

Dr hab. n. med. Marek Murawski  
I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wrocław, 20 września 2020r.

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

Przedstawiona do oceny rozprawa została umieszczona na 113 stronach wydruku komputerowego, zawierającego 31 rycin i 10 tabel. Posiada układ typowy dla opracowań naukowych i oparta jest na niepublikowanej pracy eksperymentalnej, przeprowadzonej na materiale klinicznym, której celem było zbadanie zależności pomiędzy ekspresją receptorów kanabinoidowych w obrębie łożyska po porodzie, a problematyką porodu przedwczesnego.

Kandydat postawił sobie za cel zbadanie ekspresji receptorów kanabinoidowych CB1, CB1a i CB2 w łożyskach u kobiet po odbytych porodach, jak również zbadanie zależności pomiędzy tą ekspresją a wystąpieniem porodu przedwczesnego oraz wybranych powikłań w przebiegu ciąży. Koncepcja badawcza, szczególnie w zakresie wpływu ekspresji receptorów kanabinoidowych na wystąpienie porodu przedwczesnego, nie była wcześniej rozważana ani też badana na modelu ludzkim. Jest atrakcyjna ze względu na ograniczone możliwości predykcyjne porodu przedwczesnego, który nadal pozostaje jednym z głównych przyczyn śmiertelności noworodków oraz powikłań neonatologicznych.

W obszernie napisanym wstępie Kandydat dokonał szerokiego przeglądu piśmiennictwa światowego dotyczącego porodu przedwczesnego, ze szczególnym uwzględnieniem epidemiologii, etiopatogenezy i powikłań neonatologicznych, jak również roli układu endokanabinoidowego w organizmie ludzkim. Tym samym wykazał się znaczącą ogólną wiedzą teoretyczną z zakresu nauk medycznych.

Materiałem do badania była tkanka łożyskowa pobrana bezpośrednio po zakończeniu III okresu porodu. Badanie miało charakter retrospektywny, nierandomizowany i uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego. Wieloośrodkowe pochodzenie badanej populacji znacząco przyczyniło się do uwiarygodnienia uzyskanych wyników, a tym samym do podniesienia wartości naukowej pracy. Rekrutacją objęto 150 kobiet rodzących, spośród których wyodrębniono grupę badaną (115 kobiet po przebytym porodzie przedwczesnym) oraz grupę kontrolną (35 kobiet po przebytym porodzie w fizjologicznym terminie). Zbyt mała liczebność tej ostatniej miała niestety wpływ na osłabienie siły końcowego wniosku. Wszystkie kobiety rodzące spełniały jasno sprecyzowane kryteria włączenia do badania oraz kryteria wykluczające. Wątpliwość budzi jedynie fakt brania pod uwagę (spośród wybranych powikłań w przebiegu ciąży) zespołu HELLP, który przecież stanowi jeden z kryteriów wyłączenia z badania.

Zasadniczym elementem metodyki badań było oznaczenie ekspresji receptorów kanabinoidowych CB1, CB1a i CB2 w obrębie tkanki łożyskowej, dokonane w oparciu o uznane techniki biologii molekularnej: izolacji RNA, odwrotnej transkrypcji (RT) oraz reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (Real-Time PCR). Zebrane dane podlegały analizie za pomocą typowych metod statystycznych.

Wyniki badań zostały przedstawione w formie rycin i tabel ilustrujących zarówno czynniki charakteryzujące badaną populację kobiet rodzących, jak i ekspresję receptorów kanabinoidowych w łożyskach oraz analizę ich wzajemnych korelacji. Uwagę zwraca fakt niezbyt przejrzystego opisanego zarówno osi odciętych, jak i rzędnych w rycinach nr 1 i 2 oraz brak ilustracji graficznej dla wartości leukocytozy i białka C-reaktywnego oraz tętna i ciśnienia tętniczego krwi kobiet rodzących w charakterystyce badanych grup.

Wyniki przeprowadzonych badań oraz wyciągnięte na ich podstawie wnioski stanowią odzwierciedlenie celów i założeń pracy i przedstawiają się interesująco. Stwierdzono bowiem niższą ekspresję receptora CB2 w łożyskach pochodzących od kobiet, które urodziły przedwcześnie. Niestety, możliwość zbadania ekspresji tych receptorów jedynie po odbyciu porodu nie wyklucza ich niższej ekspresji w trakcie całego przebiegu ciąży. Korelacja ekspresji receptorów kanabinoidowych z wybranymi powikłaniami przebiegu ciąży uzasadnia potrzebę badań ekspresji tych receptorów także u kobiet ciężarnych na różnych etapach ciąży, chociaż proponowane przez Kandydata badania inwazyjne pod postacią amniopunkcji czy biopsji kosmówki wydają się być z etycznego punktu widzenia kontrowersyjne. Należy zgodzić się ze stwierdzeniem, iż ocena ekspresji receptorów kanabinoidowych w łożysku nie może być czynnikiem predykcyjnym porodu przedwczesnego i podkreślić znaczenie nieinwazyjnej ewaluacji ekspresji tych receptorów w trakcie trwania ciąży, poprzez pobranie komórek doczesnowych z wydzieliny kanału szyjki macicy i ich ocenę cytologiczną. Wreszcie stwierdzenie odwrotnej zależności pomiędzy ekspresją receptorów CB1 i CB1a a poziomem odczuwania bólu przez pacjentki podczas czynności skurczowej macicy, może stanowić istotny wkład w rozwój terapii bólu okołoporodowego. Biorąc bowiem pod uwagę fakt, że zastosowanie selektywnych agonistów receptora CB2 powoduje efekt przeciwbólowy bez efektu psychotycznego, należy mieć nadzieję na efektywne poszukiwanie agonistów receptorów kanabinoidowych, które nie wywoływałyby negatywnych skutków dla płodu.

Literatura obejmująca 220 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego i pochodzącego z ostatniego dziesięciolecia, została dobrana prawidłowo.

Przystępując do uwag krytycznych dotyczących rozprawy należy stwierdzić, że Kandydat nie ustrzegł się wielu uchybień natury leksykalnej i stylistycznej, które z konieczności kompletnej recenzji należy wymienić. Uchybienia te w żaden sposób nie umniejszają jednak wartości rozprawy, chociaż wymagają korekty przed ewentualnym przygotowaniem pracy do publikacji. Są to:

- na str. 11 - określenie „noworodek jest wynikiem (!) porodu” nie należy do zbyt trafnych.
- na str. 12 (wers 4) - powinno być „dostępu do sprzętu”.

- na str. 14 (wers 16) – powinno być „zapłodnień pozaustrojowych”.
- na str. 14 (wers 1 od dołu) – określenie „wyniki noworodkowe” nie należy do trafnych.
- na str. 16 (wers 1) – określenie „pomimo braku wywiadów porodów przedwczesnych” – jw.
- na str. 19 – powinno być „kobiety spożywające” (wers 1), „czynniki fizyczne, wśród których” (wers 11), „coraz to większe zanieczyszczenie” (wers 8 od dołu), „zespół stresu pourazowego (wers 3 od dołu).
- na str.21 (wers 6) – powinno być „połączeniem”.
- na str.22 – powinno być „receptorów progesteronowych” (wers 7), „białek odpowiedzialnych” (wers 20).
- na str. 23 (wers 9) – powinno być „płynu owodniowego”.
- na str. 25 (wers 23) – powinno być „nieprawidłowości”.
- na str. 26 – powinno być „środek powierzchniowo czynny” (wers 3), „uszkodzenia” (wers 4 od dołu).
- na str. 37 – powinno być „CB1 w 1993 roku” (wers 12), „nastąpiło w latach 1992 i 1995” (wers 13).
- na str.39 (wers 5 od dołu) – powinno być „stosowania”.
- na str. 42 – powinno być „masę urodzeniową”.
- na str. 44 – powinno być „składały się następujące objawy” (wers 9).
- na str. 44 – w określeniu „cukrzyca rozpoznana w ciąży” chodzi zapewne o cukrzycę przedciążową (PGDM).
- na str. 46 – powinno być „izolacji RNA było wyizolowanie” (wers 1), „ACTB” (wers 4 od dołu).
- na str. 56 – powinno być „infekcje układu moczowego” (wers 2 od dołu).
- na str. 66 – powinno być „zbadaną ekspresję” (wers 1).
- na str. 70 (tabela 8) – powinno być „temperaturą ciała”. Nie określono także o jaką grupę chodzi.

- na str. 76 (wers 4) – powinno być „temat wpływu”.
- na str. 80 – powinno być „Cochrane Library”.
- na str. 108 – powinno być „prostaglandyn”.

Ponadto:

- w wykazie skrótów brakuje wyjaśnienia znaczenia skrótu HPA, KOH i FKBP51, natomiast przy IVF powinno być „in vitro fertilisation”.
- w literaturze naukowej istnieje określenie „słowa kluczowe” lub „słowa-klucze” a nie „słowa klucz”.
- skrót DHEA oznacza dehydroepiandrosteron, a nie dehydroepiandrostendion (str.22).
- określenia „przedwczesne oddzielenie się łożyska” i „odklejenie się łożyska prawidłowo umiejscowionego” stanowią synonimy (str.79).
- od kilku lat używa się szerszego określenia „nadciśnienie tętnicze w ciąży” zamiast „nadciśnienie indukowane ciążą”, ograniczonego do rozpoznania nadciśnienia po 20 tygodniu ciąży.

Podsumowując, rozprawę pt. „Poród przedwczesny a ekspresja receptorów kanabinoidowych w łożyskach” należy ocenić pozytywnie, gdyż ma charakter nowatorski, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wnosi cenne informacje na temat wpływu ekspresji receptorów kanabinoidowych na patogenezę porodu przedwczesnego wraz z jego implikacjami klinicznymi. Praca spełnia wymogi stawiane przed rozprawami doktorskimi i oparta jest na dojrzałej koncepcji. Badania zostały bardzo starannie wykonane w oparciu o uznaną metodykę naukową i stanowią istotny wkład Kandydata w rozwój nauk medycznych w zakresie perinatologii, który wykazał się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Stepana Feduniwa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med.  MAREK MURAWSKI

