania zostały jasno zdefiniowane w grupie badanej, natomiast brak jest szczegółowej informacji dotyczącej sposobu rekrutacji do obu grup. Definicja łagodnego stanu przedrzucawkowego nie została przedstawiona w wystarczająco jasny sposób – brak jest odniesienia do pozostałych objawów klinicznych i biochemicznych preeklampsji (w dyskusji pojawiają się wzmianki dotyczące małopłytkowości i jej występowania w łagodnym stanie przedrzucawkowym, natomiast na poziomie rekrutacji nie ma o tym wzmianki). Ponadto szeroki przedział wieku ciążowego u rekrutowanych pacjentek czyni grupę heterogenną z uwagi na możliwie zróżnicowaną koncentrację czynników angiogennych w poszczególnych tygodniach ciąży. Zastosowane metody badawcze zostały dostatecznie wyjaśnione a ich zastosowanie Autor uzasadnił w sposób wystarczający. Użyte metody statystyczne są adekwatne do liczebności oraz założeń metodycznych.

W bardzo obszernej dyskusji Autor przedstawia wyniki badań własnych na tle piśmiennictwa światowego. Autor odnosi uzyskane przez siebie wyniki w większości do najbardziej aktualnych (ostatnie 10 lat) danych naukowych, co niewątpliwie jest świadectwem merytorycznego przygotowania Doktoranta. Dla większej przejrzystości, dyskusja została podzielona na część dotyczącą czynników angiogennych oraz część dotyczącą sfingolipidów.

Wśród przebadanych czynników angiogennych znalazły się zarówno te najbardziej badane w PE, jak również białka mniej znane, rzadziej badane w kontekście PE, których

koncentracja może mieć wg Autora znaczenie w etiopatogenezie choroby. Autor krytycznie przyznaje, że są to jedynie „potencjalnie nowe ścieżki", wymagające dalszych analiz.

Część dyskusji dotycząca koncentracji niektórych sfingolipidów w osoczu kobiet z PE stanowi dywagacje i domniemania własne Autora. Sfingolipidy nie zostały dotychczas przebadane w kontekście preeklampsji a ich dokładna rola w jej etiopatogenezie nie jest poznana. W tym kontekście próba oceny profilu sfingolipidów u kobiet z PE i wyjaśnienia procesów komórkowych biorących udział w przebiegu PE zasługuje owszem na uznanie, aczkolwiek niewątpliwie wymaga dalszych analiz, co Autor również przyznaje pod koniec dyskusji.

Wnioski końcowe:

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi wartościowy materiał badawczy, dobrze opracowany i jednoznacznie opisany. Wyniki przeprowadzonych badań zostały ciekawie przedyskutowane na tle aktualnej literatury przedmiotu. Wymienione powyżej uwagi krytyczne w niczym nie obniżają walorów merytorycznych pracy, które oceniam jako bardzo pozytywne.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy stwierdzam, że spełnia ona wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora. Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Karola Charkiewicza do dalszych części przewodu doktorskiego. Z uwagi na nowatorstwo podjętego przez doktoranta tematu oraz wysoki poziom merytoryczny przedstawionej rozprawy doktorskiej wnoszę o jej wyróżnienie.

Prof.dr hab. n.med. Artur Jakimiuk