

Autoreferat



PODPIS ZAUFANY

KATARZYNA
STEFANŃSKA

06.08.2023 19:21:28 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Spis treści

1. Imię i nazwisko	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	4
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	4
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)	5
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego	5
4.2 Wykaz publikacji stanowiących cykl habilitacyjny.....	5
4.3 Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.	6
5. Pozostały dorobek naukowy.....	18
5.1 Mastocytoza.....	18
5.2 Niewydolność łożyska i zaburzenia wzrastania płodu, uszkodzenie nerek.	20
5.3 Endokrynologia	24
5.4 Prenatalna diagnostyka inwazyjna	26
6. Realizacja projektów finansowanych zewnątrznie.....	27
7. Aktywny udział w konferencjach naukowych	29
8. Opracowanie recenzji artykułów naukowych dla czasopism medycznych.....	29
9. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej. 29	
9.1 Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich	30
9.2 Współpraca z innymi jednostkami uczelni.....	33
10. Udział w badaniach wielośrodkowych i projektach międzynarodowych	33
11. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	34
11.1 Kształcenie podstawowe	34
11.2 Kształcenie podyplomowe	34

12. Popularyzacja nauki	35
13. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych.....	35
14. Nagrody za działalność naukową - Nagrody Rektora GUMed	36
15. Analiza bibliometryczna.....	36
PIŚMIENNICTWO	37

1. Imię i nazwisko

Katarzyna Anna Stefańska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku w 2000 r.
- Stopień doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku w 2006 r, tytuł rozprawy: „Przebieg ciąży i porodów po amniopunkcji genetycznej”

Promotor prof. dr hab. med. Krzysztof Preis; Recenzent: prof. dr hab med. Zbigniew Celewicz (prof. dr hab. med. Zbigniew Celewicz wnioskował o wyróżnienie rozprawy doktorskiej); prof. dr hab med. Janusz Emerich
- Dyplom specjalisty w dziedzinie położnictwa i ginekologii, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w 2009 r.
- Dyplom specjalisty w dziedzinie endokrynologii, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w 2016 r.
- Dyplom specjalisty w dziedzinie perinatologii, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w 2019 r.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- 2000-2001 - lekarz stażysta PSK1/Akademia Medyczna w Gdańsku
- 2001-2005 - słuchacz Dziennych Studiów Doktoranckich, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Gdańsku, II Klinika Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku
- 2006-2007 - Akademickie Centrum Kliniczne/ Akademia Medyczna w Gdańsku, Klinika Położnictwa w Gdańsku
- 2007-2009 - Klinika Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na stanowisku asystenta

- od 2009 - Klinika Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na stanowisku adiunkta
- od 2022 - Klinika Ginekologii i Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na stanowisku adiunkta

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

Nowe markery laboratoryjne stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego - zaangażowanie układu odpornościowego.

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane jednotematycznym cyklem pięciu publikacji, zawierających oryginalne artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Wszystkie publikacje w ramach cyklu powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. **Łączna punktacja IF wynosi 29,846; MEiN - 600 pkt.**

4.2 Wykaz publikacji stanowiących cykl habilitacyjny

1. Dębska-Zielkowska J., Moszkowska G., Zieliński M., Zielińska H., Dukat-Mazurek A., Trzonkowski P., **Stefańska K.** *KIR receptors as key regulators of NK cells activity in health and disease.* Cells 2021: vol. 10, nr 7, art. ID 1777, s. 1-22.
IF- 7,666; MEiN- 140 pkt. (praca pogładowa)
2. **Stefańska K.**, Tomaszewicz M., Dębska-Zielkowska J., Zamkowska D., Piekarska K., Sakowska J., Studziński M., Tymoniuk B., Adamski P., Jassem-Bobowicz J., Wydra P., Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Kwiatkowski S., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N., Zieliński M. *KIR-ligand interactions in hypertensive disorders in pregnancy.* Front. Immunol. 2022: vol. 13, art. ID 868175, s. 1-12.
IF- 8,787; MEiN - 140 pkt. (praca oryginalna)

3. **Stefańska K.**, Zieliński M., Tomaszewicz M., Zamkowska D., Sakowska J., Adamski P., Jassem-Bobowicz J., Piekarska K., Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Kwiatkowski S., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N. *Cytokine imprint in preeclampsia*. Front. Immunol. 2021: vol. 12, art. ID 667841, s. 1-9.

IF- 8,787; MEiN - 140 pkt. (praca oryginalna)

4. **Stefańska K.**, Zieliński M., Zamkowska D., Adamski P., Jassem-Bobowicz J., Piekarska K., Jankowiak M., Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N. *Comparisons of dipstick test, urine protein-to-creatinine ratio, and total protein measurement for the diagnosis of preeclampsia*. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020: vol. 17, nr 12, art. ID 4195, s. 1-9.

IF- 3,390; MEiN - 140 pkt. (praca oryginalna)

5. **Stefańska K.**, Zieliński M., Jassem-Bobowicz J., Zamkowska D., Adamski P., Piekarska K., Tomaszewicz M., Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N. *Perinatal and neonatal outcome in patients with preeclampsia*. Ginekol. Pol 2022: vol. 93, nr 3, s. 203-208.

IF- 1,216; MEiN 40 pkt. (praca oryginalna)

4.3 Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Stan przedrzucawkowy jest zaburzeniem wieloukładowym, które zwykle dotyka 2-5% kobiet w ciąży i jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej, zwłaszcza gdy choroba ma wczesny początek. Każdego roku na całym świecie z powodu tego zaburzenia umiera 76 000 kobiet i 500 000 dzieci. Chociaż pełne zrozumienie patogenezy PE pozostaje niejasne, obecna teoria sugeruje dwuetapowy proces. Pierwszy etap jest spowodowany płytką inwazją trofoblastu, co skutkuje nieodpowiednią przebudową tętnic spiralnych. Przeprowadza się, że prowadzi to do drugiego etapu, który obejmuje matczyną odpowiedź na dysfunkcję śródbłonna i brak równowagi między czynnikami angiogennymi i antyangiogennymi, co skutkuje klinicznymi cechami tego zaburzenia (1).

Stan przedrzucawkowy jest jednym z "wielkich zespołów położniczych", w którym liczne i czasami nakładające się procesy patologiczne aktywują wspólną ścieżkę składającą się

z aktywacji komórek śródbłonna, zapalenia wewnątrznaczyniowego i dysfunkcji syncytiotrofoblastów. Rola niedokrwienia maciczno-łożyskowego jest dobrze poznana na podstawie solidnych dowodów klinicznych i eksperymentalnych.

Zaburzenie maczyno-płodowej tolerancji immunologicznej - Żyworodność obejmuje współistnienie dwóch osobników (matki i płodu) o różnym składzie genetycznym. Łożysko i płód są postrzegane jako najbardziej udany przeszczep w biologii (często określane jako półprzeszczep ze względu na wkład matki i ojca), a mechanizmy odpowiedzialne za tolerancję immunologiczną są przedmiotem badań od dziesięcioleci. Sugeruje się rolę układu odpornościowego w patogenezie stanu przedrzucawkowego, ponieważ zespół ten występuje częściej u kobiet w pierwszej ciąży (2).

W patogenezie stanu przedrzucawkowego upatruje się niezgodności genetycznej między matką a płodem. Powstawanie łożyska jest regulowane przez interakcje między receptorami podobnymi do immunoglobulin komórek zabójczych (KIR, *Killer cell immunoglobulin-like receptor*) uwalnianych przez komórki naturalnych zabójców z doczesnej (dNK, *decidual natural killer cells*) a molekułami ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA)-C trofoblastu. Cząsteczki HLA-C na powierzchni pozakomórkowych trofoblastów są rozpoznawane przez receptory komórek dNK zwane KIR. Zarówno maczyne geny KIR, jak i płodowe geny HLA-C są wysoce polimorficzne, a interakcja między HLA-C i KIR odgrywa wyjątkową rolę w tworzeniu łożyska, ułatwiając inwazję trofoblastu w doczesną i fizjologiczną transformację tętnic spiralnych. Mechanizm, w którym załamanie tolerancji immunologicznej między matką a płodem prowadzi do stanu przedrzucawkowego, wydaje się być związany z wadliwym łożyskiem, co stanowi przykład zbieżności zaburzeń immunologicznych z niedokrwieniem maciczno-łożyskowym. Podobnie może być w przypadku innych czynników etiologicznych stanu przedrzucawkowego. Nieprawidłowa adaptacja immunologiczna jest zaangażowana w rozwój wczesnego stanu przedrzucawkowego (2).

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją HDPs (hypertensive disorder of pregnancy) opracowaną przez International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) z 2021 roku PE, przemijające nadciśnienie ciążowe, GH nadciśnienie nałożone na nadciśnienie chroniczne charakteryzuje się nowym progiem wartości nadciśnienia (ciśnienie krwi ≥ 140 mmHg lub ≥ 90 mmHg) w ≥ 20 tygodniu ciąży. GH to nadciśnienie pojawiające się de novo \geq

20 tygodniu ciąży przy braku białkomoczu lub innych objawów sugerujących stan przedrzucawkowy. (3)

PE (de novo) jest wieloukładowym zaburzeniem, które objawia się w ≥ 20 . tygodniu ciąży. Charakteryzuje się nadciśnieniem ciążowym, któremu towarzyszy jeden lub więcej z następujących nowych stanów: 1) białkomocz; 2) inne zaburzenia czynności narządów wewnętrznych matki, w tym ostre uszkodzenie nerek (AKI) (kreatynina $90 \mu\text{mol/L}$; 1 mg/dl), uszkodzenie wątroby -podwyższone transaminazy, np, aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) $> 40\text{IU/L}$) z lub bez bólu w prawym górnym kwadrancie lub nadbrzuszu), powikłania neurologiczne (przykłady obejmują rzucawkę, zmieniony stan psychiczny, utratę wzroku, udar, klonus, silne bóle głowy, utrzymujące się mroczki przed oczami), powikłania hematologiczne (małopłytkowość - liczba płytek krwi poniżej $150\ 000/\mu\text{L}$, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), hemoliza; 3) zaburzenia maciczno-łożyskowe (zahamowanie wzrostu płodu -FGR, nieprawidłowy wynik badania dopplerowskiego w tętnicy pępowinowej, wewnątrzmaciczna śmierć płodu, przedwczesne oddzielenie łożyska, zaburzenia równowagi angiogennej) (3).

Celem prac stanowiących osiągnięcie naukowe było znalezienie nowych markerów nadciśnienia ciążowego (GH) i stanu przedrzucawkowego (PE) opracowanych na podstawie cech patogenetycznych tych patologii. Ocenie zostały poddane parametry biochemiczne i immunologiczne u kobiet w ciąży i płodów dotkniętych GH lub PE, a następnie zostały porównane ze zdrowymi ciężarnymi i płodami. Znaczące różnice były następnie zweryfikowane jako możliwe nowe markery tych zespołów. W sposób szczególnie zbadano dysfunkcję układu odpornościowego jako możliwe źródło patogenetyczne.

Publikacja 1. KIR receptors as key regulators of NK cells activity in health and disease

To praca pogładowa opisująca i systematyzująca dotychczasowy stan wiedzy na temat roli układu receptorów immunoglobulinopodobnych (KIR) w funkcji komórek NK w warunkach prawidłowych oraz patologicznych

Komórki NK są częścią wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Są to komórki jednojądrzaste, które powstają w szpiku kostnym z prekursorów limfoidalnych. Ich funkcją jest

zabijanie komórek docelowych zdefiniowanych jako komórki zainfekowane wirusami lub komórki nowotworowe. Mogą również brać udział w niszczeniu allogenicznych tkanek i narządów wewnętrznych bez wcześniejszej immunizacji. Komórki NL stanowią 5-10% liczby limfocytów krwi obwodowej. Komórki naturalnie zabójcze macicy (uNK) stanowią 70% wszystkich limfocytów w macicy (4). W dużym stopniu aktywność cytotoksyczna komórek NK jest regulowana m.in. przez sygnały z receptorów immunoglobulinopodobnych (KIR).

W hipotezie "braku siebie" Kärre stwierdził, że komórki NK zabijają komórki o słabej lub zerowej ekspresji MHC-I. Zgodnie z tym raportem, ekspresja własnych cząsteczek MHC chroni komórki przed lizą przez komórki NK. W kontekście hipotezy "braku siebie", Kärre wysunął tezę, że na komórkach NK znajdują się specyficzne receptory, które rozpoznają MHC. Receptorami tymi okazały się być KIR (5).

KIR (Immunoglobulinopodobne Receptory Komórek Zabójczych) to cząsteczki powierzchniowe komórek ulegające ekspresji na komórkach NK i - w mniejszym stopniu na komórkach NKT. Początkowo zostały one zdefiniowane jako receptory hamujące i nazwane "receptorami hamującymi komórki zabójcze". Gdy znaleziono receptory aktywujące w tej rodzinie, obie grupy nazwano "immunoglobulinopodobnymi receptorami komórek zabójczych" (KIR) (6). Funkcja komórek NK regulowana przez sygnały z receptorów KIR jest napędzana przez HLA, ponieważ ligandami KIR są HLA klasy I, HLA-C i HLA-B. Cząsteczki HLA zostały pogrupowane w cztery główne kategorie w oparciu o sekwencję aminokwasów określającą epitop wiążący KIR. Wszystkie wyrażone allele HLA-C są umieszczone w grupie C1 lub C2, a większość alleli HLA-B można sklasyfikować jako Bw4 lub Bw6.

Po sprzężeniu ligandu z receptorem, w zależności od sygnału, komórki NK będą aktywowane lub nie będą reagować na komórki docelowe. Dlatego informacje te można wykorzystać do przewidywania odpowiedzi komórek NK i możliwych modyfikacji leczenia. Komórki NK macicy infiltrują błonę śluzową macicy i utrzymują się podczas fizjologicznej ciąży aż do porodu. Wskazuje to na znaczenie tych komórek nie tylko dla implantacji, ale także dla utrzymania ciąży (7). Komórki NK macicy znajdują się blisko komórek trofoblastu i dlatego są wyznacznikiem akceptacji płodu przez matkę. Ponadto wykazano, że wydzielanie czynników stymulujących wzrost z komórek NK jest niezbędne dla wzrostu płodu (8). Równowaga między mechanizmami regulacji i aktywacji jest kluczowa dla prawidłowego rozwoju ciąży.

Wiele badań koncentruje się na roli komórek NK w niepowodzeniu implantacji. Szczególną uwagę zwraca się na dopasowanie KIR/HLA, ale wyniki nie są jednoznaczne. Istnieją doniesienia na temat korelacji między haplotypem KIR AA, KIR BB a niepowodzeniem implantacji lub utrzymaniem ciąży (9). W badaniu porównano haplotypy KIR i genotyp HLA-C w transferowanym zarodku oraz ich wpływ na powodzenie ciąży. Badanie wykazało, że haplotypy KIR2DS1, KIR3DS1 i KIR2DS5 występowały częściej w spontanicznych poronieniach, a pacjentki z haplotypem KIR A wykazywały niższe ryzyko utraty ciąży w porównaniu z nosicielkami haplotypu KIR B (10). Analiza kombinacji KIR/HLA-C wykazała ochronny efekt KIR2DS2 z ligandem HLA-C1.

Podsumowując, w pracy przedstawiono dyskusję nad znaczeniem układu receptorów KIR w funkcji komórek NK w warunkach prawidłowych oraz patologicznych. Omówiono subpopulacje komórek NK, w zakresie ich fenotypu i funkcji, szczególnie rolę układu receptorów KIR i ich ligandów. Wskazano mechanizmy kontroli aktywacji komórek, zależne od osi KIR/KIR ligand. Następnie odniesiono się do aktualnych metod laboratoryjnych pozwalających na analizę receptorów KIR z użyciem różnych platform analitycznych, porównując poziom rozdzielenia, zalety i wady metod. W ostatniej części dokonano przeglądu obszarów badawczych, w których badanie receptorów KIR i ich ligandów ma znaczenie dla immunopatogenezy lub praktycznego zastosowania. Wskazano na udział receptorów KIR w patogenezie nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą oraz problemów z rozrodem. Zwrócono uwagę na rolę komórek NK w zakażeniach oraz odporności przeciwnowotworowej. Wreszcie, wskazano na istotny element praktycznego zastosowania wiedzy o receptorach KIR oraz ich ligandach w diagnostyce transplantacyjnej, szczególnie u pacjentów hematoonkologicznych, u których dobór dawcy do przeszczepu szpiku w oparciu o wybór KIR/KIR ligand okazał się ważnym czynnikiem wpływającym na ryzyko odrzucenia po przeszczepie.

Publikacja 2. KIR-ligand interactions in hypertensive disorders in pregnancy

Celem było wskazanie różnic w fenotypie komórek NK między pacjentkami z HDP i zdrowymi oraz określenie, czy interakcje pomiędzy KIR i ich ligandami mogą wpływać na matczyną tolerancję immunologiczną płodu. Postanowiono sprawdzić, czy istnieje zmiana w fenotypie komórek NK lub interakcji między KIR a ich ligandami, którą można traktować jako potencjalny marker immunologiczny zaburzeń nadciśnieniowych występujących w ciąży.

Wyniki przeprowadzonych analiz dowiodły, że w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi z grupy kontrolnej, pacjentki z zaburzeniami nadciśnieniowymi (HDP: PE i GH) wykazywały wyższą bezwzględną liczbę brakujących ligandów KIR (MSL). Dodatkowo, grupa PE wykazywała większą liczbę niedopasowań ligandów KIR niż grupa kontrolna. W grupie osób zdrowych liczba MSL korelowała dodatnio z odsetkiem komórek NK wykazujących ekspresję receptorów supresyjnych. Dodatkowo, MSL, który występował wyłącznie w grupie HDP (GH) był tym z aktywującym KIR (2DS2). Może to być związane z nieprawidłową nadmierną aktywacją komórek NK w zaburzeniach HDP. **Wyniki te wskazują, że diagnostyka oparta na receptorach KIR może określać markery ryzyka zaburzeń nadciśnieniowych u kobiet w ciąży.** Współistnienie płodu i matki podczas ciąży może być związane z brakiem odpowiedzi układu odpornościowego matki na antygeny płodu kontrolowane przez komórki NK o szczególnym immunofenotypie supresyjnym. **Dopasowanie między HLA płodu a receptorami KIR matki wydaje się odgrywać ważną rolę w regulacji komórek NK.** Niemniej jednak, inne sygnały, takie jak te, w których pośredniczy inhibitor punktu kontrolnego PD-1, powinny być również uważane za precyzyjne regulatory aktywności NK w ciąży i HDP.

Badając fenotyp komórek NK, stwierdzono, że w grupie pacjentek z prawidłowo przebiegającą ciążą, odsetek komórek NK CD56+/CD16-/PD-1+, korelował z brakiem ligandów hamujących receptory KIR. U matek z nadciśnieniem odsetek komórek NK CD56-/CD16+/CD69+ korelował z liczbą brakujących ligandów, zarówno hamujących, jak i aktywujących receptory KIR, komórek matki.

Nasze wyniki dowodzą, że podstawą fizjologicznej ciąży jest zrównoważona aktywacja komórek NK regulowana przez receptory KIR. Im więcej brakujących ligandów KIR stwierdzono u zdrowych pacjentów kontrolnych, tym więcej receptorów hamujących ulegało ekspresji na komórkach NK, co blokowało nadmierną cytotoksyczność. Brak takiego mechanizmu w HDP może spowodować wystąpienie choroby.

Przeprowadzone badania, dają istotny wgląd w działanie komórek NK matki w przebiegu ciąży, zarówno u kobiet zdrowych jak i rozwijających nadciśnienie ciążowe. Jest to ważny element patogenezy nadciśnienia, stwarzający możliwość planowania przyszłej terapii komórkowej. Niniejsze badanie może być krokiem naprzód w diagnostyce HDP, ponieważ stan aktywacji komórek NK i genetyczne przyczyny nadmiernej aktywacji tych komórek zdecydowanie poprzedzają wydzielanie cytokin lub zmiany w markerach biochemicznych. Dopasowanie między KIR i HLA jest ważnym czynnikiem w powstawaniu

HDP, ostateczne dopasowanie może zależeć również od innych receptorów wyrażanych przez komórki NK u matek.

Publikacja 3. **Cytokine imprint in preeclampsia**

Celem pracy było znalezienie markerów, które będą wskazywać na PE przed wystąpieniem objawów nadciśnienia, ponieważ patologia ta może dotyczyć zarówno matki, jak i płodu. W tym celu oceniono szeroki zakres białek surowicy, głównie cytokin, chemokin i czynników wzrostu, jako potencjalnych markerów stanu przedrzucawkowego.

W tym badaniu na podstawie oceny klinicznej i laboratoryjnej, zgodnie z klasyfikacją ISSHP, pacjentów podzielono na trzy grupy: GH, PE oraz grupę kontrolną. Przetestowany został zestaw 53 cytokin, chemokin i czynników wzrostu w stanie przedrzucawkowym i nadciśnieniu ciążowym. Dla **PE w porównaniu z grupą kontrolną markery takie jak PAPP-A, aktywina A, LT-3L, IL-12p40, IL-22, IP-10, MIG, TNFb** były znaczące. Natomiast dla **GH w porównaniu z grupą kontrolną, FLT-3L, IP-10, MCP-1, MCP-3, stosunek MDC/CCL22** były znaczące. Wreszcie, dla **PE w porównaniu z GH: aktywina A, stosunek IL-18/IL-2p70 i stosunek IL-2/IL-4** były znaczące. W niniejszym badaniu wykazano, że **obniżone poziomy IL-22 są specyficzne dla PE** z PPV sięgającym 100%. IL-22 jest cytokiną prozapalną, pochodzenia Th1, ważną dla produkcji białek ostrej fazy. Zgodnie z ostatnią metaanalizą, istnieją sprzeczne dane dotyczące IL-22 w PE (11). Jednym z możliwych wyjaśnień jest to, że w badaniu rekrutowano kobiety z ciężką postacią PE (12). W przeciwieństwie do tego, w niniejszym badaniu rekrutowano pacjentki krótko po wystąpieniu objawów i nie odnotowano żadnych dowodów na ogólny stan zapalny, testowany przez IL-1, IL-6, IL-17 i TNF α w PE w porównaniu z GH i grupą kontrolną.

Zaobserwowano ogólne przesunięcie w kierunku cytokin Th2, na co wskazuje stosunek IL-2/IL-4 i IFN γ /IL-4. Równowaga Th1/Th2 była niezbędna do odróżnienia PE od GH. NPV zarówno dla stosunku IL-2/IL-4, jak i IL-18/12p70 wynosił powyżej 80%, co oznacza, że wynik ujemny (poniżej punktu odcięcia był specyficzny dla GH). Zaproponowano wykorzystanie stosunku IL-2/IL-4 w algorytmie, ponieważ parametry te są dostępne dla kilku platform analitycznych.

Wykazano, że **zestaw cytokin IL-22, MDC i IL-2/IL-4** może być stosowany do diagnozowania stanu przedrzucawkowego, a co więcej do odróżnienia PE od nadciśnienia ciążowego. Zaproponowaliśmy algorytm diagnostyczny z dobrze zdefiniowanymi wartościami granicznymi potencjalnej przydatności klinicznej. Co więcej, wskazane parametry zostały ocenione za pomocą AUC, NPV i PPV, wykazując silne zdolności diagnostyczne w badaniach przesiewowych w kierunku PE. Po zaadoptowaniu do warunków klinicznych, może on pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących ryzyka rozwoju PE i potrzeby bezpośredniego monitorowania pacjentki.

Inne znaczenie tej pracy polega na tym, że wybrano wspólny zestaw cytokin, które można łatwo oznaczyć za pomocą testu ELISA lub innych metod immunologicznych, a niektóre z nich, takie jak IL-2 i IL-4, można badać za pomocą wysokowydajnych analizatorów laboratoryjnych.

Podsumowując, w pracy porównano sieć cytokinową pacjentek z PE i nadciśnieniem ciążowym. **Zaproponowano wartości odcięcia dla IL-22, MDC/CCL22, IL-2/IL-4 ratio, które z wysoką czułością i swoistością identyfikowały pacjentki z PE. Co istotne profil ten nie był obserwowany u pacjentek z nadciśnieniem w ciąży. Oznacza to, że udało się znaleźć potencjalny marker (profil cytokin) pozwalający na wczesną ocenę ryzyka wystąpienia PE w ciąży. Może mieć to bardzo istotne znaczenie w rutynowym postępowaniu klinicznym, ponieważ obecnie PE diagnozowane jest głównie na podstawie objawów, zwiększonego ciśnienia krwi i białkomoczu, co wskazuje już na istniejącą PE. Zaproponowany marker określa tym czasem ryzyko wystąpienia PE przed pojawianiem się objawów. Dodatkowo, badanie stężenia cytokin w surowicy jest mało obciążające dla pacjentek i nie wymaga 24 godzinnego zbierania próbki moczu jak w przypadku oceny białkomoczu. Istotne jest również wskazanie na elementy immunopatogenezy PE, w postaci IL-22, MDC/CCL22, dla których dane literaturowe w kontekście PE są ograniczone.**

Publikacja 4. Comparisons of dipstick test, urine protein-to-creatinine ratio, and total protein measurement for the diagnosis of preeclampsia

W pracy oceniono przydatność markerów laboratoryjnych proteinurii w diagnostyce nadciśnienia ciążowego i preeklampsji. Proteinuria jest jednym z głównych objawów

nadciśnienia indukowanego ciążą i wynika z upośledzonej perfuzji nerek i uszkodzenia błony podstawnej kłębuszków nerkowych, co prowadzi do wycieku białek do moczu. Na podstawie oceny klinicznej i laboratoryjnej, zgodnie z klasyfikacją ISSHP, pacjentów podzielono na dwie grupy: grupę GH i grupę PE.

Celem badania była kompleksowa ocena proteinurii u ciężarnych z GH lub PE poprzez porównanie trzech dostępnych metod badania białka w moczu: test paskowy, UPCR i białko w 24-godzinnej zbiorce moczu. Przetestowano czułość i swoistość analityczną oraz określono wartości progowe dla UPCR w pojedynczych próbkach moczu ze środkowego strumienia i białka całkowitego w 24-godzinnej zbiorce moczu. Ponadto oceniono parametry biochemiczne, takie jak stężenie kreatyniny w surowicy, transaminazy i płytki krwi oraz oceniono ich przydatność jako dodatkowych markerów PE.

Badanie pokazało, że UPCR jest tak samo wartościowy jak 24-godzinne badanie stężenia białka w moczu u pacjentów ze stanem przedrzucawkowym, a punkt graniczny UPCR wynoszący 30 mg/mmol jest zbieżny z białkomoczem w odpowiadającej 24-godzinnej próbce moczu. Znacząca korelacja między UPCR a białkomoczem w 24-godzinnych próbkach moczu jest istotnym wynikiem tego badania.

Identyfikując markery PE, należy wziąć pod uwagę nie tylko czułość i swoistość, ale także czas od pobrania próbki do uzyskania wyników, co z kolei może prowadzić do szybszej diagnozy stanu klinicznego ciężarnej, może zmniejszyć niepokój pacjentek, a także skrócić czas pobytu w szpitalu, minimalizując w ten sposób związane z tym koszty, i pomóc wyszczególnić grupę ciężarnych z nasilonymi objawami preeklampsji. Co jest niezwykle istotne, w praktyce klinicznej 24-godzinny pomiar stężenia białka w moczu można w większości przypadków zastąpić testem UPCR z wartością 30 mg na mmol (= 0,26 mg/mg, zwykle "zaokrągloną" do 0,3 mg/mg) oznaczającą znaczny białkomocz. **Stosowanie UPCR w praktyce klinicznej wyeliminuje nieodłączne trudności związane z wykonywaniem 24-godzinnej zbiórki moczu i przyspieszy proces diagnostyczno-terapeutyczny.**

Określenie stosunku białka do kreatyniny UPCR jest cennym narzędziem do wczesnego diagnozowania stanu przedrzucawkowego. Po potwierdzeniu, że UPCR wynosi >30 mg/mmol, dalsze pomiary białkomoczu nie są wymagane podczas ciąży z nadciśnieniem ciążowym. Losowo określony stosunek białka do kreatyniny w moczu dostarcza dostatecznych dowodów,

aby wykluczyć obecność znacznego białkomoczu u pacjentek z ryzykiem stanu przedrzucawkowego.

Podsumowując, chociaż 24-godzinny pomiar stężenia białka w moczu pozostaje złotym standardem oceny białkomoczu, ma on kilka ograniczeń. Test paskowy ma niewystarczającą swoistość i czułość; niemniej jednak, ze względu na swoją prostotę i koszt, może być nadal stosowany jako podstawowa metoda przesiewowa, ale nie nadaje się do ilościowego oznaczania białkomoczu. Dla porównania, UPCR jest niezawodną, stosunkowo szybszą i równie dokładną metodą wykrywania i ilościowego oznaczania białkomoczu; dobrze koreluje z 24-godzinną oceną białka w moczu, a zatem może być stosowany jako alternatywa dla 24-godzinnego badania moczu u pacjentek z podejrzeniem stanu przedrzucawkowego. Co więcej, UPCR może być wykonywany w warunkach oddziału SOR i jest bardzo przydatny klinicznie do oceny białkomoczu u kobiet w ciąży z nadciśnieniem ciążowym.

Wyniki tych badań potwierdzające korzyści wynikające z wykonywania testu UPCR spowodowały, że w Klinice Ginekologii i Położnictwa GUMed stosuje się standardowo oznaczenie UPCR u pacjentek celem potwierdzenia preeklampsji.

Publikacja 5. Perinatal and neonatal outcome in patients with preeclampsia

Celem pracy było określenie ryzyka powikłań okołoporodowych i noworodkowych u kobiet z PE. Ponadto oceniono czy standard opieki nad nadciśnieniem tętniczym w ciąży jest wystarczający, aby zminimalizować szkodliwe skutki u noworodków.

Jako położnicy stajemy przed wyzwaniem zrównoważenia potrzeby osiągnięcia dojrzałości płodu w macicy z ryzykiem dla matki i płodu związanym z kontynuowaniem ciąży. Ryzyko to obejmuje wystąpienie rzucawki, przedwczesne odklejenia łożyska i zespół HELLP. W niniejszym badaniu pomimo dziewięciokrotnie zwiększonego ryzyka FGR w przypadku wystąpienia PE, ogólny stan kliniczny noworodków był porównywalny do grupy z nadciśnieniem ciążowym. Suma punktów Apgar nie różniła się istotnie. Jedynym krótkoterminowym powikłaniem była zmniejszona masa ciała noworodka.

Kolejną istotną obserwacją było stwierdzenie podwyższonego ryzyka ukończenia ciąży cięciem cesarskim w grupie z PE. Ryzyko cięcia cesarskiego było nawet trzykrotnie wyższe w porównaniu z grupą GH. Zgodne z wcześniejszymi doniesieniami 25% pacjentek z PE wymaga porodu przed 37 tygodniem. Około jedna trzecia porodów przedwczesnych jest związana z PE. Preeklampsja jest główną przyczyną jatrogennego porodu przedwczesnego.

Praca pokazuje, że dokładne monitorowanie kobiet ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym może zmniejszyć ogólne ryzyko związane z tym poważnym stanem klinicznym. Pomimo wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia FGR i innych krótkoterminowych powikłań, a także zwiększonego ryzyka cesarskiego cięcia i porodu przedwczesnego, ogólny stan kliniczny noworodków urodzonych w grupie pacjentek z PE był prawidłowy. Wynika to prawdopodobnie z wczesnego rozpoznania nadciśnienia ciążowego lub preeklampsji i dokładnego monitorowania ciężarnych. Jedynym skutecznym sposobem leczenia PE jest urodzenie łożyska, a tym samym noworodka. Ze względu na dwa sprzeczne interesy - kobiety ciężarnej i płodu, czas porodu jest jednym z głównych wyzwań związanych z PE, szczególnie u kobiet w ciąży z wczesnym początkiem PE. Dlatego staranna diagnoza i właściwa ocena czynników ryzyka pozostają kluczowe w leczeniu chorób nadciśnieniowych w ciąży, w tym w terminu ukończenia ciąży

Najważniejszym wnioskiem z pracy jest wskazanie na konieczność diagnostyki i regularnego monitorowania kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ w przypadku progresji do PE poród poprzez cięcie cesarskie jest bardzo prawdopodobny. Dodatkowo, obecnie stosowane standardy kliniczne w opiece nad matką z PE pozwalają na znaczące obniżenie ryzyka dla dziecka i sprawiają, że stan kliniczny noworodków urodzonych przez matki z PE jest porównywalny do matek z zdrowych.

Najważniejsze wnioski wynikające z cyklu publikacji:

W cyklu prac „Nowe markery laboratoryjne stanu przedrzucawkowego i nadciśnieniociążowego -zaangażowanie układu odpornościowego” przedstawiono wielokierunkowe spojrzenie na patogenezę preeklampsji oraz nowe metody diagnostyczne użyteczne w klinice.

1. Badania pokazują, że analiza KIR/HLA u kobiet w ciąży stanie się standardem, podobnie jak ma to miejsce obecnie w transplantacji komórek krwiotwórczych, gdzie typowanie HLA i genotypowanie KIR są rutynowo stosowane w celu poprawy wyników leczenia pacjentek. To krok naprzód w diagnostyce HDP, ponieważ stan aktywacji komórek NK i genetyczne przyczyny nadmiernej aktywacji tych komórek zdecydowanie poprzedzają wydzielanie cytokin lub zmiany w markerach

biochemicznych. To element patogenezы nadciśnienia, stwarzający możliwość planowania przyszłej terapii komórkowej.

2. Przebadano stężenia 53 cytokin i czynników wzrostu u ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym i PE, wskazując na unikalny profil stężenia wybranych białek związany z ryzykiem rozwoju PE. Nadciśnienie wiązało się z zmianą profilu cytokinowego w kierunku odpowiedzi typu Th2, a PE pogłębiała te różnice. Zaproponowano wartości odcięcia dla IL-22, MDC/CCL22, IL-2/IL-4 ratio, które z wysoką czułością i swoistością identyfikowały pacjentki z PE. Znalaziono profil cytokin pozwalający na wczesną ocenę ryzyka wystąpienia PE w ciąży.
3. W badaniach laboratoryjnych UPCR o wartości powyżej 30 mg/mmol okazał się skutecznym narzędziem diagnostycznym do diagnozy PE. U badanych w klinice pacjentek zarówno UPCR, jak i całkowite białko w 24-godzinnej zbiorce moczu zostały zatwierdzone jako odpowiednie do diagnozowania PE. Zarówno ich czułość, jak i swoistość były wystarczająco dobre, aby odpowiednio zidentyfikować pacjentki z PE lub GH. UPCR jest użytecznym markerem PE. Jak wykazano wcześniej, na UPCR nie miały wpływu wahania stężenia moczu i ilość moczu wydalanego w ciągu 24 godzin. W porównaniu do 24-godzinnego badania moczu, UPCR jest bardziej praktyczny i szybszy, co przyczynia się do adekwatnego podejmowania decyzji klinicznych. UPCR może zastąpić badanie 24-godzinnego stężenia białka w moczu, przyczyniając się do skrócenia czasu hospitalizacji, zmniejszenia kosztów oraz umożliwienia wcześniejszej diagnozy i leczenia PE.
4. Przebieg ciąż powikłanych nadciśnieniem ciążowym jest zazwyczaj prawidłowy, około jedna czwarta kobiet z nadciśnieniem ciążowym (szczególnie tych, u których wystąpiło ono przed 34. tygodniem ciąży) przechodzi w stan przedrzucawkowy i ma gorsze wyniki. Udowodniono, że dokładne monitorowanie kobiet ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym może zmniejszyć ogólne ryzyko związane z tym poważnym stanem klinicznym.

5. Pozostały dorobek naukowy

5.1 Mastocytoza

Po obronie doktoratu, poza omówioną w ww. cyklu tematyką, badania skupiały się również na problematyce występowania mastocytozy u kobiet w ciąży. Cykl opublikowanych prac i prezentacji na kongresach europejskich i światowych (Włochy, Portugalia, Japonia, Brazylia, Argentyna) powstał przy współpracy z prof. dr hab. n. med. Markiem Niedożytko z Katedry Pneumonologii i Alergologii GUMed. Współpraca międzykliniczna pozwoliła również na nawiązanie współpracy z ENCM (the European Competence Network on Mastocytosis) w zakresie oceny przebiegu ciąży u pacjentek z mastocytozą. Badania nad mastocytozą u ciężarnych realizowane były również w międzynarodowym badaniu BMBS COST Action BM1007 Mast Cells and Basophils- Targets for Innovative Therapies w roku 2014.

Mastocytoza jest zaburzeniem mieloproliferacyjnym wynikającym z nieprawidłowej proliferacji komórek tucznych (MC) i wynikającej z tego infiltracji różnych narządów, zwłaszcza szpiku kostnego, skóry, wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Częstość występowania mastocytozy szacuje się na 13 na 100 000 we wszystkich kategoriach wiekowych. Mastocytozę można również zdiagnozować u kobiet w ciąży, co rodzi pytania dotyczące zarówno bezpieczeństwa matki, jak i dziecka, leczenia, które można stosować w czasie ciąży, porodu i karmienia piersią. Mastocytoza jest postrzegana jako dylemat medyczny ze względu na możliwość nieprzewidywalnie zwiększonej aktywności komórek tucznych w odpowiedzi na różne stany fizjologiczne, w tym ciążę. Zarówno ciąża, okres życia zdominowany przez duże zmiany fizjologiczne, jak i poród mogą stanowić czynniki wyzwalające, pogorszenie objawów mastocytozy. Z drugiej strony, mastocytoza ma istotne implikacje w postępowaniu położniczym i opiece prenatalnej podczas całej ciąży.

Celem badań było przedstawienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia mastocytozy w ciąży na przykładzie obserwowanych pacjentek, ponieważ informacje na temat wpływu mastocytozy na przebieg ciąży są ograniczone.

W literaturze opisano zaledwie 60 ciężarnych z mastocytozą. Należy podkreślić, że po badaniach hiszpańskiej grupy profesor Almudeny Matito (30 pacjentek/45 ciąż), niniejsze badanie obejmujące 17 pacjentek (23 ciążę) jest drugim pod względem liczby analizowanych ciężarnych z mastocytozą (13). Jest to duże osiągnięcie w skali europejskiej, a nawet światowej.

Pozostałe publikacje to nadal najczęściej prace kaziustyczne. Z tego względu ta publikacja ma wiele cytowań (14).

Publikacja została napisana przy współpracy ze Spanish Instituto de Estudios de Mastocytosis de Castilla-La Mancha (CLMast), pacjentki wypełniły ankietę opracowaną we współpracy z hiszpańskim Instituto de Estudios de Mastocytosis de Castilla-La Mancha (CLMast), Hospital Virgen del Valle, Toledo, Red Española de Mastocytosis (REMA), Hiszpania. Wszystkie pacjentki zostały zakwalifikowane do leczenia w Polskim Centrum Europejskiej Sieci Kompetencji w zakresie Mastocytozy (ECNM).

W pracy potwierdzono, że ciąża miała jedynie niewielki wpływ na intensywność i częstotliwość obserwowanych objawów związanych z mastocytozą. Pomimo obecnego stanu wiedzy na temat mastocytozy, nadal niewiele wiadomo na temat wpływu ciąży na cechy kliniczne, tolerancję leków i wyniki leczenia ciężarnych pacjentek z tym schorzeniem. Jednocześnie przedstawione wyniki wskazują, że kobiety z mastocytozą są płodne i mogą zająć w ciążę oraz urodzić dziecko pod warunkiem odpowiedniej kontroli objawów związanych z MC. Nie ma przeciwwskazań do zajścia w ciążę, gdy patologie związane z mastocytozą są pod odpowiednią kontrolą medyczną.

W ramach prac nad mastocytożą opublikowano:

1. **Ciach K.**, Nidoszytko M., Abacjew-Chmyłko A., Pabin Izabela, Adamski P., Leszczyńska K., Preis K., Olszewska H., Wydra D., Hansdorfer-Korzon R. *Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at the Polish Center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM)*. PLoS ONE. 2016: vol. 11, nr 1, art. ID e0146924, s. [1-13].

IF 2,806; MEiN 35 pkt (praca oryginalna)

2. **Ciach K.**, Nidoszytko M., Adamski P., Biernat W., Preis K., Leszczyńska K. *Mastocytosis: a rare disease complicating pregnancy. Mastocytoza: rzadka choroba komplikująca ciążę*. Alergol. Pol. 2014: vol. 1, nr 4, s. 166-170.

Wyniki badań zostały również zaprezentowane podczas konferencji - prezentacje ustne oraz plakaty.

- **Stefańska K.**, Nidoszytko M., Adamski P., Zamkowska D., Preis K. *PIH as a complication of pregnancy in the patient with rare disease mastocytosis*. J. Women's

Health Care. 2018: vol. 7, [1] k. Joint Meeting on World Congress on Fetal and Maternal Medicine & 10th World Congress on Precision & Personalized Medicine, Osaka, Japan, October 5-6, 2018: proceedings.

- **Stefańska K.**, Niedoszytko M., Adamski P., Zamkowska D., Marek-Trzonkowska N., Leszczyńska K., Preis K. *PIH as a complication of pregnancy in the patient with rare disease- mastocytosis*. Int. J. Gynecol. Obstet. 2018: vol. 143, suppl. 3, s. 600. XXII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, [Brazil], 14-19 October, 2018: abstracts.

Do badanej grupy dołączono kolejne ciężarne z mastocytozą z rejestru Europejskiej Sieci Mastocytozy będące pod opieką w Katedrze Pneumonologii i Alergologii GUMed. Łączne wyniki zostały przedstawione na dwóch europejskich spotkaniach ECNM w Weronie oraz Porto:

- ECNM Meeting 2016 European Competence Network on Mastocytosis, Weronia, Włochy 27-29.10.2016 “Management of mastocytosis in pregnancy”
- 1st Educational Meeting on systemic mastocytosis. 1st Portugal Workshop on Mastocytosis, Porto Portugalia 25-27.10.2018 – “Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis”

Rozpoznanie mastocytozy wciąż stanowi wyzwanie dla lekarzy. Choroba może przebiegać bezobjawowo lub bez wystąpienia specyficznych objawów a jej występowanie u ciężarnych stanowi ważny aspekt kliniczny.

5.2 Niewydolność łożyska i zaburzenia wzrastania płodu, uszkodzenie nerek.

Ważnym wyzwaniem w perinatologii jest funkcja łożyska w różnych stanach klinicznych, a zwłaszcza w stanie przedrzucawkowym i ograniczeniu wzrastania płodu (FGR-fetal growth restriction). Dlatego kolejnym obszarem badań była ocena niedokrwienia łożyska i aspekt uszkodzenia funkcji nerek. W wyniku współpracy z prof. dr hab. n. med. Sebastianem Kwiatkowskim z Kliniki Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz z dr hab. med. Ewą Kwiatkowską z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz dr hab. med. Anną Kajdy z I Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie powstały prace:

1. Kwiatkowska E., Domański L., Dziedziejko V., Kajdy A., **Stefańska K.**, Kwiatkowski S. *The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage*. Int. J. Mol. Sci. 2021: vol. 22, nr 11, art. ID 6109, s. 1-16.

IF 6,208; MEiN 140 pkt

W pracy przedstawiono mechanizm nefrotoksyczności leków i metody zapobiegania uszkodzeniom nerek. Ostre uszkodzenie nerek (AKI) jest globalnym wyzwaniem zdrowotnym o ogromnych rozmiarach, ponieważ co roku dotyka około 13,3% ludzi na całym świecie. Patofizjologia AKI jest bardzo złożona, ale jej głównymi przyczynami są sepsa, niedokrwienie i nefrotoksyczność. Nefrotoksyczność jest głównie związana ze stosowaniem leków. AKI wywołane lekami stanowi 19-26% wszystkich hospitalizowanych przypadków. Nefrotoksyczność wywołana lekami rozwija się zgodnie z jednym z trzech mechanizmów: 1) uszkodzenie kanalików proksymalnych i ostra martwica kanalików (ATN) (mechanizm zależny od dawki), gdzie przyczyna jest związana z kontaktem z lekami i ich metabolitami, transportem leków i ich metabolitów z powierzchni oraz wydzielaniem leków z powierzchni podstawno-bocznej do światła kanalików; 2) niedrożność kanalików przez kryształki lub odlewy zawierające leki i ich metabolity (mechanizm zależny od dawki); 3) śródmiąższowe zapalenie nerek wywołane przez leki i ich metabolity (mechanizm niezależny od dawki). W niniejszym artykule opisane zostały mechanizmy poszczególnych rodzajów uszkodzeń. Określone grupy leków zostały powiązane z konkretnymi urazami. Ponadto omówione zostały czynniki ryzyka rozwoju AKI oraz metody zapobiegania i/lub leczenia tego stanu.

2. Kwiatkowski S., Kajdy A., **Stefańska K.**, Bednarek-Jędrzejek M., Dzidek S., Tousty S., Sokołowska M., Kwiatkowska E. *PPAR γ : a factor linking metabolically unhealthy obesity with placental pathologies*. Int. J. Mol. Sci. 2021: vol. 22, nr 23, art. ID 13167, s. 1-15.

IF 6,208; MEiN 140 pkt

Kolejna paca dotyczyła PPAR γ - czynnika łączącego metabolicznie niezdrową otyłość z patologiami łożyska, gdyż otyłość jest znanym czynnikiem rozwoju stanu przedrzucawkowego. PPAR, czynnik transkrypcyjny z rodziny receptorów hormonów jądrowych aktywowanych ligandem, może być jednym ze wspólnych aspektów obu patologii. Jest on głównym regulatorem adipogenezy u ludzi. Jednocześnie jego nieprawidłowo niską aktywność zaobserwowano w patologiach łożyska. Coraz więcej osób w Europie cierpi na nadwagę (35,2%) i otyłość (16%) (dane EUROSTAT 2021), część z nich to młode kobiety

planującą ciążę. W rezultacie będziemy coraz częściej spotykać otyłe kobiety w ciąży ze znacznym ryzykiem zaburzeń rozwoju łożyska, w tym stanu przedrzucawkowego. Docenienie mechanizmów wspólnych dla tych dwóch schorzeń może pomóc w ich zapobieganiu i leczeniu. Oczywiście nie należy zapominać, że edukacja zdrowotna dotycząca potrzeby prawidłowej diety i aktywności fizycznej ma tutaj ogromne znaczenie.

3. Kwiatkowska E., **Stefańska K.***, Zieliński M., Sakowska J., Jankowiak M., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N., Kwiatkowski S. *Podocytes: the most vulnerable renal cells in preeclampsia*. Int. J. Mol. Sci. 2020: vol. 21, nr 14, art. ID 5051, s. 1-11.

IF 5,924; MEiN 140 pkt

W publikacji „*Podocyty: najbardziej wrażliwe komórki nerkowe w stanie przedrzucawkowym*” dokonano oceny roli podocytów w stanie przedrzucawkowym. Przez długi czas uważano, że nerki, podobnie jak wszystkie naczynia w całym układzie, ulegają jedynie uszkodzeniu śródbłonna. Obecna wiedza pozwala przypuszczać, że główną rolę w rozwoju białkomoczu odgrywa uszkodzenie podocytów i ich membrany. Mechanizm uszkodzenia podocytów w stanie przedrzucawkowym związany jest z niedoborem wolnego VEGF i tlenku azotu (NO) oraz zwiększonym stężeniem endoteliny-1 i stresem oksydacyjnym. Z krajowych badań kohortowych wiadomo, że kobiety, u których wystąpił stan przedrzucawkowy w co najmniej jednej ciąży, miały pięciokrotnie większe ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) w porównaniu z kobietami z ciążami fizjologicznymi. Ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS) jest dominującą zmianą histopatologiczną u kobiet z historią PE. Podocyty nerkowe nie podlegają wymianie ani proliferacji. Zubożenie podocytów przekraczające 20% skutkuje FSGS, co jest przyczyną późniejszego rozwoju ESRD. W niniejszej pracy przedstawiony został mechanizm uszkodzenia nerek (zwłaszcza podocytów) w stanie przedrzucawkowym. Starano się wyjaśnić, w jaki sposób uszkodzenie to wpływa na dalsze zmiany w morfologii i funkcji nerek po ciąży.

4. Kajdy A., Modzelewski J., Cymbaluk-Płoska A., Kwiatkowska E., Bednarek-Jędrzejek M., Borowski D., **Stefańska K.**, Rabijewski M., Torbé A., Kwiatkowski S. *Molecular pathways of cellular senescence and placental aging in late fetal growth restriction and stillbirth*. Int. J. Mol. Sci. 2021: vol. 22, nr 8, art. ID 4186, s. 1-12.

IF 6,208; MEiN 140 pkt

Publikacja „*Molekularne mechanizmy starzenia się łożyska jako przyczyna powikłań w późnym FGR i zgonach wewnątrzmacicznych*” miała na celu przedstawienie aktualnej wiedzy i określenie przyszłych kierunków badań, aby lepiej zrozumieć starzenie się łożyska w późnym ograniczeniu wzrostu płodu i niewyjaśnionym martwym urodzeniu. Nieprawidłowo przyspieszone, przedwczesne starzenie się łożyska odgrywa kluczową rolę w genezie patologii ciąży. Nieprawidłowy wzrost w trzecim trymestrze ciąży może objawiać się jako niewielki w stosunku do wieku ciążowego płód lub ograniczenie wzrostu płodu. Postawiono hipotezę, że w przypadku zgonu wewnątrzmacicznego, gdzie nie było uchwyconych klinicznie cech niewydolności łożyska, ostateczną diagnozę można postawić tylko za pomocą odpowiednich markerów starzenia się komórek łożyska.

5. Kajdy A., Sys D., Modzelewski J., Bogusławska J., Cymbaluk-Płoska A., Kwiatkowska E., Bednarek-Jędrzejek M., Borowski D., **Stefańska K.**, Rabijewski M., Baran A., Torbe A., Feduniw S., Kwiatkowski S. *Evidence of placental aging in late SGA, fetal growth restriction and stillbirth - a systematic review*. Biomedicines. 2023: vol. 11, nr 7, art. ID 1785, s. 1-15.

IF 4,757; MEiN 100 pkt

W publikacji „*Dowody na starzenie się łożyska w późnym SGA, ograniczeniu wzrostu płodu i urodzeniu martwego płodu — przegląd systematyczny*” przedstawiono hipotezę, że nieprawidłowo przyspieszone i przedwczesne starzenie się łożyska może przyczyniać się do patologii związanych z łożyskiem. Podczas ciąży łożysko przechodzi naturalny proces starzenia, który jest uważany za normalny. Starzenie się łożyska zostało powiązane z kilkoma powikłaniami położniczymi, w tymz nieprawidłowym wzrostem płodu, stanem przedrzucawkowym, przedwczesnym porodem i urodzeniem martwego dziecka, przy czym urodzenie martwego dziecka stanowi największe wyzwanie perinatologiczne. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach danych Pubmed, Embase i Scopus. Do ostatecznej syntezy wybrano 22 artykuły pełnotekstowe. Spośród nich 15 przedstawiało oryginalne badania, a 7 przedstawiało przeglądy narracyjne. W literaturze wciąż brakuje dowodów na rolę starzenia się łożyska w przypadku późnego występowania zjawiska zbyt małej masy płodu w stosunku do wieku ciążowego (SGA), ograniczenia wzrostu płodu (FGR) i urodzenia martwego płodu. W przypadku przyszłych badań należy wdrożyć wytyczne dotyczące zarówno planowania, jak i raportowania badań. Kryteria włączenia powinny obejmować wyraźne rozróżnienie między wczesnym i późnym SGA i FGR. Jeśli chodzi o martwe urodzenia, do badań należy włączyć tylko te, które nie mają innej znanej przyczyny martwego urodzenia.

Oznacza to wykluczenie martwych urodzeń spowodowanych wadami wrodzonymi, infekcjami, przedwczesnym odklejeniem łożyska i stanami matki wpływającymi na hemodynamikę płodowo-matczyną.

5.3 Endokrynologia

Jako specjalista położnik ginekolog oraz specjalista endokrynolog połączyłam moje zainteresowania naukowe w obu dziedzinach. Przy współpracy z dr hab. med. Renatą Świątkowska-Stodulską, prof. GUMed, z Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego powstały prace z zagadnień endokrynologii w ciąży:

1. Świątkowska-Stodulska R., Kmieć P., **Stefańska K.**, Sworczak K. *Renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension*. Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. 2018: vol. 126, nr 6, s. 362-366.

IF 1,927; MEiN 15 pkt

Celem niniejszego opracowania było omówienie wielopoziomowych zaburzeń układu renina-angiotensyna-aldosteron w etiopatogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. Liczne zaburzenia w układzie RAA ogrywiają znaczącą rolę w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą, gdzie dochodzi do zmniejszonej ekspresji białek, należących do kaskady tego układu, jak również zwiększonej wrażliwości na działanie angiotensyny. Celem niniejszego opracowania było omówienie wielopoziomowych zaburzeń układu renina-angiotensyna-aldosteron w etiopatogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. W ciąży fizjologicznej, ze względu na hiperestrogenemię i hiperprogesteronemię, stopniowy wzrost aktywności RAAS występuje już od pierwszego trymestru. Pod koniec ciąży aktywność RAAS wzrasta od 3 do 7 razy w porównaniu z wartościami początkowymi. Wynika to ze zwiększonej syntezy reniny i aldosteronu, które służą jako mechanizmy adaptacyjne krążenia w okresie ciąży w odpowiedzi na zmniejszony opór naczyniowy i potrzebę zwiększenia objętości krwi krążącej. RAAS jest jednym z kluczowych elementów utrzymujących prawidłowe ciśnienie krwi zarówno poprzez bezpośredni wpływ angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy, jak i poprzez wpływ aldosteronu na homeostazę wodno-elektrolitową.

Podsumowując, można stwierdzić, że wielopoziomowe zaburzenia RAAS odgrywiają istotną rolę w etiopatogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. U pacjentek ze stanem przedrzucawkowym dochodzi do zmniejszonej ekspresji białek tego układu, a także zwiększonej wrażliwości na angiotensynę II. Mechanizmy te prowadzą do zmniejszenia

objętości krwi krążącej i zwiększenia oporu naczyniowego, co skutkuje nieprawidłową perfuzją i w konsekwencji nieprawidłowym rozwojem łożyska. Zmiany te leżą u podstaw upośledzonego wewnątrzmacicznego wzrostu płodu i skutkują niedokrwieniem wewnątrzmacicznym.

1. Świątkowska-Stodulska R., Berlińska A., **Stefańska K.***, Kłosowski P., Sworczak K. *Cyclic Cushing's syndrome: a diagnostic challenge*. Front. Endocrinol. 2021: vol. 12, art. ID 658429, s. 1-7.

IF 6,055; MEiN 100 pkt

W pracy omówiono etiologię cyklicznego zespołu Cushinga, obraz kliniczny oraz postępowanie terapeutyczne w tej endokrynopatii. Ważnym aspektem było przedstawienie praktycznego algorytmu diagnostycznego periodicznej hiperkortyzolemii z uwzględnieniem testów klasycznych oraz testu z desmopresyną czy oznaczaniem kortyzolu we włosach. Cykliczny zespół Cushinga jest chorobą charakteryzującą się okresami przejściowej hiperkortyzolemii przechodzącej w okresy normo- i/lub hipokortyzolemii. Rozpoznanie cyklicznego zespołu Cushinga opiera się na co najmniej trzech okresach potwierdzonej hiperkortyzolemii przeplatanych dwoma okresami normokortyzolemii. Cykliczny zespół Cushinga jest jednym z największych wyzwań we współczesnej endokrynologii ze względu na jego zróżnicowany obraz kliniczny, nieprzewidywalny czas trwania i częstotliwość faz oraz różne etiologie.

2. Świątkowska-Stodulska R., Berlińska A., **Stefańska K.**, Zieliński M., Kwiatkowski S., Połom J., Andrysiak-Mamos E., Wydra P., Sworczak K. *Endocrine autoimmunity in pregnancy*. Front. Immunol. 2022: vol. 13, art. ID 907561, s. 1-7.

IF 8,787; MEiN 140 pkt

Najczęstszymi endokrynopatiami autoimmunologicznymi u kobiet w ciąży są choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa oraz rzadziej - pierwotna niewydolność nadnerczy w postaci choroby Addisona. Ciąża może wpływać na przebieg kliniczny tych endokrynopatii u pacjentek, u których zdiagnozowano je przed poczęciem. Wiele cząsteczek, takich jak przeciwciała stymulujące receptor TSH, hormony tarczycy, glukokortykoidy i leki przeciwtarczycowe, może przekraczać barierę łożyskową i wywoływać działanie biologiczne w tkankach płodu. Patologia tarczycy w postaci poporodowego zapalenia tarczycy jest szczególnie rozpowszechniona u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami przeciwko

tyreoperoksydazie (TPO) i tyreoglobulinie (TG). Niektóre populacje są bardziej narażone na rozwój licznych powikłań ciążyowych i wymagają regularnej obserwacji.

5.4 Prenatalna diagnostyka inwazyjna

Po obronie doktoratu w 2006 roku związanego z zagadnieniem powikłań ciąży i porodu po amniopunkcji genetycznej kontynuowana była publikacja prac związanych z prenatalną diagnostyką inwazyjną.

Był to okres intensywnego rozwoju diagnostyki prenatalnej i perinatologii w Polsce. Dzięki możliwości pracy w Klinice Położnictwa GUMed prowadzonej przez prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Preisa miałam możliwość wykonywania/asystowania do procedur prenatalnej diagnostyki inwazyjnej. Prof. dr hab. med. Krzysztof Preis zapoczątkował w latach 90-tych XX wieku rozwój nowoczesnej perinatologii w Gdańsku. Opublikowane prace w tym obszarze stanowiły podsumowanie ówczesnej wiedzy na temat inwazyjnej diagnostyki prenatalnej oraz prezentowały wyniki badań gdańskiego ośrodka perinatologicznego.

Wyniki zaprezentowano w pracach:

1. **Ciach K.**, Preis K., Świątkowska-Freund M., Wydra D. *Amniopunkcja wczesna czy późna: która metoda jest bardziej bezpieczna? Early or late amniocentesis: which method is safer?* Ginekol. Pol. 2007: t. 78, nr 5, s. 400-404.; **MEiN 5 pkt**
2. **Ciach K.**, Preis K., Świątkowska-Freund M., Wydra D., Kowalewska-Włas A. *Poronienie u pacjentek po amniopunkcji genetycznej: analiza. The fetal loss after genetic amniocentesis: analysis.* Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska. Sect. D Med. 2007: vol. 62, suppl. 18, nr 1, s. 390-394.; **MEiN 2 pkt**
3. **Ciach K.**, Preis K., Wydra D., Świątkowska-Freund M., Kowalewska-Włas A. *Ocena powikłań u noworodków matek, u których wykonano amniopunkcję genetyczną. Complications after genetic amniocentesis in newborns.* Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska. Sect. D Med. 2007: vol. 62, suppl. 18, nr 1, s. 395-398. 390-394.; **MEiN 2 pkt**
4. **Ciach K.**, Preis K., Wydra D., Świątkowska-Freund M., Kowalewska-Włas A. *Ocena nakłucia łożyska podczas amniopunkcji na wystąpienie powikłań po zabiegu. Transplacental amniocentesis: the risk of complications after amniocentesis.* Ann.

Univ. Mariae Curie-Skłodowska. Sect. D Med. 2007: vol. 62, suppl. 18, nr 1, s. 399. 390-394.; **MEiN 2 pkt**

5. Świątkowska-Freund M., Preis K., **Ciach K.** *Epidemiology of the central nervous system defects in the Pomeranian region.* Pol. J. Environ. Stud. 2008: vol. 17, nr 4B, s. 134-137.; **IF 0,963; MEiN 10 pkt**
6. Siedlecka A., **Ciach K.**, Świątkowska-Freund M., Preis K. *Powikłania po amniopunkcji: analiza odczuwania bólu. Complications after amniocentesis: analysis of pain.* Ginekol. Położ. 2010: R. 5, nr 3, s. 45-52. 390-394.; **MEiN 6 pkt**
7. Siedlecka A., **Ciach K.**, Świątkowska-Freund M., Preis K. *Lęk związany z amniopunkcją jako metodą inwazyjnej diagnostyki prenatalnej. Fear related to amniocentesis as a method of invasive prenatal diagnosis.* Ginekol. Położ. 2010: R. 5, nr 4, s. 37-43. 390-394.; **MEiN 6 pkt**
8. **Ciach K.**, Świątkowska-Freund M., Preis K. *Evolution of the indications for genetic amniocentesis after the introduction of the Prenatal Screening Program by the National Health Insurance in Poland.* Ginekol. Pol. 2013: vol. 84, nr 6, s. 418-421.; **IF 0,675; MEiN 15 pkt**
9. **Ciach K.**, Świątkowska-Freund M., Preis K. *Influence of place of residence on indications for genetic amniocentesis in the Pomeranian region of Poland before and after introduction of the Prenatal Screening Program in 2008.* Med. Sci. Monit. 2014: vol. 20, s. 720-724.; **IF 1,433; MEiN 15pkt**

6. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie

1. W ramach badań nad powikłaniami i przebiegiem ciąży i porodu u pacjentek z mastocytozą współpracowałam z **ENCM (the European Competence Network on Mastocytosis)**. Brałam także udział w międzynarodowym badaniu **BMBS COST Action BM1007 Mast Cells and Basophils- Targets for Innovative Therapies** w roku 2014.

2. W 2014 uzyskałam **grant w ramach Konkursu Opus 8 NCN nr 2014/15/B/NZ5/03499 „Znaczenie niezgodności epletów HLA matka-płód w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą”**. Byłam kierownikiem i głównym wykonawcą grantu. Grant realizowany był przy współpracy z profesorem dr hab. Natalią Marek-Trzonkowską oraz profesorem dr hab. med. Piorem Trzonkowskim z Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Pacjentki były rekrutowane do badania podczas hospitalizacji w Klinice Położnictwa GUMed. Była to pierwsza w historii Kliniki Położnictwa GUMed realizacja grantu NCN. Projekt realizowany był od 16.07.2015 do 15.01.2021 r.

W ramach powyższego grantu zrealizowano:

1. Ocenę wpływu określonych konfiguracji antygenów HLA-A, -B, -C oraz –DRB1 matki i dziecka typowanych na poziomie wysokiej rozdzielczości (analiza epletów) na wystąpienie i przebieg nadciśnienia ciążowego/preeklampsji.
2. Analizę miana przeciwciał litycznych w surowicy matki skierowanych przeciw antygenom HLA dziecka- określenie związku pomiędzy poziomem tych przeciwciał a niezgodnością antygenów HLA-A, -B, -C i- DRB1 matka-dziecko i wystąpieniem nadciśnienia ciążowego/preeklampsji.
3. Określenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia ciążowego, preeklampsjii i eklampsjii na podstawie stopnia immunizacji matki antygenami HLA dziecka oraz wystąpienia określonych antygenów HLA-A, -B, -C i – DRB1 u matki i dziecka z uwzględnieniem konfiguracji epletów na tych cząsteczkach

Zaplanowane w projekcie badania HLA na poziomie wysokiej rozdzielczości były pierwszymi badaniami tego typu w PIH. Mając na względzie, że zaburzenia tolerancji immunologicznej leżą u podstaw patogenezy preeklampsjii, szczegółowa analiza HLA matki i dziecka mogą znacznie poszerzyć naszą wiedzę na temat zjawisk immunologicznych towarzyszących rozwojowi tej choroby i wyjaśnić jej patogenezę. Ponadto uzyskane wyniki dostarczą nowych cennych informacji z punktu widzenia immunologii rozrodu.

Przeprowadzone badanie u ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym, preeklampsją i grupą kontrolną w Klinice Położnictwa GUMed w ramach grantu NCN umożliwiły publikację prac, które stanowią osiągnięcie naukowe i stanowią znaczny wkład w rozwój perinatologii. Obecnie

czekamy na publikację pracy podsumowującej grant NCN, „**High maternal- fetal HLA eplet compatibility is associated with severe manifestation of preeclampsia**”

7. Aktywny udział w konferencjach naukowych

1. ECNM Meeting 2016 European Competence Network on Mastocytosis, Werona, Włochy 27-29.10.2016 Wygłoszenie wykładu: “Management of mastocytosis in pregnancy”
2. 1st Educational Meeting on systemic mastocytosis. 1st Portugal Workshop on Mastocytosis, Porto Portugalia 25-27.10.2018 – Wygłoszenie wykładu: “Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis”
3. III Konferencja „Immunologia rozrodu” 17-18.03.2023 Wygłoszenie wykładu: „Postępy diagnostyczne w preeklampsji”.

8. Opracowanie recenzji artykułów naukowych dla czasopism medycznych

- Jestem recenzentem w *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (IF 2,831)*.

9. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Działalność dydaktyczną rozpoczęłam już podczas studiów. Od czwartego roku działałam w studenckim kole naukowym przy II Klinice Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Od szóstego roku studiów zaczęłam współpracować z Profesorem Krzysztofem Preisem. Dzięki tej współpracy z profesorem Krzysztofem Preisem, pionierem gdańskiej perinatologii, mogłam już od studiów zagłębić się w inwazyjną diagnostykę prenatalną, rozwijać swoje naukowe zainteresowania i pasje. Moje pierwsze wystąpienie na I Ogólnopolskiej Prekongresowej Sesji Naukowej STN PAM w Szczecinie 13.09.2000 r, w związku z XXVII Kongresem Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, a następnie w Gdańsku podczas V Zjazdu Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w 21-23.09.2000 roku (jeszcze przed rozpoczęciem stażu podyplomowego) pozwoliło zaprezentować pracę „Wpływ kordocentezy na czas trwania ciąży”. Wyniki kolejnych badań były publikowane oraz prezentowane na wielu konferencjach europejskich (Madonna di Campiglio, Włochy 2001

r; Barcelona, Hiszpania 2001 r; Oslo, Norwegia 2002 r). Pozwoliło mi to na szerokie spojrzenie na diagnostykę prenatalną, zarówno polską jak i europejską. Doświadczenie w perinatologii zdobywałam również w ośrodkach europejskich i Izraelu.

9.1 Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

2001 1-31.08.2001	Department of Obstetrics and Gynecology of the University Hospital- Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, Professor Lene Lundvall
2003 15-16.10.2003	Department of Gynecology Friedrich-Schiller- University, Jena, Germany, Professor Achim Schneider
2007 7-11.05.2007	Department of Diagnosis and Prevention of Congenital Malformation, Fetal Cardiology Center type C in Lodz, Professor Maria Respondek-Liberska
2009 20-23.07.2009	Center for Perinatal Diagnosis and Human Genetics, Professor Rabih Chaoui, Berlin, Germany
2022 12-14.06.2022	Fetal Neurosonography Masterclass, Tel-Aviv, Israel, Professor Gustavo Malinger
2023 30.01-3.02.2023	Center for Perinatal Diagnosis and Human Genetics, Professor Rabih Chaoui, Berlin, Germany
2023 20-31.03.2023	Klinik für Geburtsmedizin CCM am Campus Charité Mitte Berlin; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany Professor Stefan Verlohren; Professor Wolfgang Heinrich
2023 16-20.04.2023	OB-GYN Ultrasound Division Lis Maternity Hospital Tel Aviv Sourasky Medical Center Tel Aviv, Israel Professor Gustavo Malinger
2023 6-10.02.2023	The Istituto Giannina Gaslini U.O.S.D. Medicina a Chirurgia Fetale, Genova Italy, Professor Dario Paladini

Po obronie doktoratu w grudniu 2006 roku moja droga naukowa związana była głównie perinatologią. Początkowo odbyłam staże w Polsce. W 2007 roku odbyłam staż z badania echa

serca płodu w Łodzi w Zakładzie Kardiologii Prenatalnej ICZMPu prof. dr hab. med. Marii Respondek-Liberskiej.

W kolejnych latach byłam dwukrotnie (2009 i 2023) na stażu – szkoleniu indywidualnym w Berlinie w Center for Perinatal Diagnosis and Human Genetics/Pranataldiagnostik Chaoui&Heling. W trakcie pobytu w Centrum profesora Rabih Chaoui byłam zaangażowana w następujące sytuacje kliniczne: badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze, w tym pomiar NT i doradztwo prenatalne, badanie wad płodu w drugim trymestrze, w tym echokardiografia płodu i badanie dopplerowskie, badanie w trzecim trymestrze - ocena wzrostu i dobrostanu płodu, badanie 3D/4D, badanie narządów płodu w różnych anomaliach - od łagodnych do ciężkich wad płodu, z kompleksowym poradnictwem perinatologicznym/genetycznym dla pacjenta. Uczestniczyłam w zabiegach inwazyjnych (CVS, amniopunkcja). Profesor Rabih Chaoui jest jednym z najwybitniejszych specjalistów położnictwa i ginekologii i światowej sławy ultrasonografistą. Profesor od wielu lat publikuje artykuły w renomowanych czasopismach jak *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (UOG)*. Jego prace i wykłady (w ramach konferencji/szkoleń ISUOG) stanowią ogromną inspirację w diagnostyce prenatalnej dla każdego perinatologa. Osiągnięcia i publikacje profesora Chaoui wyznaczają nowe trendy w diagnostyce prenatalnej i światowej ultrasonografii płodu. Dzięki pobytowi na stażu u profesora Rabih Chaoui mogłam rozwijać swoje umiejętności ultrasonograficzne, pogłębiać pasję perinatologiczną, uczyć się od ultrasonografii płodu na najwyższym światowym poziomie.

W ostatnich latach nastąpił znaczny rozwój badania mózgu płodu. Badanie neurosonograficzne służy do oceny rozwoju mózgu płodu oraz do diagnozowania wad i różnego typu nieprawidłowości w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Mózg człowieka to niezwykle organ, a jego rozwój jest fascynujący. Dzięki nowoczesnym aparatom ultrasonograficznym już w pierwszych tygodniach ciąży możemy obserwować jak z pęcherzyków mózgowych formuje się kształt przyszłego mózgu. W kolejnych tygodniach ciąży obraz USG zmienia się, mózg dojrzewa a na korze mózgu pojawiają się bruzdy i zakręty.

Moja fascynacja mózgiem płodu mogła się rozwinąć dzięki stażom w Izraelu i Włoszech. Podczas stażu w Izraelu w OB-GYN Ultrasound Division Lis Maternity Hospital Tel Aviv Sourasky Medical Center brałam udział w badaniach, diagnostyce rzadkich wad OUN i poradnictwie genetycznym. Nauka neurosonografii płodu w Klinice Profesora Gustavo

Malingera, który jest pionierem płodowej neurosonografii i światowej sławy profesorem zajmującym się mózgiem płodu, pozwoliła mi zająć się neurosonografią płodu oraz nawiązać kolejne międzynarodowe kontakty.

Pobyt w Genui, we Włoszech, w Klinice Profesora Dario Paladini w The Istituto Giannina Gaslini U.O.S.D.Medicina a Chirurgia Fetale to kolejny staż, podczas którego brałam udział w badaniach neurosonograficznych płodu, diagnostyce prenatalnej oraz zabiegach inwazyjnych. Zarówno profesor Gustavo Malinger jak i profesor Dario Paladini publikują swoje fascynujące osiągnięcia w dziedzinie neurosonografii płodu w *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (UOG) i innych renomowanych czasopismach, a ich wykłady na konferencjach ISUOG/ FMF gromadzą tłumy położników i specjalistów medycyny matczyno-płodowej z całego świata.

Odbycie stażu w Berlinie w centrum profesora Rabih Chaoui, w Tel Avivie w klinice profesora Gustavo Malingera oraz w Genui w klinice profesora Dario Paladini umożliwiło mi naukę w ośrodkach o najwyższych standardach i najwyższym światowym poziomie ultrasonograficznym i perinatologicznym. Była to nauka od „guru” światowej ultrasonografii i medycyny matczyno-płodowej.

W 2023 miałam możliwość odbycia stażu u Profesora Stefana Verlohrena w renomowanym Uniwersytecie Charité w Berlinie- Klinik für Geburtsmedizin CCM am Campus Charité Mitte Berlin; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland. Profesor Stefan Verlohren jest światowej sławy ekspertem w zakresie preeklampsji i diagnostyki preeklampsji. Jego prace nad sFlt-1/PIGF ratio to przełom w diagnostyce preeklampsji. Aktualnie sFlt-1/PIGF ratio stosuje się rutynowo w Niemczech i Europie. W szpitalach i przychodniach wskaźnik sFlt-1/PIGF jest parametrem wykorzystywanym do oceny stanu klinicznego pacjentki i czynników rokowniczych. Metoda oznaczenia sFlt-1/PIGF ratio opisana w licznych publikacjach przez profesora Stefana Verlohrena znacząco zwiększa predykcję wystąpienia objawów patologicznych w preeklampsji i poprawia jakość monitorowania ciężarnych i płodu. Miejsce zaburzonej angiogenezy (sFlt-1, PIGF) zajmuje istotne miejsce we współczesnej diagnostyce preeklampsji. Zdobyta wiedza oraz doświadczenie podczas stażu na Uniwersytecie Charité u profesora Stefana Verlohrena pozwoliła mi na wdrożenie, rozszerzenie diagnostyki preeklampsji w Klinice Ginekologii i Położnictwa w Gdańsku. Na bazie zdobytych tam doświadczeń zmieniamy model pracy oddziału Patologii Ciąży we współpracy z poradnią ambulatoryjną w zakresie opieki nad pacjentką z preeklampsją.

9.2 Współpraca z innymi jednostkami uczelni

Współpraca i opublikowanie wspólnych publikacji z:

- Katedra i Zakład Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Katedra Pneumonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i GUMed

10. Udział w badaniach wielośrodkowych i projektach międzynarodowych

2022-nadal	Long-term adverse effect of TREG therapy on fertility and endocrine system
2022-nadal	Cervical occlusion two level stitch application (COSA)
2016-2022	Cytokine imprint in preeclampsia. KIR-ligand interactions in hypertensive disorders in pregnancy
2014-2022	The importance of HLA eplets mother-fetus incompatibility in the pathogenesis of pregnancy induced hypertension
2014-2016	Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at the Polish Center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM)
2010-2012	Neonatal hyperbilirubinemia as a result of UGT1A1 gene polymorphism
2004-2006	Evaluation of sexual life after hysterectomy.
2003-2007	Major complications following exenteration in cases of pelvic malignancy: a 10-year experience at Department of Gynecology, Medical University of Gdansk, Poland
2003-2007	Sentinel node identification in cervical cancer patients at Department of Gynecology, Medical University of Gdansk, Poland
2002-2007	Combination of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (IHPC) with intraperitoneal chemotherapy as a treatment modality for persistent ovarian cancer
2000-2006	Amniocentesis and cordocentesis in pregnancy

11. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

11.1 Kształcenie podstawowe

- Zajęcia dydaktyczne na uczelni- prowadzenie ćwiczeń i seminariów z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo IV, V, VI roku Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału English Division od 2001 r.
- Przygotowanie egzaminów testowych dla V i VI roku wydziału Lekarskiego z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo
- Przeprowadzanie ustnego egzaminu końcowego z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału English Division
- Prowadzenie ćwiczeń i seminariów z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo na Wydziale Nauk o Zdrowiu dla Ratownictwa Medycznego
- Wykłady z zakresu diagnostyki prenatalnej na kursach dla lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii
- Prowadzenie kursów USG dla lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii

11.2 Kształcenie podyplomowe

Moja praca, poza ramowym programem specjalizacji, skupiała się wokół rozwijania umiejętności położniczych oraz ultrasonografii. Posiadam certyfikaty wykonywania badań prenatalnych i badań inwazyjnych PTGiP oraz certyfikaty Fetal Medicine Foundation.

Moje zainteresowania badawcze obejmują szeroką tematykę, w tym: stan przedrzucawkowy, zaburzenia wzrastania, ultrasonografię i diagnostykę prenatalną, endokrynologię ciąży i porodu, a także aspekty ginekologiczne (zwłaszcza w okresie przed uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych). Mój dorobek naukowy w pełni ukazuje drogę naukowo-badawczą jaką przeszłam. Moje zaangażowanie w liczne projekty badawcze miało zawsze na celu poszerzanie wiedzy położniczo-ginekologicznej oraz horyzontów badawczych, aby zdobytą wiedzę przekładać na bezpieczeństwo pacjentek oraz na najwyższej jakości standardy kliniczne w codziennej praktyce jako lekarza specjalisty położnictwa i ginekologii, specjalisty perinatologii oraz specjalisty endokrynologii.

Jestem opiekunem lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii, a także w trakcie specjalizacji z perinatologii. Moich trzech specjalizantów w zakresie specjalizacji położnictwa i ginekologii uzyskało tytuł specjalisty z bardzo dobrymi wynikami. Aktualnie jestem kierownikiem czworga specjalizantów z perinatologii. Aktywnie uczestniczę w szkoleniu zespołu zarówno lekarskiego, jak i położnych. Jako wielki pasjonat położnictwa i ginekologii przekazuję studentom i stażystom teoretyczną i praktycznej wiedzę. Wielu moich studentów przychodzi na dodatkowe dyżury do kliniki. Kilku z moich studentów, z którymi miałam zajęcia dydaktyczne na wydziale lekarskim GUMed, zdecydowało się na wybór położnictwa i ginekologii jako swojej życiowej specjalizacji. Dzielenie się pasją naukową i kliniczną przynosi sukcesy i nakłania młodych lekarzy do wyboru trudnej specjalizacji, jaką niewątpliwie jest położnictwo i ginekologia.

Jestem promotorem siedmiu prac magisterskich na kierunku Położnictwo na Wydziale Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz recenzentem 18 prac magisterskich i licencjackich na kierunku Położnictwo na Wydziale Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

12. Popularyzacja nauki

- Byłam recenzentem w Zespole Ekspertów Rady Narodowego Centrum Nauki w Panelu ekspertów NZ5 Preludium w 2020 r.
- Byłam głównym organizatorem Warsztatów USG w ramach PrenatalProjekt Szkoła Perinatologii 2022 w Klinice Ginekologii i Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

13. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Jestem członkiem wielu towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych:

- Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej (PTMP)
- Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP), od 2022 r. roku pełnię funkcję pełnię sekretarza w Sekcji Perinatologii PTGiP
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)
- International Federation of Placental Association (IFPA)

14. Nagrody za działalność naukową - Nagrody Rektora GUMed

- Nagroda Specjalna Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację „Cytokine imprint in preeclampsia” *Frontiers in Immunology* – 2021 r.
- Nagroda Specjalna Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację „Cyclic Cushing’s syndrome- a diagnostic challenge” *Frontiers in Endocrinology* - 2021 r.
- Nagroda Naukowa Zespołowa II stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad patogenezą i aspektami klinicznymi mastocytozy - 2018 r.

15. Analiza bibliometryczna

Od rozpoczęcia pracy naukowej i dydaktycznej w 2001 roku jako doktorant w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, a następnie jako asystent i adiunkt, byłam autorem i współautorem łącznie 84 prac w tym: 36 prac oryginalnych, 12 prac poglądowych, 19 prac kazuistycznych, 13 publikacji w suplementach czasopism, 4 listów do redakcji czasopism oraz 4 publikacji oryginalnych i 1 publikacji poglądowej, co stanowi cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

Mój całkowity dorobek naukowy wynosi 97,038 punktów Impact Factor (IF) według klasyfikacji Journal Citation Report (JCR) i 2102 punktów według Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) - dane pochodzące z analizy bibliometrycznej (na dzień sporządzenia z dnia 28.06.2023) przez Pracownię Bibliograficzną Biblioteki Głównej GUMed.

Dorobek sumaryczny:

IF 97,038 (MEiN 2102 pkt) w tym dorobek po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych IF 62,126 (MEiN 1283), z wyłączeniem cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, który wynosi: IF- 29,846 MEiN 600).

PIŚMIENICTWO

1. Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., ... & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 145(Suppl 1), 1.
2. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, Gotsch F, Erez O. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S844-S866.
3. Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., & von Dadelszen, P. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy hypertension*, 27, 148-169.
4. Small, H.Y.; Cornelius, D.C.; Guzik, T.J.; Delles, C. Natural killer cells in placentation and cancer: Implications for hypertension during pregnancy. *Placenta* 2017, 56, 59–64
5. Kärre, K.; Ljunggren, H.G.; Piontek, G.; Kissling, R. Pillars Article: Selective Rejection of H—2-Deficient Lymphoma Variants Suggests Alternative Immune Defence Strategy. *Nature* 1986, 391, 675–678.
6. Long, E.O.; Colonna, M.; Lanier, L.L. Inhibitory MHC class I receptors on NK and T cells: A standard nomenclature. *Immunol. Today* 1996, 17, 100.
7. Kofod, L.; Lindhard, A.; Hviid, T.V.F. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. *Hum. Immunol.* 2018, 79, 693–701.
8. Fu, B.; Zhou, Y.; Ni, X.; Tong, X.; Xu, X.; Dong, Z.; Sun, R.; Tian, Z.; Wei, H. Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity* 2017, 47, 1100–1113.e6.
9. Su, N.; Wang, H.; Zhang, B.; Kang, Y.; Guo, Q.; Xiao, H.; Yang, H.; Liao, S. Maternal natural killer cell immunoglobulin receptor genes and human leukocyte antigen-C ligands influence recurrent spontaneous abortion in the han Chinese population. *Exp. Ther. Med.* 2018, 15, 327–337.
10. Morin, S.J.; Treff, N.R.; Tao, X.; Scott, R.T.; Franasiak, J.M.; Juneau, C.R.; Maguire, M.; Scott, R.T. Combination of uterine natural killer cell immunoglobulin receptor haplotype and trophoblastic HLA-C ligand influences the risk of pregnancy loss: A

retrospective cohort analysis of direct embryo genotyping data from euploid transfers. *Fertil. Steril.* 2017, *107*, 677–683.e2.

11. Deng Z, Zhang L, Tang Q, Xu Y, Liu S, Li H. Circulating Levels of IFN-g, IL-1, IL-17 and IL-22 in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2020) 248:211–21. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2020.03.039
12. Zhang Z, Liu H, Shi Y, XU N, Wang Y, Li A, et al. Increased Circulating Th22 Cells Correlated With Th17 Cells in Patients With Severe Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* (2017) 36(1):100–7. doi: 10.1080/10641955.2016. 1239737
13. Matito A, Álvarez-Twose I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Orfao A, Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156: 104–111. doi: 10.1159/000321954
14. Ferrari J, Benvenuti P, Bono E, Fiorelli N, Elena C. Mastocytosis: Fertility and Pregnancy Management in a Rare Disease. *Front Oncol.* 2022 Apr 27;12:874178. doi: 10.3389/fonc.2022.874178. eCollection 2022.PMID: 35574357