

Samodzielna Pracownia Diagnostyki i Immunologii Nowotworów

**I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

Kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Iwona Wertel

20-081 Lublin, ul. Staszica 16, tel. 81 53278 47, fax 81 5320608

Lublin 10.09.2020 r.

OCENA

**rozprawy doktorskiej lek. Stepana Feduniwa pt. „Poród przedwczesny -
a ekspresja receptorów kanabinoidowych w łożyskach”.**

Przedstawiona do recenzji **rozprawa doktorska lek. Stepana Feduniwa** została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Grzegorza Raby i jest wynikiem wieloosrodkowej współpracy oddziałów położnictwa Wojewódzkiego Szpitala w Przemyślu, Kliniki Perinatologii UM w Białymstoku oraz Kliniki Położnictwa UM w Lublinie, skąd pozyskano materiał do realizacji badań.

Przedmiotem badań doktoranta było zagadnienie porodu przedwczesnego, a w szczególności próba określenia roli ekspresji **receptorów kanabinoidowych** w jego patogenezie. Temat klinicznie bardzo istotny, będący przyczyną przedłużonej hospitalizacji noworodków, pociągający za sobą występowanie licznych powikłań wcześniactwa i ich następstw w dalszym funkcjonowaniu organizmu, a także śmiertelności nowonarodzonych dzieci. Należy podkreślić, iż pomimo licznych badań, etiologia porodu przedwczesnego pozostaje niejasna. Toteż, wszystkie nowe prace badawcze są ważne, poszerzają wiedzę na temat przyczyn i patogenezy porodu przedwczesnego, jak również mogą być przydatne w opracowaniu nowych standardów zapobiegania i leczenia tego zjawiska. W opisane trendy badawcze dobrze wkomponowuje się przedstawiona do oceny rozprawa. Wybór tematu badawczego oraz sposób weryfikacji hipotezy badawczej należy uznać za udany.

Przedstawiona do recenzji praca pt. „Poród przedwczesny - a ekspresja receptorów kanabinoidowych w łożyskach” liczy 113 stron i ma układ typowy dla tego typu opracowań. Składa się z 10 części: wykazu skrótów, wstępu, celu pracy, materiału i metodyki badań, wyników, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa, wykazu tabel i rycin oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

W bardzo obszernym, zawartym na 29 stronach **Wstępie**, autor dokonał przeglądu aktualnego stanu wiedzy dotyczącego problematyki porodu przedwczesnego. Skoncentrował się na epidemiologii i czynnikach ryzyka opisywanej patologii. Następnie opisał aktualny stan wiedzy na temat patogenezy porodu przedwczesnego, ze szczególnym uwzględnieniem roli stanu zapalnego w opisywanym zjawisku, a także jego konsekwencji dla noworodków. W końcowej części Wstępu autor skupił uwagę na roli systemu endokannabinoidowego w organizmie ludzkim. Całość dobrze wprowadza czytelnika w temat rozprawy. Podkreślić należy właściwy wybór cytowanych prac, co świadczy o bardzo dobrej znajomości tematyki oraz wartościowym, krytycznym podejściu do cytowanych publikacji.

Cel pracy przedstawiony jest krótko i zwięźle. Doprecyzowaniem celu są sformułowane przez autora trzy cele szczegółowe, które jasno definiują zakres zaplanowanych badań.

Kolejny rozdział obejmuje opis **materiałów i metod** zastosowanych w pracy. Autor przedstawił w nim charakterystykę grupy badanej i kontrolnej oraz szczegółowo opisał kryteria włączenia i wykluczenia pacjentek do badanych grup.

Do grupy badanej włączono 150 kobiet ciężarnych w wieku 18-42 lata. Grupę odniesienia stanowiło 35 kobiet w przedziale wiekowym 19-39 lat. Jeśli chodzi o trafność doboru grupy porównawczej, zastrzeżenie recenzenta budzi jej mała liczebność w porównaniu do grupy badanej. Wydaje się, że bardziej adekwatne różnice w ocenie badanych parametrów i bardziej wiarygodne statystycznie wyniki, byłyby możliwe do zaobserwowania przy włączeniu większej liczby kobiet do grupy kontrolnej, zważywszy, że badania przeprowadzono na materiale wielośrodowym.

Materiałem badawczym były tkanki łożyska pobrane po porodzie, zabezpieczone w stabilizatorze RNA-Later i poddane ocenie pod kątem ekspresji receptorów kanabinoidowych (CB1, CB1a, CB2), metodą biologii molekularnej (Real-Time PCR). Otrzymane wyniki porównano do ekspresji prawidłowo dobranych genów referencyjnych.

Wykonanie kolejnych, pracochłonnych i czasochłonnych etapów eksperymentu (izolacja RNA, odwrotna transkrypcja, reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym), nie budzi żadnych zastrzeżeń. Autor szczegółowo opisuje wykonanie poszczególnych etapów oznaczeń, wymienia użyte odczynniki i kontrole, co dowodzi rzetelności wykonanych oznaczeń, a także umożliwia ich powtórzenie.

Uwagę recenzenta w tej części pracy zwrócił nieprawidłowy sposób zapisu nazwy genów (np. na str. 46).

Nazwy genów i białek ludzkich piszemy dużymi literami w przeciwieństwie do nazw genów i białek zwierzęcych (lub odkrytych pierwotnie u zwierząt); nazwy genów piszemy pochyłymi literami, białek – normalną czcionką. Rozróżnienie to jest o tyle istotne, że białko i gen kodujący je, mogą się tak samo nazywać. Z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku HER2. Tak więc gen *HER2* koduje białko HER2". (Źródło: Wojciech P Olszewski: Status HER2 w raku piersi – informacje praktyczne dla lekarzy. Nowa Medycyna 1/2005. Wyd. Borgis. Online. źródło: <http://korektorka.blogspot.com/2012/06/nazwy-genow-i-bialek.html>)

Uzyskane **wyniki** doktorant przedstawił na 24 stronach maszynopisu. Opisy otrzymanych analiz zostały przedstawione na 31 rycinach i 9 tabelach, które ułatwiają ich analizę. Wydaje się jednak, że ze względu na dużą objętość dysertacji można zrezygnować z graficznego przedstawienia wyników nieistotnych statystycznie i pozostać jedynie przy opisie słownym. Ponadto, w ocenie recenzenta przedstawienie opisu słownego analiz w pierwszej kolejności, a następnie w postaci ryciny lub tabeli, uczyniłoby pracę bardziej przejrzystą i ułatwiłoby wyciągnięcie wniosków z uzyskanych wyników. Wskazana jest także korekta graficzna zaprezentowanych w **wynikach** tabel (str. 49, 50, 51), z zachowaniem ustalonego w pracy marginesu.

Uwagę recenzenta zwrócił niejednoznaczny sposób zredagowania nagłówków w rozdziale 9.3 **Analiza korelacji**. Zamiast „Korelacja wystąpienia porodu przedwczesnego ze średnią ekspresją receptora CB2” bardziej zasadne wydaje się sformułowanie: *Korelacja/Zależność pomiędzy epizodem porodu przedwczesnego w przeszłości a średnią ekspresją receptora CB2* czy str. 73 zamiast „Korelacja tkliwości macicy i średniej ekspresji receptora CB1” bardziej zasadne wydaje się sformułowanie: *Korelacja/Zależność pomiędzy tkliwością macicy a średnią ekspresją receptora CB2* itp. Nasuwa się także pytanie: W jaki sposób doktorant oceniał tkliwość macicy u badanych kobiet?

Podkreślić należy, że w badaniu zastosowano nowoczesną, oraz pracochłonną metodykę, doskonale dobraną do stawianych celów. Na wyróżnienie zasługuje także dobór metod statystycznych.

Dyskusja przedstawiona jest na 8 stronach. W oparciu o odpowiednio dobrane dane literaturowe autor bardzo interesująco omówił wyniki swoich badań, co zasługuje na wysoką ocenę. Szczególnie wysoko oceniam element dyskusji, który dotyczy fizjologicznej i patofizjologicznej interpretacji uzyskanych wyników. Ograniczeniem dyskusji ale jednocześnie zaletą przedłożonej do oceny rozprawy jest jej nowatorski aspekt związany z brakiem doniesień naukowych oceniających ekspresję ocenionych receptorów kanabinoidowych (CB1, CB1a, CB2) w łożyskach kobiet ciężarnych w aspekcie porodu przedwczesnego. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż przeprowadzone badanie **jako pierwsze** podejmuje temat zależności **ekspresji receptorów kanabinoidowych u ludzi** a epizodem porodu przedwczesnego. O dojrzałości autora świadczy ponadto świadomość ograniczeń pracy, związana z liczebnością grupy kontrolnej oraz wykonaniem pomiaru poziomu ekspresji ocenionych receptorów w łożysku jednocześnie, po dokonanym porodzie. Niewątpliwie ciekawym aspektem pogłębienia przeprowadzonych analiz byłoby, jak sam autor zauważa, porównanie poziomu ich ekspresji na różnych etapach ciąży, co stanowi przesłankę do dalszych badań nad patogenezą porodu przedwczesnego.

Praca zakończona jest 3 **wnioskami**. Wnioski sformułowane są prawidłowo i zgodne są z zaplanowanym celem badania. Ponadto, wynikają z uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo obejmuje 220 pozycji, z czego ponad 15 stanowią odnośniki do stron internetowych, zawierające dziesiątki znaków, które znacząco utrudniają dotarcie do źródła. Poza tym cytowane prace są trafnie dobrane i właściwie cytowane w pracy.

Praca zawiera streszczenie w języku polskim oraz angielskim.

Rozprawa doktorska lek. **Stepana Feduniwa** napisana jest poprawnym językiem naukowym, jednakże zawiera błędy edytorskie, które należy poprawić przed oddaniem jej do druku (m.in. str. 11 pisownia „nie mniej jednak”, str. 80 pisownia „umożliwiła by”, „dało by” i inne drobne literówki w poszczególnych częściach dysertacji).

WNIOSKI KOŃCOWE

Podsumowując pragnę podkreślić, że przedstawiona do recenzji praca lek. **Stepana Feduniwa** jest opracowaniem bardzo ważnego problemu medycznego. Doktorant ambitnie podszedł do realizacji zadań badawczych. Wykazał duże umiejętności prowadzenia eksperymentalnych badań naukowych, zdolności interpretacji wyników oraz wyciągania wniosków. Recenzowana dysertacja posiada oryginalny aspekt poznawczy. Praca pt. „Poród przedwczesny - a ekspresja receptorów kanabinoidowych w łożyskach”, spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane rozprawom doktorskim.

Uwagi poczynione do rozprawy mają jedynie charakter formalny i w żaden sposób nie wpływają na merytoryczną ocenę pracy, a niedociągnięcia edytorskie i graficzne, mogą być bez trudu skorygowane przez doktoranta.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymogi ustawowe stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego dopuszczenie lek. **Stepana Feduniwa** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab.n.med. Iwona Wertel, prof. uczelni

Dr hab. n.med. Iwona Wertel
UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

