



II KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE

Kierownik Kliniki: *Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger*
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8, tel. +48/81 72 44 268,
72 44 688, 72 44 686; fax + 48/81 72 44 849

Lublin, dnia 25 sierpnia 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Krokockiej pt.: „Udział wybranych metaloproteinaz i prolidazy w występowaniu zjawiska przedwczesnego pęknięcia błon płodowych u kobiet ciężarnych”

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lekarz Aleksandry Krokockiej dotyczy bardzo istotnego problemu klinicznego związanego z badaniem czynników umożliwiających przewidywanie przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego i odpływania wód płodowych. Jest to istotny problem kliniczny, szczególnie w przypadku kobiet u których do pęknięcia błon płodowych i odpływania płynu owodniowego doszło przed terminem porodu i wykształceniem wszystkich mechanizmów fizjologicznych umożliwiających prawidłowe funkcjonowanie dziecka poza organizmem matki. Problem ten może dotyczyć nawet do 10% wszystkich ciąż, a w 3% powoduje istotny wzrost zachorowalności okołoporodowej w ciążach, w których do odpłynięcia płynu owodniowego doszło przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży. Pomimo postępu zarówno w zakresie diagnostyki PROM i metod molekularnych w wykrywaniu złożonych zależności biochemicznych przebiegu różnych procesów fizjologicznych, dotychczas nie udało się wyizolować wysoce specyficznego i wiarygodnego markera pozwalającego przewidzieć, u której ciężarnej kobiety istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia tej patologii. Jedną z hipotez zakłada, że do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, w sytuacji kiedy nie występują czynniki infekcyjne, może

proceeding with a significant degradation of collagen fibers responsible for the formation of the fetal membrane structure. For the degradation and metabolism of collagen in living organisms, the responsible enzymes are from the group of metalloproteinases, and the literature data show their increased concentration in the serum and amniotic fluid in the case of PROM.

In connection with this, I believe that the research topic undertaken by the Doctorantka, which consists in the evaluation of the expression of genes encoding metalloproteinases, is the most justified clinically and can contribute to the explanation of the pathophysiology of PROM at the molecular level.

The doctoral work by Dr Aleksandra Krokockiej consists of a 152-page thesis, consisting of 6 chapters: introduction, objectives, materials and methods, results, discussion and conclusions, as well as a summary in Polish and English, tables, figures and drawings, and bibliography.

In the introduction of the thesis, Dr Aleksandra Krokocka presents definitions, classifications and epidemiology of premature rupture of the fetal membranes, as well as current diagnostic methods and possible management schemes in the case of its occurrence. The Doctorantka describes in detail the histological structure of the fetal membranes and their mechanical properties responsible for maintaining the appropriate environment for the development of the child. In addition, she presents the current results of molecular research, which were conducted in order to explain the mechanisms associated with the occurrence of this condition in pregnant women. She describes in detail and systematically the most important enzymes that participate in the metabolic processes occurring in the fetal membranes during pregnancy and childbirth. Thanks to this, the reader has full access to the knowledge on the structure of enzymes, the mechanisms of their action and the role they play at individual stages of pregnancy.



Rozdział ten napisany jest przejrzysto i ułatwia zrozumienie patomechanizmu występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Cel pracy w mojej ocenie nie powinien być różnicowany na cel ogólny i cele szczegółowe a ponadto, cel ogólny sformułowany jest dość niejasno i nieprecyzyjnie ponieważ celem pracy Doktorantki nie było poznawanie czynników degradujących macierz zewnątrzkomórkową błon płodowych a jedynie ocena ekspresji genów kodujących enzymy proteolityczne. Dlatego tylko ocena ekspresji genów metaloproteinaz i prolidazy oraz ocena stężeń wybranych metaloproteinaz w osoczu kobiet ciężarnych powinny być wymienione jako cel pracy Doktorantki.

W rozdziale materiały i metody Doktorantka opisuje grupę pacjentek, które zostały włączone do badania i od których pobrano materiał w latach 2014 – 2015. Przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia z badania a także uzasadnia podział pacjentek na odpowiednie grupy, tj.: grupę badaną obejmującą 56 pacjentek z rozpoznaniem przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, grupę kontrolną pierwszą składającą się z ośmiu kobiet rodzących drogami i siłami natury, grupę kontrolną drugą z szesnastoma pacjentkami, u których wykonano elektywne cięcie cesarskie w terminie porodu oraz grupę kontrolną trzecią składającą się z osiemnastu pacjentek, u których wykonano amniocentezę w trakcie porodu. Uwagę zwraca duża dysproporcja w liczebności badanych grup, która utrudnia porównanie uzyskanych wyników pomiędzy grupami, co sama Doktorantka podkreśla. Recenzent jest świadomy ograniczeń budżetowych, dlatego też rozwiązaniem mogłoby być zmniejszenie liczebności grupy badanej na korzyść grup kontrolnych, szczególnie grupy kontrolnej pierwszej, w której znalazło się tylko 8 pacjentek. Dodatkowo, brak oceny „mocy badania” (ang. power of the study), która mogłaby usprawiedliwić różnice w liczebności jeśli okazałaby się wystarczająco wysoka.



Doktorantka opisuje również metodykę prowadzenia badań genetycznych polegających na przygotowaniu materiału do badań reakcji łańcuchowej polimerazy umożliwiającej ocenę ekspresji wybranych genów.

W rozdziale tym Doktorantka umieściła również trzy tabele systematyzujące informacje na temat badanej grupy, które w opinii recenzenta powinny znaleźć się w rozdziale opisującym wyniki badań. Dodatkowo, dane w tekście (strona 38) w większości pokrywają się z danymi przedstawionymi w Tabelach 3 i 4.

Wyniki badań przedstawione i opisane są szczegółowo na niemal 50 stronach opracowania i wzbogacone są o liczne wykresy, ryciny i tabele. Tak zredagowany układ rozdziału ułatwia zrozumienie uzyskanych wyników w rozbiciu na poszczególne grupy pacjentek. Jednakże, w opinii recenzenta nie ma potrzeby powtarzać w tekście wyników przedstawionych w formie wykresów bądź tabel lub odwrotnie. Ponadto, w opisach wyników ekspresji genów poszczególnych metaloproteinaz nie ma potrzeby pisać o braku istotności statystycznej w danej analizie a jedynie podkreślić wynik istotny statystycznie.

Dyskusja napisana jest w sposób zrozumiały i Doktorantka umiejętnie porównuje wyniki własnych badań z wynikami opublikowanymi w fachowym piśmiennictwie.

Wnioski w większości napisane są zwięźle i odzwierciedlają zarówno zadany cel jak i uzyskane wyniki. W opinii recenzenta jedynie wniosek nr 4 jest źle sformułowany ponieważ celem pracy Doktorantki nie była ocena kaskady zdarzeń i reakcji mediowanych przez metaloproteinazę ósmą prowadzącej do pęknięcia błon płodowych.

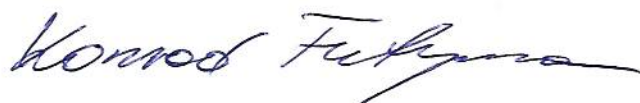
Streszczenie, zarówno w języku polskim jak i angielskim, napisane jest w sposób zwięzły, wprowadzający czytelnika w bardzo specjalistyczny temat jakim jest niewątpliwie poszukiwanie nowych markerów predykcyjnych mogących stanowić biochemiczne wyznaczniki procesów prowadzących do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.



Wartość naukowa tej dysertacji pozostaje na wysokim poziomie jednak w tekście występują liczne błędy stylistyczne, które nieco obniżają ocenę ogólną.

W podsumowaniu oceny rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Krokockiej pt.: „Udział wybranych metaloproteinaz i prolidazy w występowaniu zjawiska przedwczesnego pęknięcia błon płodowych u kobiet ciężarnych” stwierdzam, iż przedłożona mi do recenzji dysertacja jest efektem realizacji ciekawego i wartościowego zamierzenia badawczego, którego wyniki w istotny sposób uzupełniają stan wiedzy dotyczący patomechanizmu prowadzącego do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lekarz Aleksandry Krokockiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Konrad Futyma

Dr hab. n. med. Profesor Uczelni
KONRAD FUTYMA
specjalista położnictwa i ginekologii
specjalista ginekologii onkologicznej
1354967