



Białystok, 30.05.2025

Dr hab. n. med. Ewa Koc-Żórawska
II Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Doroty Boroń

„Markery w przedwczesnym pęknięciu błon płodowych u kobiet z porodem
przedwczesnym”

wykonana pod kierunkiem promotora:
prof. dr hab. n. med. Agnieszki Seremak-Mrozikiewicz

w Katedrze Medycyny Perinatalnej, w Klinice Perinatologii w ramach Szkoły
Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w
Poznaniu

Na prowadzenie badań Doktorantka uzyskała Duży Grant Badawczy numer SDUM-GB25/03/21 z dotacji statutowej dla Młodych Naukowców – Doktorantów Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Ewa Koc-Żórawska

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPROM) definiowane jest jako pęknięcie błon przed ukończonym 37 tygodniem ciąży (GW) i odpowiada za prawie połowę przypadków porodów przedwczesnych (PTD), których ilość utrzymuje się na wysokim poziomie i ma tendencję wzrostową. Obecnie, pomimo licznych badań, nadal nie znane są wszystkie patomechanizmy, które prowadzą do porodu przedwczesnego i związanego z nim bezpośrednio PPROM. Chociaż zidentyfikowano wiele czynników ryzyka, nie odkryto biomarkerów umożliwiających skuteczny skryning porodu przedwczesnego, pozwalający na odpowiednio wczesną interwencję profilaktyczną.

W ostatnich latach, przedmiotem badań w wielu dziedzinach medycyny, głównie w onkologii i kardiologii, jest grupa białek zwana galektynami. W literaturze pojawia się coraz więcej doniesień odnośnie ich roli, również w położnictwie. Opisano udział galektyn w odniesieniu do takich patologii ciąży jak stan przedrzucawkowy, ograniczenie wzrastania płodu czy przedwczesne pęknięcie błon płodowych, jednak ich dokładna rola wciąż pozostaje niejasna, a część badań była prowadzona na modelu mysim.

Poszukiwanie i opracowywanie nowych, wiarygodnych markerów diagnostycznych, dzięki którym można byłoby wyodrębnić grupy wysokiego ryzyka PPROM, pozwoliłoby na wcześniejsze podjęcie działań terapeutycznych. Istnieje więc ogromne zapotrzebowanie na prosty, łatwo dostępny i tani test diagnostyczny, oparty na analizie krwi matki, który może wesprzeć dotychczasową diagnostykę.

W związku z powyższym, podjęta przez Doktorantkę tematyka jest bardzo ważna i w pełni uzasadniona.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Doroty Boroń pt.: „Markery w przedwczesnym pęknięciu błon płodowych u kobiet z porodem przedwczesnym” oparta jest na 3 powiązanych tematycznie pracach (jedna praca przeglądowa i dwie prace oryginalne), opublikowanych w recenzowanych czasopismach (*Ginekologia Polska*, *Journal of Clinical Medicine*) w latach 2021-2024.

Łączny IF stanowiących rozprawę prac wynosi: IF = 7,496 i MNiSW=220 pkt.

Układ rozprawy doktorskiej to typowe omówienie opublikowanych już artykułów stanowiących podstawę dysertacji.

Rozprawa doktorska liczy 73 strony i składa się z następujących części: słowa kluczowe, źródło finansowania, wykaz stosowanych skrótów, spis treści, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, aktywność naukowa osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora, przedmiot badań i komentarz, bibliografia, streszczenie w języku polskim i angielskim.

W rozdziale : Przedmiot badań i komentarz.

Autorka rozprawy w przejrzysty i uporządkowany sposób omawia zagadnienie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, przedstawiając jego etiologię, czynniki ryzyka oraz skutki kliniczne. W dalszej części podejmuje temat galektyn – białek z grupy lektyn, które pełnią złożone funkcje biologiczne. Szczególną uwagę poświęca znaczeniu galektyn w kontekście położnictwa, koncentrując się na ich obecności i roli w obrębie jednostki maczyno-płodowej. W pracy szczegółowo analizowane są: galektyna-1 i galektyna-9 oraz odpowiadające im geny, których ekspresja oraz funkcje biologiczne stanowią przedmiot pogłębionej analizy opartej na aktualnych wynikach badań naukowych.

Doc. Zdzisław Cwo

Następny rozdział to: Założenia pracy.

Celem przedstawionej do recenzji pracy była ocena stężenia galektyny-1 oraz galektyny-9 w surowicy krwi matki a także ekspresji łożyskowej genów *LGALS1* i *LGALS9* jako potencjalnych markerów PPROM.

Konstruując projekt badania, Doktorantka założyła, że ekspresja galektyny-1 i galektyny-9 będzie maleć u pacjentek z PPROM w porównaniu do grupy kontrolnej, którą stanowiły zdrowe ciężarne w tożsamych tygodniach ciąży, a wraz z malejącą ekspresją niższe będzie również stężenie badanych galektyn we krwi.

W kolejnym punkcie Doktorantka omawia prace wchodzących w skład cyklu.

Pierwsza publikacja – Kolanowska DG, Świetlicki A, Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A. *The role of galectins in obstetrics with particular emphasis on premature preterm rupture of membranes. Ginekologia Polska. 2021, vol. 92, no. 10, 731-734. DOI: 10.5603/GP.a2021.0187. IF=1,232 MNiSW=40 pkt*

włączona do cyklu stanowiącego rozprawę doktorską, opublikowana w czasopiśmie Ginekologia Polska, ma charakter przeglądowy i przedstawia aktualną wiedzę na temat rodzajów galektyn oraz ich złożoną rolę w położnictwie, w odniesieniu do wielu patologii ciąży.

Druga publikacja - Boroń DG, Świetlicki A, Potograbski M, Kurzawińska G, Wirstlein P, Boroń D, Drews K, Seremak-Mrozikiewicz *Galectin-1 and Galcetin-9 Concentration in Maternal Serum: Implications in Pregnancies Complicated with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. Journal of Clinical Medicine. 2022, 11(21), 6330. DOI: 10.3390/jcm11216330. IF=4,964 MNiSW=140 pkt*

włączona do cyklu dotyczy badania stężeń galektyny-1 oraz galektyny-9 w surowicy matek z PPROM i porównania otrzymanych wyników do zdrowych ciężarnych, które urodziły o czasie. Grupa badana obejmowała 75 pacjentek, z czego 37 to przypadki PPROM od 23 do 36 tygodnia ciąży, a 38 to grupa kontrolna, którą stanowiły pacjentki w zdrowej, niepowikłanej ciąży w tożsamych tygodniach, rekrutowane podczas rutynowych kontroli położniczych. W pracy autorka w sposób czytelny przedstawiła kryteria włączenia pacjentek do badania. Stężenia galektyny-1 i 9 były oceniane metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testów Galectin-1 i Galectin-9 Human ELISA Kit, Abcam PLC, Cambridge, UK. W badaniu Doktorantka uzyskała istotnie statystycznie niższe stężenie galektyny-1 we krwi matek z PPROM, szczególnie w grupie wczesnego PPROM (<32 GW), w porównaniu do grupy kontrolnej. Było to zgodne z założoną hipotezą badawczą autorki. Podobne wyniki uzyskano w przypadku galektyny-9, jednak nie wykazano istotności statystycznych.

Trzecia publikacja - *Expression of genes encoding galectin-1 and galectin-9 in placentas of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes. Boroń DG, Mikołajczyk-Stecyna J, Chmurzynska A, Kurzawińska G, Markwitz W, Seremak-Mrozikiewicz A. Ginekologia Polska (Advance online publication). 2024. DOI: 10.5603/gpl.98834. IF=1,3 MNiSW=40 pkt*

miała na celu zbadanie ekspresji genów *LGALS1* oraz *LGALS9*, kodujących odpowiednio galektynę-1 oraz galektynę-9, w łożyskach pacjentek z PPROM. Do badania włączono 23 kobiety ciężarne, z czego 12 stanowiło grupę badaną - pacjentki z PPROM pomiędzy 23 a 36 tygodniem ciąży, z uprzednio prawidłowym przebiegiem ciąży. 13 pacjentek stanowiło grupę

Shoe-Zorawska eme

kontrolną. Ekspresję genów *LGALS1* i *LGALS9* oceniano metodą RT-PCR przy użyciu komercyjnego testu TaqMan Gene Expression Assay (Hs00355202_m1 dla *LGALS1* i Hs00371321_m1 dla *LGALS9*; Thermo Fisher Scientific) i LightCycler 480 (Roche).

W wyniku przeprowadzonych badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ekspresji *LGALS1* i *LGALS9* pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Korelacja ekspresji z wiekiem pacjentki, BMI, wiekiem ciążowym, masą urodzeniową, pH krwi pępowinowej, WBC oraz CRP, również nie wykazała istotnych statystycznie zależności.

Zakładaną hipotezą badawczą w przypadku tej części badań był spadek ekspresji genów kodujących galektynę-1 oraz galektynę-9 u pacjentek z PPRM w porównaniu do grupy kontrolnej.

Omówienie cyklu prac włączonych do rozprawy doktorskiej kończy podsumowanie oraz 5 prawidłowych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

Dalsza część przedstawionej do oceny rozprawy to: bibliografia, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia współautorów i zgoda komisji bioetycznej.

Uwagi recenzenta:

1. Przedstawiony cykl publikacji jest oryginalnym dorobkiem lek. Doroty Boroń. W publikacjach tych Doktorantka jest pierwszym autorem, co wskazuje na jej znaczący wkład w przygotowanie manuskryptów.
2. Otrzymane przez Doktorantkę wyniki badań zostały wcześniej pozytywnie ocenione przez recenzentów i opublikowane w czasopismach naukowych.
3. Rozdział opisany jako założenia pracy powinien być opisany raczej jako cel i założenia pracy.
4. W przedstawionej rozprawie charakterystyka grupy badanej, metodyka badań jak i analiza danych zostały dobrane prawidłowo. Wyniki badań zostały przedstawione w formie opisowej w sposób czytelny i przejrzysty ale brakuje mi w opisie formy graficznej.
5. Małe grupy badane - szczególnie przy badaniu ekspresji genów *LGALS1* i *LGALS9* zdecydowanie ograniczają wartość badania – doktorantka jest świadoma tych ograniczeń. Jak słusznie stwierdziła w ostatnim wniosku, należałoby poszerzyć grupy badane i porównać otrzymane wyniki w wynikami uzyskanymi w innych ośrodkach.
6. Doktorantka uzyskane w pracy badawczej wyniki w sposób właściwy odnosi do rezultatów prac innych autorów, co potwierdza jej umiejętność analizy danych literaturowych jak i własnych.
7. Bibliografia zawiera 57 dobrze dobranych i odpowiednio cytowanych pozycji literatury.
8. Spis treści rozprawy powinien być bardziej czytelny - poszczególne rozdziały w spisie treści powinny być ponumerowane oraz poszerzone o podpunkty np. w rozdziale przedmiot badań i komentarz.
9. W spisie treści brak informacji o rycinach.
10. W spisie treści nie została ujęta informacja o oświadczeniach współautorów i zgodzie komisji bioetycznej.
11. Drobne błędy językowe i edytorskie.

Doc. Zdzisław Ene

Wymienione powyżej uwagi w żaden sposób nie umniejszają wartości przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej lek. Doroty Boroń.

Należy podkreślić rzetelność i zaangażowanie Doktorantki w wykonanie badań, poczynwszy od rekrutacji pacjentek, poprzez pobranie i zabezpieczenie materiału do badań, wykonanie badań i przygotowanie manuskryptów.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi ważny wkład w poszerzenie wiedzy na temat galektyny-1 i galektyny-9 w PPROM oraz stanowi istotny punkt wyjścia do opracowania nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych w przypadkach zagrożenia porodem przedwczesnym.

Rozprawa doktorska lek. Doroty Boroń spełnia wszystkie wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora nauk medycznych określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

W związku z tym zwracam się z wnioskiem do Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Doroty Boroń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Ewa Koc-Żórawska
II Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku