

Prof. dr hab. n. med. Antoni Basta
Emerytowany Kierownik Katedry Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum

Kraków, dn. 18.03.2022r.

Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. med. Anety Słabuszewskiej-Jóźwiak
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu

Ocenę dorobku przeprowadzono na podstawie następujących materiałów: autoreferatu, wykazu osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny wraz z analizą bibliometryczną, kopii publikacji stanowiących główne osiągnięcie naukowe oraz kopii dokumentów potwierdzających pozostałe osiągnięcia

A: Cześć ogólna

Dr n. med. Aneta Słabuszewska-Jóźwiak uzyskała tytuł lekarza w 2004 roku, po ukończeniu studiów na kierunku lekarskim I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. W 2013 roku uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Znaczenie wartości płytek w guzach jajnika o różnym stopniu zaawansowania klinicznego, zróżnicowania histopatologicznego i stosowanej chemioterapii”, nadany przez Radę Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W tym samym roku uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie położnictwa i ginekologii, natomiast w roku 2018 tytuł specjalisty w dziedzinie ginekologii onkologicznej. W latach 2006-2013 pracowała jako młodszy asystent w Samodzielnym Szpitalu im. Prof. W. Orłowskiego, CMKP w Warszawie, w latach 2013-2018 jako starszy asystent tego ośrodka. Jednocześnie w latach 2009-2013 łączyła prace w szpitalu z obowiązkami nauczyciela akademickiego Zakładu Dydaktyki Ginekologiczno - Położniczej Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Od roku 2013 pracowała jako asystent, a od 2018 roku jako adiunkt I Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie.

B: Ocena dorobku naukowego

Dr n. med. Aneta Słabuszewska-Józwiak jest autorem i współautorem 55 publikacji, w tym 47 (85%) opublikowała po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Łączny sumaryczny współczynnik oddziaływania - IF tych publikacji wynosi 55,385. Punktacja MNiSzW powyższych prac to 1337 pkt. Artykuły cytowano wg Web of Science 125 razy (bez autocytowań 121 razy), natomiast Index Hirscha Habilitantki wynosi 7.

Na dorobek naukowy poza cyklem 5 prac stanowiących główne osiągnięcie naukowe, składa się 10 prac oryginalnych (IF 26,150; 595 pkt. MNiSW), 10 prac kazuistycznych (IF 3,737; 142 pkt. MNiSW), 14 prac poglądowych (IF 20,344 ; 525pkt. MNiSW) oraz 2 listy do redakcji (IF 5,153; 85 pkt. MNiSW). Jest autorem lub współautorem 11 doniesień zjazdowych.

W 4 z tych prac Habilitantka jest pierwszym autorem, w 5 ostatnim autorem, a w 2 autorem korespondencyjnym. Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych opublikowała 8 publikacji (4 poglądowe prace; 3 popularno-naukowa; 1 rozdział w podręczniku). Po uzyskaniu stopnia naukowego opublikował 47 prac o sumarycznym IF: 55,385 i punktacji MNiSW: 1337 pkt., w tym 5 prac tworzących główne osiągnięcie naukowe, których ocena zostanie przedstawiona poniżej.

Ocena osiągnięcia naukowego:

„Cięcie cesarskie jako czynnik wpływający na zdrowie noworodka i matki”

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi cykl 5 artykułów: w tym 3 prace oryginalne i 2 metaanalizy opublikowane w latach 2020-2021 o łącznym współczynniku oddziaływania IF: 16,346 i punktacji MNiSW: 490 pkt. We wszystkich 5 publikacjach dr n. med. Aneta Słabuszewska-Jóźwiak jest pierwszym autorem. Wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych i nie są tematycznie związane z tematem rozprawy doktorskiej.

Cykl tworzą następujące publikacje:

1. „**Placental DNA methylation in caesarean sections - a pilot study.**” Archives of Medical Science AMS.2020: IF- **2,807 pkt.**
2. “**Does the Caesarean Section Impact on 11 β HSD2 and Fetal Cortisol?**” International Journal Environmental Research and Public Health. 2020: IF- **2,849 pkt.**
3. “**Global changes of 5-mC/5h-mC ratio and methylation of adiponectin and leptin gene in placenta depending on mode of delivery.**” International Journal of Molecular Sciences. 2021: IF- **4,556 pkt.**
4. “**Pediatrics consequences of caesarean section - a systematic review and meta-analysis.**” International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020: IF- **2,849 pkt.**
5. “**A systematic review and meta-analysis of wound complications after a caesarean section in obese women.**” Journal of Clinical. Medicine. 2021: IF- **3,03 pkt.**

Temat cięcia cesarskiego wydają się być tak wszechstronnie opracowany, że w pierwszej chwili można się zastanawiać, co jeszcze na jego temat można napisać, co zbadać. Jednak Habilitantka postanowiła zmierzyć się z pytaniem, czy ten zabieg na pozór z definicji mający ratować zdrowie i życie dziecka czy matki (a czasem obojga) zawsze wiąże się z takimi korzyściami. Czy w czasach, gdy w wielu ośrodkach położniczych i perinatologicznych (zwłaszcza III stopnia referencyjności, nie wspominając o ośrodkach prywatnych) operacja ta stanowi ponad połowę wszystkich rozwiązywania ciąży, nie pozostawia ona konsekwencji dla rozwoju dziecka, które mogłoby przyjść na świat w naturalny sposób? Czy oprócz problemów, które ujawniają się u dzieci wkrótce po cięciu cesarskim, zmiany epigenetyczne jakie zachodzą u nich nie będą stanowiły trwałych procesów, które niekoniecznie

mogą okazywać się korzystne dla dorosłego już człowieka? Stąd, wybór tego zagadnienia przez Habilitantkę oceniam jako bardzo trafny, aktualny i potrzebny.

Podejście Habilitantki do uzyskania odpowiedzi na tak zadane pytania wydaje się bardzo interesujące i przemyślane. Otóż, na wstępie postanowiła ona zweryfikować procesy naprawcze DNA zachodzące przez metylację jej podwójnej nici w tkance łożyskowej od ciężarnych, których ciąża została rozwiązana na drodze elektywnego cięcia cesarskiego oraz porodu drogami i siłami natury. Wykazała ona, co opublikowała w pierwszej pracy stanowiącej cykl tematyczny, że w przypadku ciężarnych, u których rozwiązanie ciąży nastąpiło na drodze naturalnej globalna metylacja DNA w tkance łożyskowej była statystycznie wyższa jak w przypadku porodów operacyjnych. Co interesujące, w sytuacji, gdy cięcie cesarskie poprzedzone było wystąpieniem czynności skurczowej, wartości metylacji DNA zbliżyły się do tych, jakie obserwowano w porodach naturalnych. Konsekwencją tych obserwacji była analiza obecności okołoporodowego czynnika stresowego jakim jest czynność skurczowa i związane z nią wahania poziomu kortyzolu i oksydoreduktazy 11 β -HSD, które stały się tematem drugiego artykułu cyklu. Habilitantce udało się wykazać, że poziomy kortyzolu oznaczane we krwi pępowinowej wykazywały statystycznie istotne różnice w zależności o rodzaju rozwiązania ciąży. Kolejnym krokiem na drodze prób wyjaśnienia mechanizmów leżących u podłoża zmian obserwowanych u dzieci urodzonych droga cięcia cesarskiego było określenie metylacji w obrębie promotorów genów dla leptyny i adiponektyny w tkance łożyskowej w zależności od sposobu ukończenia ciąży, co mogłoby wytłumaczyć częstsze występowanie otyłości u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego. W tym przypadku Habilitantce udało się wykazać, że współczynnik 5mC/5hmC jest istotnie niższy w grupie elektywnych cięć cesarskich w porównaniu do grupy porodów operacyjnych z towarzyszącą czynnością skurczową ($p=0.019$). Ponadto wykazała, że metylacja w obrębie promotora dla *ADIPOQ* jest istotnie wyższa w przypadku gdy cięciu cesarskiemu towarzyszy czynność skurczowa macicy, podczas gdy metylacja w obrębie promotora *LEP* była najniższa w tej grupie. Ponadto wykazano istotną, negatywną korelację pomiędzy poziomami metylacji w obrębie promotora dla *ADIPOQ* i *LEP* w grupie porodów siłami natury ($r = -0.456$, $p = 0.017$). Metylacja w obrębie promotora dla *LEP* istotnie negatywnie korelowała czasem trwania czynności skurczowej ($r = -0.395$; $p = 0.041$). Zarówno poziom metylacji dla promotora adipokiny jak i dla leptyny nie korelował z przedporodowym BMI matki jak i z przyrostem jej masy ciała w ciąży. Te wyniki przedstawiono w 3 z cyklu serii pracy.

Powyższe trzy prace cyklu wykazały, że niewystarczająca ekspozycja płodu na stres okołoporodowy, niższa synteza hormonów steroidowych oraz zmiany epigenetyczne mogą przyczynić się do zaburzeń adaptacyjnych u noworodków jak i rozwoju chorób kardiometabolicznych u dzieci.

Dwie ostatnie prace cyklu habilitacyjnego zostały poświęcone analizie neonatologicznych jak i matczyńskich konsekwencji cięcia cesarskiego. Są to obszerne metaanalizy, które trafnie dopłniają wnioski płynące z pierwszych trzech oryginalnych doniesień.

Przedstawione prace stanowią monotematyczny cykl, opisujący problem zależności rodzaju rozwiązania ciąży i następowych konsekwencji z tego wynikających. Potwierdzają bardzo dobre

przygotowanie i zaangażowanie Habilitantki, jako badacza i lekarza położnika-ginekologa skoncentrowanego na tym zagadnieniu.

Biorąc powyższe pod uwagę oraz fakt, że cykl publikacji jest autorskim i nowatorskim projektem Habilitantki, w znaczącej części przeprowadzonym przez nią osobiście, w mojej opinii spełnia on wymogi wynikające z art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2020.0.85) stanowiąc spójne, monotematyczne osiągnięcie naukowe, stanowiące wkład autora w rozwój dyscypliny.

Ocena pozostałego dorobku naukowo-badawczego

Dr n. med. Aneta Słabuszewska-Jóźwiak podejmuje się współpracy z innymi ośrodkami badawczymi, często poza obszarem stołecznego miasta, wykazując się jednocześnie konsekwencją w swoich zainteresowaniach naukowych czego dowodem jest cykl publikacji na temat niedoborów witaminowych i zaburzeń metabolicznych u matki i ich konsekwencji na rozwój płodu będący efektem realizacji projektów „Rola witaminy D w położnictwie i ginekologii , aktywności dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej (11 β -HSD) w łożysku i wartości kortyzolu we krwi pępowinowej a ryzyko rozwoju otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego u niemowląt i dzieci do 2 roku życia” oraz „Ocena globalnej metylacji DNA oraz metylacji genów związanych ze steroidogenezą w ciąży fizjologicznej i powikłanej nadciśnieniem tętniczym w zależności od sposobu ukończenia ciąży” we współpracy z Zakładem Biochemii i Farmakogenomiki, Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ponadto, od 2019 roku współpracuje z Pracownią Genomiki i Genetyki Człowieka, w Katedrze Biologii i Genetyki Medycznej, Wydziału Biologii Gdańskiego Uniwersytetu w ramach projektu „Ocena globalnej metylacji DNA oraz metylacji genów związanych ze steroidogenezą w ciąży fizjologicznej i powikłanej nadciśnieniem tętniczym w zależności od sposobu ukończenia ciąży”, czego efektem jest m. in. jedna z publikacji zawartych w cyklu.

Jest również uczestnikiem wieloośrodkowego badania prowadzonego we współpracy z Pracownią Technik Diagnostycznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz z Zakładem Psychologii Zdrowia Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach projektu „ Oceny zdrowia kobiet ciężarnych podczas pandemii Covid 19”.

C: Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej

- Dr n. med. Aneta Słabuszewska-Jóźwiak prowadzi od 2009 roku zajęcia ze studentami położnictwa i pielęgniarstwa Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM oraz wykłady i seminaria dla Wydziału Nauk o Zdrowiu. Czynnie uczestniczy również jako wykładowca w szkoleniu podyplomowym dla lekarzy specjalizujących się w położnictwie i ginekologii z ramienia CMKP.
- Była promotorem 5 prac magisterskich.
- Była promotorem pomocniczym w 3 ukończonych przewodach doktorskich
- Jest współautorem i współuczestnikiem 3 wieloośrodkowych projektów badawczych

- Była/jest recenzentem w 4 międzynarodowych czasopismach medycznych o wysokim współczynniku oddziaływania (IF)
- W 2019 r. była współautorem projektu kształcenia w chirurgii małoinwazyjnej, „POWER 2” finansowanego ze środków EU
- Odbyła 2 zagraniczne staże naukowo-szkoleniowe z ramienia ESGO w renomowanych ośrodkach ginekologii onkologicznej, tj.: w Pradze u Prof. Dawida Cibuli oraz w Madrycie u Prof. Ignacio Zapardiela, które to pobyty zaowocowały współpracą międzynarodową w zakresie detekcji węzła wartowniczego w nowotworach kobiecego narządu rodowego oraz rozwoju techniki zaotrzewnowej limfadenektomii okołoaortalnej.
- Jest aktywnym członkiem i działaczem ENYGO
- Jest członkiem 4 towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych

D: Wniosek końcowy

Uważam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Anety Słabuszewskiej- Józwiak oraz główne osiągnięcie naukowe, na który składa się cykl 5 monotematycznych publikacji jest znaczący i wartościowy. W mojej opinii spełnia on kryteria określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. Stąd, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej GUMED moją pozytywną opinię wraz z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Anety Słabuszewskiej-Józwiak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

