

Dr n.med. Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska

Adiunkt

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Załącznik nr 2

Do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat w języku polskim

AUTOREFERAT

Spis Treści

I. Dane osobowe	3
II. Wykształcenie	3
III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu	3
IV. Praca naukowa – podsumowanie na podstawie bibliometrii.....	4
V. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust .2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zmianami)	5
A. Wykaz prac	5
B. Wprowadzenie i uzasadnienie celu badań.....	8
C. Cel badań.....	8
D. Omówienie wyników badań.....	9
E. Podsumowanie głównego osiągnięcia naukowego.....	29
VI. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	30
A. Tematyka pozostałych prac badawczych.....	30
B. Streszczenia prac ze zjazdów międzynarodowych i krajowych opublikowane w suplementach czasopism.....	47

I. DANE OSOBOWE

Imię i Nazwisko : **Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska**

Tytuł naukowy: Doktor nauk medycznych

Stanowisko: Adiunkt

Adres służbowy : Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8

Tel. +48 81 724 48 41, + 48 81 724 47 69, Fax + 48 81 724 48 41

II. WYKSZTAŁCENIE

Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.

A. Uzyskanie dyplomu lekarza z wyróżnieniem – 1991 r. Akademia Medyczna w Lublinie

Uzyskanie tytułu specjalisty I stopnia z dziedziny położnictwa i ginekologii – 1995r.

Uzyskanie tytułu specjalisty II stopnia z dziedziny położnictwa i ginekologii – 1999r.

B. Uzyskanie tytułu doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii Akademii Medycznej w Lublinie 2000r.

praca doktorska pt: **„Wartość prognostyczna wybranych cytokin w rozpoznawaniu infekcji wewnątrzmacicznej w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego”**

Promotor pracy doktorskiej: prof. dr hab. Jan Oleszczuk

Recenzenci: prof. dr hab.med. Bożena Leszczyńska-Gorzelał, prof. dr hab. n. med. Przemysław Oszukowski

III. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

1. 1991-1992 staż podyplomowy w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie (obecnie Samodzielny Państwowy Szpital Kliniczny nr 4)
2. 1992-2004 asystent w Klinice Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego)
3. 2004 i nadal adiunkt w Katedrze i Klinice Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego)
4. 1992-1999 asystent w Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie (obecnie Samodzielny Państwowy Szpital Kliniczny nr 4)
5. 1999 i nadal starszy asystent w Klinice Położnictwa i Perinatologii Samodzielnego

Państwowego Szpitala Klinicznego nr 4 – działalność lecznicza, pełnienie dyżurów lekarskich

IV. PRACA NAUKOWA (PODSUMOWANIE na podstawie bibliometrii)

Jestem autorem i współautorem **16 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych**, z których 6 zostało opublikowanych w czasopismach z Impact Factor. Ich IF wynosi 11,351, a punktacja wg MNiSzW - 155 pkt.

Jestem autorem i współautorem **22 pełnotekstowych prac poglądowych**, z których 5 zostało opublikowanych w czasopismach z Impact Factor. Ich IF wynosi 8,530, a punktacja wg MNiSzW - 175 pkt.

Jestem współautorem **3 opisów przypadków** (MNiSzW 13 pkt).

Łącznie IF dla mojego dorobku: prace oryginalne, poglądowe i opisy przypadków wynosi 19,881, punktacja wg MNiSzW – 343 pkt.

W moim dorobku znajduje się również **26 streszczeń**: 15 ze zjazdów międzynarodowych i 11 ze zjazdów krajowych. Liczba **publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism** wynosi **10** (MNiSzW - 31 punktów)

Jestem także współautorem **2 podręczników oraz 25 rozdziałów** w podręcznikach krajowych oraz 21 publikacji o innym charakterze (MNiSzW – 126 pkt.)

Łączna punktacja mojego dorobku: prace oryginalne, poglądowe, opisy przypadków, publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism oraz rozdziały i podręczniki wynosi 19,881 punktów IF oraz 500 punktów MNiSzW.

Liczba cytowań wg bazy Web of Science™ Core Collection (bez autocytowań): 64

h-index wg bazy Web of Science™ Core Collection: 4

Liczba cytowań wg bazy Scopus (bez autocytowań): 97

h-index wg bazy Scopus: 5

Pełna analiza bibliometryczna mojego dorobku zawarta jest w Załączniku nr 6.

V. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST.2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R.O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. 2016r., poz. 882 ze zm. w Dz.U. z 2016r. poz. 1311)

Osiągnięcie naukowe zgłaszane do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl 10 publikacji naukowych pod wspólnym tytułem:

„Badania nad zespołem metabolicznym i jego elementami w ciąży i jej powikłaniach”

Sumaryczny IF dla prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi **15,408 (MNiSzW-199 punktów)**.

Jestem pierwszym autorem 3 prac cyklu o łącznym **IF 7,472 (MNiSzW-82 punkty)**.

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia, określające wkład każdego z nich w powstanie publikacji znajdują się w **załączniku nr 7**.

A. WYKAZ PRAC

1. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Szymula D, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Intercellular adhesion molecule and endogenous NOS inhibitor: asymmetric dimethylarginine in pregnant women with gestational diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2016;2016:1342643. doi: 10.1155/2016/1342643. bibliogr. poz. 32. Epub 2016 Feb 11.

IF-2,717, MNiSzW-25 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, wyborze metodyki, prowadzeniu i zbieraniu materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

Wyniki tej pracy prezentowane były również na sympozjum:

Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelał B, Szymula D, Oleszczuk J. Level of ADMA and s-ICAM-1 in pregnant women with GDM. W: 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy. Sorrento, March 26-28, 2009. Abstr. s. 413.

2. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Marciniak B, Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Nitric oxide in normal and preeclamptic pregnancy. Curr Pharm Biotechnol.

2011 May;12(5):743-9. bibliogr. poz. 87.

IF-2,805, MNiSzW-27 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, wyborze metodyki, stworzeniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

3. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Kimber-Trojnar Ź, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Polyunsaturated fatty acids in pregnancy and metabolic syndrome: a review. Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(1):84-99. bibliogr. poz.198.

IF-1,950, MNiSzW-30 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, stworzeniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

4. Mierzyński R, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Kimber-Trojnar Ź, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Anticoagulant therapy in pregnant patients with metabolic syndrome: a review. Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(1):47-63. bibliogr. poz.174.

IF-1,950, MNiSzW-30 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

5. Dłuski D, Mierzyński R, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. J Perinat Med. 2017 Aug 9. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2017-0059/jpm-2017-0059.xml. doi: 10.1515/jpm-2017-0059. bibliogr. poz. 30. [Epub ahead of print]

IF-1,577, MNiSzW-25 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, udziale w zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

6. Mierzyński R, Dłuski D, Darmochwał-Kolarz D, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B, Kimber-Trojnar Ź, Wańkiewicz A, Oleszczuk J. Intra-uterine growth retardation as a risk factor of postnatal metabolic disorders. Curr Pharm Biotechnol.

2016;17(7):587-96. bibliogr. poz.153.

IF-2,459, MNiSzW-25 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, udziale w zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

7. Kimber-Trojnar Ź, Marciniak B, Patro-Małysza J, Skórzyńska-Dziduszek K, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Gałczyński K, Trojnar M, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Is glyburide safe in pregnancy? Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(1):100-12. bibliogr. poz. 130.

IF-1,950, MNiSzW-30 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 20%.

8. Leszczyńska-Gorzelał B. Oleszczuk J, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Zespół metaboliczny. W: Położnictwo. T. 2. Medycyna matczyno-łłodowa. Red. nauk. tomu 2 : Grzegorz H. Bręborowicz, Tomasz Paszkowski.. Warszawa 2012, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 414-425, bibliogr. poz. 78.

MNiSzW-4 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy, korespondencji z Redakcją i Recenzentami. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 50%.

9. Michalak M, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Michałowska A, Sławatyński A, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Adipokiny i ich rola w medycynie perinatalnej. W: Zespół metaboliczny u kobiet - problem interdyscyplinarny. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzelał, Jana Oleszczuka. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Sekcja Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, s. 123-136, bibliogr. poz. 74.

MNiSzW-3 pkt. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i opracowaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

10. Michałowska A, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Michalak M, Mierzyński R, Leszczyńska-

Gorzela B, Oleszczuk J. Zaburzenia gospodarki lipidowej w ciąży. W: Zespół metaboliczny u kobiet - problem interdyscyplinarny. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela, Jana Oleszczuka.. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Sekcja Gestozy i Nadciśnienia w Cięży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, s. 115-121, bibliogr. poz. 30. (praca przeglądowa)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, przygotowaniu i napisaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu, zapewnieniu integralności pracy. Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

Zagadnienia zespołu metabolicznego i jego oddziaływania na ciążę były tematami wielu moich wykładów wygłoszonych na imienne zaproszenie:

- “Otyłość u ciężarnej – narastający problem położniczy” ; Konferencja Ginekologia i położnictwo – nowe trendy”, Poznań 2011r.
- “Rozpoznawanie zespołu metabolicznego” XXX Kongres PTG Lublin 2009r.
- “Zespół metaboliczny” posiedzenie Warszawskiego Oddziału PTG, Warszawa 2009r.
- “Patogeneza nadciśnienia w ciąży powikłanej cukrzycą” II Wielkopolska Konferencja Diabetologiczna „Powikłania cukrzycy jako problem interdyscyplinarny – rola zapalenia i stresu oksydacyjnego”, Poznań 2006r.

B. WPROWADZENIE I UZASADNIENIE CELU BADAŃ

Ciążę można określić jako przejściowy zespół metaboliczny, którego objawy nasilają się wraz z jej zaawansowaniem i którego część elementów jest nabyta. W prawidłowej ciąży obserwuje się analogicznie zmiany w gospodarce lipidowej, aktywację odpowiedzi immunologicznej, wzrost oporności na insulinę oraz wzrost stężenia czynników krzepnięcia. Obecność zespołu metabolicznego przed ciążą jest czynnikiem ryzyka rozwoju dysfunkcji łożyska pod postacią preeklampsji (postać matczyna), jego przedwczesnego oddzielenia lub zawału oraz cukrzycy ciążowej. Ryzyko tych powikłań jest tym większe, im więcej elementów zespołu jest obecnych przed ciążą.

C. CEL BADAŃ

Tematem wiodącym mojej pracy badawczej jest ocena związku zespołu metabolicznego z ciążą i jej powikłaniami w aspekcie metabolicznym, klinicznym oraz profilaktycznym.

D. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Zespół metaboliczny (ZM) definiuje się jako współwystępowanie powiązanych ze sobą metabolicznych czynników ryzyka, które sprzyjają rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2. Najważniejszym czynnikiem etiopatologicznym ZM jest insulinooporność i towarzysząca jej kompensacyjna hiperinsulinemia. Do pozostałych elementów ZM należy zaliczyć: upośledzoną tolerancję glukozy – cukrzycę, otyłość brzuszną, aterogenną dyslipidemię, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, uogólniony stan zapalny i nasilenie procesów zakrzepowych.

Zagadnienia te omówiłam w pracy nr 8 pt. „Zespół metaboliczny”.

Zdania co do pierwotnej przyczyny rozwoju zespołu metabolicznego są podzielone. Podkreśla się rolę insulinooporności i otyłości. Oporność na insulinę jest przyczyną zaburzeń metabolizmu węglowodanów, a ogniwem łączącym ją z otyłością i miażdżycą jest odczyn zapalny. W rozwoju elementów ZM takich jak hiperglikemia, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia krzepnięcia, centralną rolę odgrywa otyłość. Podłożem wszystkich zmian patogenetycznych obserwowanych w ZM ma być zwiększona masa tkanki tłuszczowej i jej aktywność prozapalna. Tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym o charakterze endokrynnym i parakrynnym, a wydzielane przez nią substancje prozapalne zwane adipokinami stanowią ważne ogniwo łączące nadmierną masę ciała, oporność na działanie insuliny, miażdżycę i cukrzycę typu 2. Adipokiny to grupa niejednorodnych pod względem budowy czy funkcji substancji. Są one syntetyzowane głównie w tkance tłuszczowej, ale ich źródłem jest także łożysko, tkanka jajnika, jednojądrzaste komórki krwi, śródbłonek naczyniowy, wątroba, mięśnie. Adipokiny są zaangażowane w utrzymanie równowagi energetycznej organizmu i z racji swoich funkcji biologicznych mogą stanowić ogniwo łączące otyłość, insulinooporność, miażdżycę i cukrzycę typu 2. Dotychczasowe badania wykazały, że stężenie adipokin koreluje z wartością wskaźnika BMI (body mass index). Stwierdzono, że redukcja masy ciała zmniejsza stężenie adipokin i markerów stanu zapalnego oraz jednocześnie koryguje insulinooporność.

Roli adipokin w patogenezie zespołu metabolicznego oraz ich roli w ciąży poświęciłam pracę nr 9 pt. „Adipokiny i ich rola w medycynie perinatalnej”.

Adipokiny działają w obrębie tkanki tłuszczowej (działanie autokryne i parakryne), jak też na narządy odległe (działanie endokryne). Przykładowymi adipokinami są: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, apelina, omentyna, grelina, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α tumor necrosis factor – α), interleukina 6 (IL-6), inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1), angiotensynogen, białko

przenoszące estry cholesterolu (CETP - cholesterol ester transfer protein), białko chemotaksji monocytów MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – vascular endothelial growth factor), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β – transforming growth factor β), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1 insulin-like growth factor 1), enzymy biorące udział w biosyntezie hormonów sterydowych i wiele innych. Wśród adipokin, które mają być odpowiedzialne za rozwój zespołu metabolicznego i insulinooporności najczęściej wymienia się rezystynę, leptynę, adiponektynę, TNF- α i IL-6. Źródłem **rezystyny** są adipocyty, monocyty i makrofagi, a insulinooporność ma być jednym z efektów jej nadmiernej syntezy. Rezystyna jest produkowana także w łożysku. W ciąży fizjologicznej występuje istotny wzrost stężenia rezystyny u matki w trzecim trymestrze. W przebiegu otyłości indukowanej dietą neutralizacja rezystyny za pomocą przeciwciał prowadzi do obniżenia stężenia glukozy we krwi oraz do poprawy insulinooporności. Główną rolą rezystyny jest utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii w warunkach głodowania. Jest to możliwe poprzez zwiększenie insulinooporności. Ponadto rezystyna indukuje produkcję innych adipokin: IL-6, TNF- α , IL-12, nasilając w ten sposób uogólniony proces zapalny towarzyszący otyłości. Rezystyna nasila ekspresję endoteliny-1 w komórkach śródbłonna, co może być jednym z elementów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia krwi w otyłości.

Rolą **leptyny** jest utrzymanie stabilnej masy ciała w okresie nadmiernej podaży pokarmu – jest hormonem hamującym łaknienie poprzez oddziaływanie na ośrodkowy układ nerwowy. Głównym jej źródłem jest biała tkanka tłuszczowa, łożysko, żołądek, mózg i mięśnie szkieletowe. Stężenie leptyny bezpośrednio koreluje z masą tkanki tłuszczowej i jest 2-3-krotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn z podobnym BMI. U osób otyłych z insulinoopornością lub cukrzycą typu 2 stwierdzono podwyższone stężenie leptyny w surowicy krwi - u większości z nich kluczowym problemem jest leptynoporność. Hiperleptynemia nasila odpowiedź zapalną, aktywację makrofagów, agregację płytek, akumulację cholesterolu w makrofagach w stanach hiperglikemii, co może prowadzić do powstania blaszek miażdżycowych i insulinooporności. Leptyna wykazuje z jednej strony działanie presyjne poprzez aktywację współczulnego układu nerwowego i zwiększenie biosyntezy endoteliny-1, z drugiej strony - relaksacyjne poprzez nasilenie ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu. Leptyna indukuje powstawanie reaktywnych form tlenu. Tkanka tłuszczowa płodu jest ważnym źródłem leptyny i jej stężenie koreluje z masą urodzeniową noworodka. Stwierdzono fizjologiczny spadek stężenia leptyny po porodzie u noworodków z normalną masą urodzeniową; u dzieci urodzonych jako hipotroficzne – z

rozpoznanym wewnątrzmacicznie ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego (IUGR – intrauterine growth restriction) obserwowane jest stałe lub nawet wyższe stężenie leptyny, które może być efektem nabytej przedporodowo leptynooporności, co w konsekwencji prowadzi do wystąpienia ZM i jego konsekwencji w późniejszym życiu.

Głównym biologicznym zadaniem **adiponektyny** jest zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę oraz działanie przeciwmiażdżycowe. Stężenie adiponektyny jest obniżone w przypadku osób z nadmierną masą ciała i koreluje odwrotnie z insulinoopornością w zespole metabolicznym. Za ograniczenie syntezy adiponektyny w otyłości i ZM ma być odpowiedzialny stres oksydacyjny związany z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej oraz insulina. Adiponektyna jest związkami aktywnym wobec naczyń krwionośnych. Jej działanie jest wielokierunkowe i obejmuje m.in.: nasilenie syntezy i uwalniania NO, zahamowanie indukowanej przez TNF- α ekspresji śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1) i E-selektyny. Ma działanie przeciwzapalne, przeciwdziała rozwojowi cukrzycy: zwiększa insulinowrażliwość tkanek obwodowych, hamuje glukoneogenezę w hepatocytach, zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych, produkcję mleczanów i zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych. Mnogość funkcji adiponektyny tłumaczy jej efekt hipotensyjny, przeciwcukrzycowy, przeciwzapalny oraz antyaterogenny. Wpływ adiponektyny na przebieg ciąży jest stale badany, a wyniki prowadzonych prac nie są jednoznaczne.

Znaczny wzrost stężenia **PAI-1** obserwowany jest w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2. Wykazano, że jego stężenie w osoczu jest wprost proporcjonalne do wartości BMI i obwodu talii, stężenia leptyny, glukozy, hipertrójglicerydemii oraz insulinooporności. W stanie zdrowia głównym źródłem PAI-1 w osoczu są hepatocyty i komórki śródbłonka, natomiast w otyłości biosynteza w adipocytach przewyższa powstawanie PAI-1 w innych tkankach. Ekspresję genu kodującego PAI-1 w adipocytach nasilają adipokiny prozapalne (TNF- α), a także wolne kwasy tłuszczowe, insulina i proinsulina, glukoza, glikokortykosteroidy oraz angiotensyna II. PAI-1 wpływa na rozwój insulinooporności związanej z otyłością, a przewlekle podwyższone stężenie PAI-1 jest współodpowiedzialne za procesy prozakrzepowe i progresję miażdżycy.

Wisfatyna produkowana jest głównie w trzewnej tkance tłuszczowej przez adipocyty i makrofagi, a jej synteza nasila się istotnie w otyłości. Wykazuje silne działanie prozapalne, nasilając syntezę cytokin prozapalnych. Ma działanie insulinomimetyczne - wiąże się i pobudza receptor insulinowy, obniżając stężenie glukozy, co może w pewnym stopniu stanowić mechanizm opóźniający wystąpienie cukrzycy u otyłych osób. **Waspina** jest

syntetyzowana w tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej, jej ekspresja rośnie ze wzrostem wartości BMI, ilości tkanki tłuszczowej i koreluje ze stężeniem glukozy w 2 godzinie testu obciążenia glukozą. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie rekombinowanej waspiny poprawia tolerancję glukozy i zwiększa insulinowrażliwość, co sugeruje jej działanie kompensacyjne i ochronne wobec insulinooporności. **Omentyna** jest adipokiną produkowaną głównie w trzewnej tkance tłuszczowej. Jej stężenie jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i znacząco obniża się w otyłości; dodatkowo koreluje ze stężeniem adiponektyny. Jej funkcja polega na zwiększaniu insulinowrażliwości – stymuluje insulinozależny wychwyty glukozy w mięśniach, wątrobie i tkance tłuszczowej. Wydaje się być adipokiną o korzystnym działaniu chroniącym przed rozwojem zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości.

*Praca Autorów: Mierzyński R., **Poniedziałek-Czajkowska E**, Dłuski D, Leszczyńska-Gorzela B. pt. „Adipokines and gestational diabetes mellitus: a review” została zakwalifikowana do druku w Ginekologii Polskiej.*

Nasilona biosynteza cytokin prozapalnych przez adipocyty jest przyczyną nie tylko uogólnionego stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna, zaburzeń w układzie hemostazy, ale także oporności tkanek na insulinę. Jednym z elementów łączących otyłość z insulinoopornością jest stres oksydacyjny uznawany za zjawisko pierwotne w rozwoju insulinooporności. W konsekwencji nadmiernej podaży do komórki substratów energetycznych pod postacią glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych (FFA - free fatty acids) dochodzi do nadmiernego uwalniania wolnych rodników tlenowych (ROS - reactive oxygen species). Komórka, broniąc się przed ROS, uruchamia mechanizmy obronne, które z jednej strony usuwają ROS, a z drugiej blokują dopływ substancji energetycznych. Nadmierne stężenie FFA w komórce hamuje transmisję sygnału w obrębie receptora insulinowego, przyczynia się do rozwoju insulinooporności oraz hamowania wychwyty glukozy. W tym kontekście insulinooporność można rozpatrywać jako mechanizm obronny komórki. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej trzewnej jest związana z opornością adipocytów na działanie insuliny i nasileniem lipolizy, co w konsekwencji, z powodu zwiększonej podaży i akumulacji FFA, pogłębia insulinooporność, odpowiada za rozwój hiperinsulinemii i hiperglikemii. Długotrwałe działanie nadmiernego stężenia FFA w osoczu i ROS odpowiada za uszkodzenie komórek β w trzustce i ograniczenie syntezy insuliny. Uważa się, że najważniejszym mechanizmem wywołującym oporność na insulinę jest zaburzenie komórkowego przekazywania sygnału insulinowego w tkankach docelowych.

Zespół metaboliczny i ciąża są specyficznymi stanami prozakrzepowymi związanymi ze wzrostem stężenia czynników prokoagulacyjnych i zahamowaniem procesu fibrylizacji.

Predyspozycji do zakrzepicy oraz jej leczeniu w zespole metabolicznym i w ciąży poświęciłam pracę nr 4 pt. „Anticoagulant therapy in pregnant patients with metabolic syndrome: a review”.

Obserwowany jest 4-krotny wzrost częstości epizodów zakrzepicy żyłnej (VTE – venous thromboembolism) w ciąży i aż 14-krotny w połogu. Opisano związek między zespołem metabolicznym a występowaniem epizodów zakrzepowo-zatorowych, co spowodowane jest wzrostem stężenia czynników prozakrzepowych takich jak PAI-1, fibrynogenu, czynnika VII i VIII, czynnika von Willebranda oraz aktywacją komórek śródbłonna, spowodowaną wzrostem stężenia krążących molekuł adhezyjnych takich jak ICAM i VCAM. Otyłość jest łączona z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy z uwagi na towarzyszący jej wzrost stężenia czynnika tkankowego (TF – tissue factor) oraz aktywację płytek krwi. Szczególnie interesująca jest rola TF, który poprzez receptory PAR1 i PAR2 (protease activated receptors) odgrywa istotną rolę nie tylko w procesie krzepnięcia i fibrynolizy, ale także w patogenezie przewlekłego stanu zapalnego w ZM. W zespole metabolicznym procesy fibrynolizy są ograniczone z uwagi na istotny wzrost stężenia PAI-1 i efekt ten jest wzmocniony w przypadku trombofilii wrodzonej – hiperhomocysteinemii. U otyłych pacjentów obserwowane jest nasilenie stresu oksydacyjnego, który poprzez aktywację płytek i uszkodzenie śródbłonna również odpowiada za stan nadkrzepliwości. Terapia przeciwzakrzepowa może być konieczna w ciąży jako leczenie VTE lub jako jego profilaktyka. Epizod VTE w ciąży może być też pierwszą manifestacją trombofilii wrodzonych lub nabytych, które zwiększają także ryzyko innych powikłań ciąży takich jak nawracające poronienia, stan przedrzucawkowy (PE – preeclampsia) czy IUGR. Uważa się, że zespół metaboliczny jako przewlekły stan zapalny i prozakrzepowy może mieć udział w patogenezie nawracających poronień, a stosowanie drobnocząsteczkowej heparyny i/lub aspiryny od momentu koncepcji zmniejsza ich ryzyko. W dostępnej literaturze nie znalazłam odniesienia do leczenia przeciwzakrzepowego u ciężarnych z zespołem metabolicznym: pośrednio można rozważać dane płynące z publikacji dotyczących leczenia i profilaktyki przeciwzakrzepowej w powikłaniach, które mogą być związane z zespołem metabolicznym takimi jak stan PE, cukrzyca, VTE oraz otyłość. Wśród aktualnie stosowanych leków przeciwzakrzepowych należy wymienić: heparynoidy (heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe, antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol), leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy) oraz nowe doustne leki przeciwzakrzepowe. W chwili obecnej zasadniczym lekiem przeciwzakrzepowym w ciąży są heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH – low molecular weight heparin) z uwagi na bezpieczeństwo ich

stosowania, przewidywalną odpowiedź przeciwzakrzepową i wygodę stosowania profilaktycznego. Obecnie najczęściej stosowana jest enoksyparyna i deltaparyna.

Wykazano działanie przeciwzapalne heparyny niefrakcjonowanej (UFH - unfractionated heparin i także LMWH, które polega na ograniczaniu syntezy cytokin prozapalnych oraz hamowaniu adhezji monocytów do komórek śródbłonna naczyniowego, co może być jednym z elementów przemawiającym za ich korzystnym wpływem u chorych z zespołem metabolicznym. Stosowanie heparynoidów jest związane z występowaniem działań ubocznych wśród których należy wymienić: krwawienie, trombocytopenię indukowaną heparyną (HIT – heparin-induced thrombocytopenia) oraz osteoporozę. HIT jest powikłaniem obserwowanym u ok. 3% leczonych przede wszystkim UFH i jest wynikiem reakcji immunoglobulin (głównie IgG) przeciwko kompleksowi heparyna – PF4 i łączenia się z receptorami błonowymi trombocytów. Prowadzi to nie tylko do zmniejszenia liczby płytek, ale również ich aktywacji, co w efekcie jest przyczyną wzrostu ryzyka zakrzepicy. Ryzyko rozwoju HIT w ciąży u pacjentek leczonych LMWH jest niższe niż w populacji ogólnej.

Aspiryna w małych dawkach jest najpopularniejszym lekiem przeciwplateczkowym. Hamuje metabolizm kwasu arachidonowego (AA – arachidonic acid), co prowadzi do zahamowania przekształcania AA do prostaglaniny H₂, która jest prekursorem tromboksanu i prostacykliny. Małe dawki aspiryny w większym stopniu hamują syntezę tromboksanu niż prostacykliny, co klinicznie przekłada się na działanie przeciwzakrzepowe – zahamowanie zależnej od tromboksanu agregacji płytek oraz profilaktykę skurczu naczyń krwionośnych. W przypadku ZM wykazano, że aspiryna wpływa na zmniejszenie stężenia wykładników stanu zapalnego, ale uznaje się, że tradycyjny mechanizm działania aspiryny nie tłumaczy jej właściwości przeciwzapalnych. Uwzględnia się rolę lipoksyn, w których syntezę zaangażowany jest kwas acetylosalicylowy (ATL- aspirin triggered lipoxins). ATL mają wiele funkcji biologicznych wśród których należy wymienić właściwości przeciwzapalne: hamowanie chemotaksji neutrofilii, reakcji między leukocytami i komórkami śródbłonna, aktywacji NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), uwalniania TNF- α oraz nasilenie syntezy tlenku azotu i zablokowanie produkcji wolnych rodników tlenowych w komórkach śródbłonna. Wszystkie te właściwości aspiryny powodują, że jest ona zalecana u pacjentów z zespołem metabolicznym jako profilaktyka incydentów sercowo-naczyniowych. Z drugiej strony, opisywana jest oporność na aspirynę wśród pacjentów z MS, która tłumaczona jest niezależną od tromboksanu aktywacją płytek, genetycznie uwarunkowaną lub zależną od hiperlipidemii wraz z wrażliwością na kolagen oraz stresem oksydacyjnym. Płytki u osób chorych na cukrzycę dodatkowo są aktywowane poprzez nadekspresję molekuł adhezyjnych.

Stąd niewykluczone, że część chorych z MS będzie wymagała wyższych profilaktycznych dawek aspiryny.

Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa, mogę stwierdzić, że podawanie LMWH w połączeniu lub oddzielnie z aspiryną w małych dawkach, może być skuteczne w profilaktyce powikłań ciąży takich jak preeklampsja, IUGR związanych z ciążowym zespołem metabolicznym, zwłaszcza u otyłych pacjentek.

Za zaburzenia krzepnięcia i pojawienie się powikłań ciążowego zespołu metabolicznego: PE, przedwczesnego oddzielenia się łożyska i IUGR mogą być odpowiedzialne trombofilie zarówno wrodzone jak i nabyte. Badania nad tym zagadnieniem są przedmiotem pracy nr 5 pt. „Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia”.

Wśród trombofilii wrodzonych należy wyróżnić mutację czynnika V Leiden, hiperhomocysteinemię, niedobór naturalnych antykoagulantów: białka C, S i antytrombiny. Celem powyższej pracy była ocena częstości występowania trombofilii wrodzonych u kobiet z powikłaniami ciąży: preeklampsją, IUGR i przedwczesnym oddzieleniem łożyska oraz zbadanie wpływu tych trombofilii na wyżej wymienione powikłania, których występowanie może być związane z zespołem metabolicznym. Badania prowadziłam u 162 kobiet: grupa kobiet z ciążami powikłanymi wynosiła 101, w grupie kontrolnej znalazło się 61 zdrowych ciężarnych. Co ciekawe, u pacjentek w obu grupach średnia wartość BMI wynosiła odpowiednio 28,43 i 28,20 kg/m² – pacjentki w obu grupach charakteryzowały się nadwagą. U 32 kobiet zdiagnozowana została trombofilia: 7 u kobiet w grupie kontrolnej i 25 w grupie z powikłaniami ciąży. U wszystkich kobiet zostały ocenione następujące parametry układu krzepnięcia: oporność na aktywowane białko C (APC-R – activated protein C resistance), poziom wolnego białka S, aktywność białka C, poziom antytrombiny III i homocysteiny. U wszystkich 32 pacjentek z trombofilią stwierdzono istotnie statystycznie niższy poziom białka S – przyjęto wartości graniczne 30% w II i 24% w trzecim tryestrze. U żadnej ciężarnej z trombofilią nie stwierdzono niedoboru białka C, ale w grupie kobiet z powikłaniami ciąży poziom białka C był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. Częstość APC-R nie różniła się między ciężarnymi z prawidłowym i powikłanym przebiegiem ciąży, natomiast poziom AT III były istotnie niższy u kobiet z preeklampsją w porównaniu do grupy kontrolnej; grupa kobiet z trombofilią charakteryzowała się niższym poziomem AT III w stosunku do zdrowych ciężarnych, ale różnica nie była istotna statystycznie. Stężenia homocysteiny były porównywalne w obu grupach ciężarnych. Wyniki dotychczas opublikowanych badań wiążących trombofilie wrodzone z powikłaniami ciąży, w tym stanem przedrzucawkowym,

IUGR czy przedwczesnym oddzieleniem się łożyska, są niejednoznaczne. Może być to tłumaczone częściowo różnicami genetycznymi badanych populacji, kryteriami włączenia do badań czy oceną innych wykładników trombofilii wrodzonych takich jak mutacja czynnika V Leiden czy MTHFR (MTHFR - metylenetetrahydrofolate reductase).

Na podstawie przeprowadzonych przeze mnie i Zespół badań należy stwierdzić, że trombofilia towarzyszy powikłaniom ciąży jak preeklampsja, IUGR i przedwczesne oddzielenie się łożyska, choć niewielka część trombofilii może przebiegać bez powyższych komplikacji. Ponieważ u wszystkich kobiet z trombofilią był stwierdzony niedobór białka S, wydaje się, że jest to najczęstszy rodzaj trombofilii wrodzonych. Wzrost stężenia białka C powyżej normy towarzyszy powikłaniom ciąży, a pacjentki z preeklampsją charakteryzuje istotnie niższy poziom antytrombiny III. W mojej ocenie istnieje potrzeba zaproponowania badań w kierunku trombofilii wrodzonych – przede wszystkim oceny stężenia białka S, C i AT III u kobiet z wywiadem obciążonym PE, IUGR i przedwczesnym oddzieleniem łożyska jako uzasadnienie wdrożenia odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej w celu uniknięcia powyższych powikłań ciąży.

Temat związku nadciśnienia, w tym także wszelkich postaci nadciśnienia w ciąży z zespołem metabolicznym podjęłam w pracy nr 8 pt. „Zespół metaboliczny”

Istnieje coraz większa liczba dowodów na związek występowania nadciśnienia tętniczego z otyłością i insulinoopornością. Wykazano, że częstość nadciśnienia jest proporcjonalna w sposób ciągły do wartości BMI niezależnie od płci i wynosi 15% przy BMI <25 kg/m² i aż 40% u osób z BMI ≥30 kg/m². Do czynników etiologicznych nadciśnienia tętniczego w ZM należy także zaliczyć zaburzenia hemodynamiczne towarzyszące otyłości oraz wzrost oporu naczyń obwodowych związany z zaburzoną funkcją komórek śródbłonna, opornością na insulinę oraz wpływem adipokin. Przyczyn uszkodzenia śródbłonna można upatrywać w oporności na insulinę, „ostrej hiperglikemii”, dyslipidemii, a także w narażeniu na przewlekły proces zapalny oraz w podatności uwarunkowanej genetycznie. Czynniki, które mają niekorzystny wpływ na śródbłonek są: wolne kwasy tłuszczowe, cytokiny prozapalne, wolne rodniki tlenowe i nadtlenki lipidów. Badania nad działaniem insuliny doprowadziły do odkrycia, że hormon ten ma nie tylko działanie metaboliczne, ale również naczyniowe. W warunkach fizjologicznych insulina powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych poprzez stymulację syntezy tlenku azotu (NO – nitric oxide) i wpływa w ten sposób na rekrutację kapilarów „torując” sobie drogę do tkanek i narządów docelowych. W efekcie metabolicznym pośredniczy enzym kinaza 3- fosfatydyloinozytolu (PI3K-phosphatidylinositol-3 kinase), która odpowiada za wykorzystanie glukozy w tkankach obwodowych i syntezę NO w

komórkach śródbłonka. Efekt naczyniowy insuliny jest katalizowany poprzez kinazę białkową aktywowaną mitogenem (MAPK-mitogen-activated protein kinase) i wyraża się nasileniem syntezy PAI-1 i ET-1 w komórkach śródbłonka. W stanach oporności na insulinę, z niewyjaśnionych dotychczas powodów, zablokowany jest szlak, w którym pośredniczy PI3K w obrębie mięśni szkieletowych i śródbłonka, natomiast aktywny pozostaje szlak katalizowany przez MAPK. Ograniczenie syntezy NO przez komórki śródbłonka odpowiada za skurcz naczyń krwionośnych, nasilenie migracji komórek mięśni gładkich ściany naczyń i ich przerost, przyspieszenie agregacji płytek i procesów wykrzepiania. Uszkodzony śródbłonek nie reaguje adekwatnie na działanie insuliny, co wyraża się nie tylko ograniczoną syntezą NO, ale również utrudnionym działaniem insuliny w narządach docelowych. Stwierdzono, że uszkodzenie śródbłonka poprzedza rozwój cukrzycy typu 2 niezależnie od innych czynników ryzyka. W cukrzycy wykazano zmniejszenie syntezy i nieprawidłową reakcję ściany naczyń na działanie tlenu azotu. W tym kontekście nie dziwi fakt, że leki poprawiające funkcję śródbłonka powodują jednocześnie wzrost wrażliwości na insulinę. Obecność objawów ZM przed ciążą stanowi czynnik ryzyka rozwoju preeklampsji, dlatego częściej pojawia się ona u kobiet z opornością na insulinę, w przebiegu zespołu policystycznych jajników, przy nadmiernym przyroście masy ciała i/lub wysokim wskaźniku BMI. Do wspólnych elementów łączących PE z zespołem metabolicznym należy zaliczyć: 1. zaburzenia krzepnięcia, które pojawiają się jeszcze przed manifestacją objawów klinicznych, 2. dyslipidemię i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych odpowiedzialnych za rozwój oporności na insulinę w mięśniach i wątrobie, 3. nasilenie odpowiedzi immunologicznej o typie prozapalnym już w I i II trymestrze. Wzrastająca w przebiegu prawidłowej ciąży oporność na insulinę jest uważana za jeden z czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia ciążowego i preeklampsji niezależnie od innych czynników ryzyka np. otyłości, wieku i poprzedza ich rozwój. Ryzyko rozwoju PE wzrasta dwukrotnie na każde 5-7 kg/m² wartości BMI przed ciążą i pozostaje stałe nawet po wykluczeniu pacjentek z cukrzycą, przewlekłym nadciśnieniem czy ciążą mnogą. Na ryzyko rozwoju nadciśnienia ciążowego czy PE ma wpływ także przyrost masy ciała w ciąży oraz dystrybucja tkanki tłuszczowej – wyższe ryzyko dotyczy kobiet z sylwetką „jabłka”. U kobiet, które przeszły PE w późniejszym życiu częściej obserwuje się rozwój nadciśnienia tętniczego, chorobę niedokrwienną serca i zawały oraz chorobę zakrzepowo-zatorowa czyli te schorzenia, które są także charakterystycznymi powikłaniami zespołu metabolicznego lub stanowią integralną jego część. Dodatkowo uważa się, że w rokowaniu dla tej grupy kobiet najistotniejsze znaczenie ma nie sama wartość ciśnienia tętniczego w ciąży, a całość zaburzeń metabolicznych towarzyszących preeklampsji.

Panuje opinia, że to stan metaboliczny przed ciążą bardziej niż sama ciąża czy PE może być odpowiedzialny za rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nadwaga i otyłość są uznanymi czynnikami rozwoju cukrzycy ciążowej. Jest ona obserwowana u 24,5% otyłych kobiet i zaledwie u 2,2% nieotyłych. Ciężarne z GDM charakteryzują się wyższym stopniem insulinooporności po porodzie, otyłości typu brzuszego i wyższym wskaźnikiem BMI. Obserwuje się u nich dodatkowo dysfunkcję komórek β trzustki i nasiloną hiperlipidemię. Dlatego cukrzyca ciążowa może być traktowana jako przejściowa manifestacja długo trwającego zespołu metabolicznego.

Funkcja tlenu azotu w patogenezie nadciśnienia i preeklampsji w zespole metabolicznym jest tematem pracy nr 2 pt. „Nitric oxide in normal and preeclamptic pregnancy”.

Tlenek azotu jest molekułą wykazującą wiele biologicznych funkcji. Reguluje napięcie naczyniowe, przepływ krwi poprzez aktywację cGMP (cGMP - cyclic guanosine monophosphate) w obrębie mięśniówki gładkiej ściany naczyń krwionośnych. Zaburzenia w syntezie i transporcie NO znajdują odzwierciedlenie w dysfunkcji śródbłonna, nadciśnieniu tętniczym i rozwoju aterosklerozy, które są istotnymi elementami zespołu metabolicznego. Ze względu na niewielkie rozmiary cząsteczki, NO łatwo przenika przez błony komórkowe bez pośrednictwa układów transportujących. NO ma także istotne znaczenie w procesach reprodukcyjnych, przede wszystkim w obrębie macicy i łożyska. Jest cząsteczką biorącą udział w procesach inwazji trofoblastu, regulującą przepływ krwi w układzie maciczo-łożyskowym i płodowo-łożyskowym, zapobiegającą agregacji i adhezji płytek krwi oraz leukocytów w przestrzeniach międzykosmkowych oraz procesom apoptozy trofoblastu. Zmiany naczyniowe obserwowane w ciąży fizjologicznej: zmniejszenie oporu obwodowego naczyń, wzrost wyrzutu serca, są związane ze wzrostem ilości endogennego NO. W organizmie NO powstaje na drodze oksydacji z L-argininy w reakcji katalizowanej przez kilka izoform enzymu syntazy tlenu azotu (NOS). W reakcji konieczna jest obecność tlenu cząsteczkowego i kofaktorów. Opisano 3 izoformy NOS: neuronalną (nNOS), indukowalną (iNOS) i endotelialną (eNOS). Pod wpływem nNOS i eNOS są syntetyzowane niewielkie ilości NO, natomiast pobudzenie iNOS przez mediatory prozapalne doprowadza do niekontrolowanego uwalniania dużych ilości NO, który jest odpowiedzialny za nasiloną relaksację naczyń krwionośnych we wstrząsie septycznym. Jest to dowód na zarówno ochronną, jak i uszkodzającą rolę NO, która zależy od nasilenia i czasu trwania jego syntezy. Syntaza NO pochodzenia endotelialnego odpowiada za przepływ krwi do wrażliwych na insulinę tkanek i narządów (mięśnie szkieletowe, tkanka tłuszczowa, wątroba) i aktywność

tego enzymu jest zaburzona w przypadku oporności na insulinę. Zahamowanie eNOS prowadzi do zaburzeń w mikrokrążeniu i hamuje wychwyt glukozy przez mięśnie w odpowiedzi na insulinę. Wzrost aktywności eNOS w ciąży nie został jednoznacznie wyjaśniony, ale jednym z elementów odpowiedzialnych może być istotnie wyższe stężenie estrogenów. Nieenzymatyczna synteza NO obejmuje jego powstanie z azotynów, szczególnie w warunkach kwasicy i jest ona istotna w przypadku zaburzonej klasycznej drogi syntezy przy udziale NOS. Syntazy NO mogą również generować powstanie O₂⁻. Interakcja między NO a O₂⁻ prowadzi do powstania nadtlenoazotynu, cząstki cytotoksycznej, która jest odpowiedzialna m.in. za oksydację białek i peroksydację lipidów.

Prekursorem NO jest L-arginina, która została uznana za niezbędny aminokwas dla spermatogenezy, rozwoju i wzrostu zarodka i płodu podobnie jak dla utrzymania prawidłowego napięcia ściany naczyń. Źródłem L-argininy są owoce morza i algi, arbuzy, orzechy, mięso, białka ryżu i soi. Zaburzony metabolizm L-argininy może odpowiadać za nieadekwatną syntezę NO. Arginina jest substratem zarówno dla NOS jak i arginazy, która ograniczając dostępność argininy, hamuje syntezę tlenu azotu. W przypadku braku argininy, NOS zmienia się w enzym generujący wolne rodniki tlenowe.

NO działa bezpośrednio jako czynnik wazorelaksacyjny: małe ilości NO są w sposób ciągły syntetyzowane w śródbłonku, utrzymując rozluźnienie naczyń krwionośnych i znoszą działanie czynników wazokonstrykcyjnych. Uwzględniając biologiczną, podstawową funkcję NO, jego niedobór może mieć istotny udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego, a w ciąży stanu przedzucawkowego. Sugeruje się, że zaburzenia w układzie NOS i NO są obecne w pre eklampsji i przyczyniają się do dysfunkcji śródbłonka, która jest charakterystyczna i dla PE i dla zespołu metabolicznego. NO wydaje się także wpływać na aktywację i agregację płytek – kolejny element ZM. Dane dotyczące łożyskowej syntezy są rozbieżne. Niezależnie od niej wydaje się, że w PE biodostępność NO może być ograniczona np. w efekcie hipoksji, przy nadmiarze wolnych rodników tlenowych. Przemawia za tym obserwacja, że w PE ekspresja eNOS w łożysku, podobnie jak synteza NO, są niezmiennie.

Chociaż dostępna literatura nie potwierdza w sposób jednoznaczny związku zaburzeń syntezy NO w patogenezie pre eklampsji, koncepcja zastosowania substancji wpływających na wzrost jego syntezy wydaje się atrakcyjna jeśli chodzi o profilaktykę. Jak dotąd żadne rekomendacje dotyczące zastosowania donorów tlenu azotu – nitrogliceryna (gliceryl trinitrate) lub jego prekursorów – L-arginina, nie zostały sformułowane ani w odniesieniu do stanu przedzucawkowego, ani zespołu metabolicznego.

O inhibitorze eNOS i sICAM w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową traktuje moja

praca nr 1 pt. „Intercellular adhesion molecule and endogenous NOS inhibitor: asymmetric dimethylarginine in pregnant women with gestational diabetes mellitus”.

Istnieje wiele dowodów przemawiających za rolą dysfunkcji śródbłonna w rozwoju insulinooporności. Dysfunkcja śródbłonna jest definiowana jako częściowa lub całkowita utrata równowagi między wpływem czynników wazokonstrykcyjnych i wazodilatacyjnych, czynników wzrostu i czynników hamujących wzrost, czynników pro- i antyaterogennych czy czynników pro- i przeciwzakrzepowych. Najczęściej jednak termin dysfunkcja śródbłonna odnosi się do zależnej od śródbłonna relaksacji naczynia spowodowanego utratą NO w jego ścianie. Jedną z metod oceny funkcji śródbłonna jest oznaczanie stężenia markerów jego aktywacji, do których należy s-ICAM zaangażowana w proces regulacji adhezji leukocytów do śródbłonna i migracji leukocytów. Stężenie tej molekuly jest istotnie podwyższone w przypadku nietolerancji glukozy i cukrzycy t.2. Zaburzenie biodostępności NO jest kluczowym elementem w rozwoju dysfunkcji śródbłonna. Należy podkreślić, że insulina ma bezpośredni wpływ na śródbłonek i mięśnie gładkie naczyń, zwiększając przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe. Syntaza NO pochodzenia endotelialnego odpowiada za przepływ krwi do wrażliwych na insulinę tkanek i narządów, i aktywność tego enzymu jest zaburzona w przypadku oporności na insulinę. Zahamowanie eNOS prowadzi do zaburzeń w mikrokrążeniu i hamuje wychwyt glukozy przez mięśnie w odpowiedzi na insulinę. Wykazano, że inhibitor eNOS - asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna i zależnej od niego relaksacji naczyń krwionośnych. Insulina i ADMA mają przeciwstawne działanie w odniesieniu do syntezy NO. Istnieje wiele obserwacji wskazujących na to, że ADMA przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna i hamując eNOS zmniejsza syntezę NO. Insulina ma natomiast bezpośredni efekt wazodilatacyjny poprzez stymulację produkcji NO w komórkach *endothelium*. W stanie insulinooporności to działanie insuliny jest znacznie ograniczone. Nadmiar ADMA może znieść zależną od insuliny relaksację naczyń krwionośnych i promować rozwój insulinooporności. W czasie prawidłowej ciąży stężenie ADMA obniża się w miarę jej zaawansowania; w przypadku PE jest ono podwyższone. Niższe stężenie ADMA w ciąży fizjologicznej w porównaniu do nieciążarnych jest tłumaczone wysoką aktywnością enzymu degradującego ADMA lub może być wykładnikiem adaptacji do ciąży.

Zarówno s-ICAM jak i ADMA są uznawane za wykładniki zaburzenia funkcji *endothelium*. Przedmiotem powyższej pracy była ocena stężenia s-ICAM i ADMA jako wykładników zaburzeń funkcji śródbłonna u ciężarnych z GDM. Były one oceniane we krwi 56 ciężarnych z GDM oraz u 25 zdrowych ciężarnych. Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie

wiekami, zaawansowaniem ciąży w chwili włączenia do badania. Grupa ciężarnych z GDM charakteryzowała się istotnie wyższym wskaźnikiem BMI oraz stężeniem białka C-reaktywnego w porównaniu do zdrowych ciężarnych. W grupie badanej stężenie ADMA było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej, natomiast stężenie s-ICAM było w tej grupie istotnie wyższe w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziłam, że ciężarne z GDM charakteryzują się wyższą masą ciała, z towarzyszącym odczynem zapalnym o niewielkim nasileniu, a podwyższone stężenie s-ICAM w tej grupie kobiet jest wykładnikiem aktywacji i jednocześnie dysfunkcji śródbłonna. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że s-ICAM może być uznany za czynnik predykcyjny rozwoju cukrzycy t. 2 u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową. Sugeruje to przewlekłą dysfunkcję śródbłonna, której towarzyszyć może wzrost ryzyka powikłań metabolicznych oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Obniżone stężenie ADMA w tej grupie pacjentek może zostać uznane za naturalny mechanizm obronny przed ograniczeniem syntezy NO spowodowanej zaburzoną działaniem insuliny i zaburzeniem funkcji śródbłonna. W przedstawionym badaniu wykazałam, że stężenie ADMA jest istotnie niższe u ciężarnych GDM w porównaniu do grupy kontrolnej, co nie potwierdza wcześniejszych obserwacji w tej grupie pacjentek. W innych badaniach wykazano, że stężenie ADMA było istotnie niższe u otyłych dzieci chorych na cukrzycę w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami. Dodatkowo stężenie ADMA było ujemnie skorelowane z poziomem glikemii. Stwierdzono, że przewlekła hiperglikemia może negatywnie wpływać na syntezę ADMA lub nasilać jej metabolizm. Sugeruje się, że w warunkach hiperglikemii ograniczenie syntezy ADMA może być czynnikiem ochronnym wobec uszkodzenia *endothelium*. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunęłam następujące wnioski:

1. Ciężarne z GDM charakteryzują się podwyższonym stężeniem s-ICAM-1, co odzwierciedla aktywację i dysfunkcję śródbłonna w tej grupie kobiet.
2. Obniżone stężenie ADMA w tej grupie ciężarnych wydaje się być mechanizmem ochronnym przed ograniczeniem syntezy NO spowodowanym zaburzoną działaniem insuliny i uszkodzeniem śródbłonna.

Udowodniono istnienie ścisłego związku między insulinoopornością a zaburzeniami lipidowymi, co jest tematem kolejnej mojej pracy nr 10 pt. „Zaburzenia gospodarki lipidowej w ciąży”.

Konsekwencją oporności na insulinę jest wzrost stężenia FFA (FFA - free fatty acids) we krwi, które transportowane są do wątroby, gdzie w nadmiarze syntetyzowane są lipoproteiny VLDL (VLDL - very low density lipoproteins). Insulinooporność osłabia aktywność lipazy

lipoproteinowej, której działanie determinuje tempo usuwania lipoprotein bogatych w trójglicerydy. Nasiloną biosynteza VLDL i zmniejszona ich degradacja są odpowiedzialne za wzrost stężenia trójglicerydów w osoczu krwi. Hipertrójglicerydemia i duże stężenie VLDL stymuluje wymianę estrów cholesterolu i trójglicerydów między lipoproteinami VLDL a HDL (HDL - high density lipoprotein) i LDL (LDL – low density lipoprotein). Proces ten prowadzi do powstania cząsteczek HDL i LDL bogatych w trójglicerydy. Bogate w trójglicerydy cząsteczki HDL, z uwagi na zmienioną budowę, nie mogą pełnić swojej roli w zapobieganiu wystąpienia zmian miażdżycowych w naczyniach. Wśród przeciwmiażdżycowych działań HDL należy wymienić usuwanie cholesterolu z makrofagów znajdujących się w ścianie naczyń, zapobieganie wiązaniu komórek stanu zapalnego do śródbłonna naczyniowego, a następnie ich infiltracji do warstwy wewnętrznej naczyń, obniżanie stężenia markerów stanu zapalnego, zmniejszanie utleniania lipoprotein małej gęstości LDL oraz działanie przeciwzakrzepowe. Dyslipidemia to istotny wyznacznik zespołu metabolicznego, charakterystyczny także dla ciąży. Wysokie stężenie trójglicerydów w zespole metabolicznym jest związane z rozwojem przewlekłego odczynu zapalnego, z dysfunkcją śródbłonna oraz skłonnością do nadkrzepliwości.

W ciąży fizjologicznej, w wyniku zmian metabolicznych i hormonalnych, dochodzi początkowo do zmniejszenia stężenia lipidów w I trymestrze, a następnie ich stopniowego wzrostu, osiągającego szczyt tuż przed porodem. Stwierdzono dodatnią korelację między zmianami stężenia lipidów i lipoprotein a zmianami stężenia hormonów: estrogenów, progesteronu, prolaktyny i laktogenu łożyskowego. Estrogeny wydają się odgrywać w tym procesie kluczową rolę; ich działanie uzupełniane jest przez inne hormony oraz narastającą w przebiegu ciąży insulinooporność. W warunkach fizjologicznych insulina zmniejsza wytwarzanie bogatych w TG (TG – triglycerides) lipoprotein VLDL. W stanie oporności na insulinę wzrasta w wątrobie podaż TG i jednocześnie znika hamujące działanie insuliny w odniesieniu do syntezy VLDL. W czasie ciąży obserwuje się również zwiększoną aktywność lipazy wątrobowej i lipazy lipoproteinowej, co w efekcie doprowadza do wzrostu syntezy TG w wątrobie i zmniejszenia katabolizmu TG na poziomie tkanki tłuszczowej. Zaobserwowano, że dyslipidemia w ciąży jest związana z takimi powikłaniami położniczymi jak PE i GDM które mogą być elementami „przejściowego, ciążowego” zespołu metabolicznego. W preeklampsji stężenie lipidów jest 1,5-2 razy wyższe niż u zdrowych ciężarnych i pojawia się już na początku ciąży. Hiperlipidemia sprzyja produkcji nadtlenków lipidów i zmienia równowagę substancji naczynioaktywnych, co w rezultacie prowadzi do dysfunkcji śródbłonna i skurczu naczyń krwionośnych, które są charakterystyczne dla stanu

przedrzucawkowego. Stwierdzono, że otyłe ciężarne ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) są bardziej narażone na jego rozwój. Cukrzyca jest znanym czynnikiem indukującym dyslipidemię; pojawienie się GDM zmienia metabolizm lipidów. Insulinooporność i hiperinsulinemia powodują wzmożoną syntezę lipoprotein bogatych w TG z jednoczesnym upośledzeniem ich katabolizmu, co doprowadza do wzbogacenia VLDL w cholesterol, zaś HDL i LDL w trójglicerydy. Wykazano, że wzrost stężenia TG o 20 mg/dl wiąże się z 10% wzrostem ryzyka GDM. Podwyższone stężenie TG obserwowane w cukrzycy w połączeniu ze wzmożoną aktywnością lipazy w łożysku stanowi dodatkowe źródło substancji odżywczych dla płodu i wspólnie z hiperglikemią może odpowiadać za rozwój makrosomii oraz rozwój wad cewy nerwowej u płodu. Nadmiar TG oraz FFA może przyczyniać się także do tworzenia ceramidów nasilających proces apoptozy i wzmacniających embriotoksyczne działanie glukozy.

W pracy nr 7 pt. „Is glyburide safe in pregnancy?” przedstawiłam możliwości leczenia cukrzycy ciążowej przy użyciu gliburydu – doustnego leku hipoglikemizującego, stosowanego w cukrzycy t. 2.

Wykazano, że epidemia otyłości zwiększyła liczbę kobiet u których wykrywana jest cukrzyca ciążowa oraz liczbę kobiet z cukrzycą t.2 w wieku rozrodczym. W przypadku konieczności leczenia farmakologicznego stosowana jest insulina, chociaż jej użycie jest związane z koniecznością codziennego podawania podskórnego i dyskomfortem pacjentek oraz wysokimi kosztami. Badane są więc możliwości alternatywnego, doustnego leczenia farmakologicznego. Gliburyd – glibenklamid, pochodna sulfonilomocznika II generacji, jest obecnie klasyfikowany przez FDA (FDA – Food and Drug Administration) jako lek kategorii C w ciąży. Został dopuszczony na terenie USA do stosowania u ciężarnych z GDM przez niektóre towarzystwa naukowe (Fifth International Workshop on Gestational Diabetes, the North American Diabetes in Pregnancy Study Group). ACOG w 2013 r. wydała oświadczenie, w którym dopuszcza na równi możliwość leczenia GDM insuliną i doustnymi lekami hipoglikemizującymi, i uznaje je za terapię pierwszego wyboru. Ocena przydatności stosowania gliburydu u ciężarnych z GDM jest uzasadniona podobnym mechanizmem rozwoju GDM i cukrzycy t.2, która jest z powodzeniem leczona pochodnymi sulfonilomocznika. Ich działanie polega na wzmocnieniu sekrecji insuliny oraz poprawie wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny; ograniczają one także toksyczność glukozy. Najistotniejszym działaniem ubocznym tej grupy leków jest ciężka hipoglikemia, która, obok przyrostu masy ciała i niewydolności komórek β trzustki, w istotny sposób ogranicza ich zastosowanie. Wykazano, że mają dodatkowe działanie przeciwplatekcyjne i antyoksydacyjne, co mogłoby mieć znaczenie u chorych z ZM. W ciąży zasadniczy problem

związany ze stosowaniem gliburydu to zmieniona farmakokinetyka leku i jej konsekwencje dla ciężarnej oraz transport przezłożyskowy i wpływ na płód. Z uwagi na nasilony klirens tego leku w ciąży, aby uzyskać stężenie leku podobne jak u nieciężarnych, powinna być zastosowana co najmniej dwukrotnie większa dawka, z jej niezwłoczną redukcją po porodzie. Dane dotyczące transportu przezłożyskowego gliburydu są niejednoznaczne. Część badań neguje transport leku w istotnych ilościach, inne wykazują, że jego stężenie we krwi pępowinowej stanowi 70% stężenia we krwi matki, co dowodzi istotnego transportu przezłożyskowego. Są również prace eksperymentalne dowodzące transportu gliburydu od płodu do matki. Wyniki badań klinicznych wskazują na małe prawdopodobieństwo jego negatywnego wpływu na płód i możliwość użycia na równi z insuliną w leczeniu GDM od drugiego trymestru ciąży. W mojej ocenie, w chwili obecnej wydaje się, że najistotniejsze znaczenie w odniesieniu do rekomendowania gliburydu w leczeniu chorych z GDM będą miały wyniki dalszych badań dotyczących transportu przezłożyskowego i potencjalnego wpływu na płód.

Moje zainteresowania zespołem metabolicznym skierowały mnie także w kierunku poszukiwania możliwości profilaktyki jego powikłań, co przedstawiłam w pracy nr 3 pt. „Polyunsaturated fatty acids in pregnancy and metabolic syndrome: a review”. W powyższej pracy skupiłam się na analizie potencjalnego zastosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA – polyunsaturated fatty acids) u ciężarnych z zespołem metabolicznym, przede wszystkim w profilaktyce stanów będących jego konsekwencją takich jak nadciśnienie ciążowe i stan przedrzucawkowy oraz cukrzyca ciążowa. Wyniki badań epidemiologicznych i eksperymentalnych wskazują, że kwasy omega-3: α -linolenowy (ALA), kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA) mogą zmniejszać ryzyko chorób układu krążenia. Uważa się, że kwasy omega-3 wpływają na przebieg szlaków metabolicznych obejmujących regulację ekspresji genów, zmianę chemicznych i fizycznych właściwości błon komórkowych oraz zmianę właściwości kanałów błonowych oraz białek. Najwięcej uwagi poświęca się działaniu przeciwzapalnemu kwasów omega, które wydają się mieć fundamentalne znaczenie w profilaktyce i cofnięciu oporności na insulinę, dylipidemii, nadciśnienia, procesów zakrzepowo-zatorowych i poprawie funkcji śródbłonna. W ostatnich latach możliwość wykorzystania suplementacji preparatami zawierającymi PUFA w prewencji powikłań zespołu metabolicznego budzi duże zainteresowanie. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe tworzą dwie grupy kwasów: omega-6 oraz omega-3. Kwas linolenowy (LA) jest głównym przedstawicielem długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6, które mogą ulegać przekształceniu do

kwasu arachidonowego (AA). Kwas α -linolenowy (ALA) należy do omega-3 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i z niego powstaje EPA i DHA. PUFA nie są syntetyzowane w organizmie ludzkim i muszą być dostarczane w diecie. Głównym źródłem ALA są nasiona (chia, len) podczas gdy ryby, suplementy diety zawierające rybi olej i owoce morza, są źródłem przede wszystkim EPA i DHA. Chociaż ALA, EPA, DHA są łączone w grupę kwasów omega-3, możliwe jest że każdy z nich wywiera odmienny wpływ na układ krążenia.

U ciężarnych obserwowany jest w I trymestrze wzrost stężenia DHA o 50%, będący efektem istotnie wyższego stężenia estrogenów, co odzwierciedla zapasy DHA dostępne dla transportu przezłożyskowego. Jest on istotnie nasilony w III trymestrze i towarzyszy mu obniżenie stężenia DHA u matki. Stężenie wielonienasyconych kwasów omega-3 i omega-6 jest wyższe u płodu niż u ciężarnej. Przezłożyskowy transfer tych substancji odbywa się poprzez dyfuzję oraz aktywne wychwytywanie przez cytozolowe białka wiążące kwasy tłuszczowe.

Obecność przewlekłego stanu zapalnego w obrębie tkanki tłuszczowej jest istotnym czynnikiem w rozwoju oporności na insulinę obserwowanej w otyłości. Wysokie dawki leków przeciwzapalnych mogą odwrócić oporność na insulinę i utrzymać prawidłową glikemię nawet u chorych na cukrzycę. Stąd koncepcja wykorzystania przeciwzapalnego działania EPA i DHA w ograniczaniu oporności na insulinę u chorych z MS. Wykazano, że pod wpływem EPA i DHA wzrasta stężenie adiponektyny, w czym upatrywany jest jeden z mechanizmów poprawy wrażliwości na insulinę. Są również odpowiedzialne za uwalnianie leptyny i wisfatyny z tkanki tłuszczowej oraz za ograniczenie ekspresji cytokin prozapalnych takich jak: TNF- α , IL-6, MCP-1 i PAI -1. Dodatkowo EPA i DHA mogą zmniejszać ilość tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w warunkach diety ubogokalorycznej w 2 mechanizmach: poprzez zwiększanie oksydacji lipidów w tkance tłuszczowej, wątrobie oraz poprzez zahamowanie wątrobowej lipogenezy. Pomimo wielu przekonujących dowodów płynących z badań eksperymentalnych, wyniki badań dotyczących wpływu suplementacji kwasami omega-3 na rozwój i nasilenie oporności na insulinę, są sprzeczne. Istnieją doniesienia o ich niekorzystnym wpływie i wręcz zwiększeniu częstości cukrzycy t.2, braku takiego wpływu oraz sugerujące poprawę wrażliwości na insulinę u kobiet z zespołem policystycznych jajników. W badaniach na zwierzętach wykazano, że zwiększona konsumpcja PUFA omega-3 nasila obwodowe zużycie glukozy i może opóźnić wystąpienie cukrzycy u osobników z nietolerancją glukozy. Badania dotyczące związku suplementacji PUFA z ryzykiem GDM są niejednoznaczne. Z jednej strony wykazano wzrost ryzyka rozwoju GDM towarzyszący wzrostowi spożycia kwasów omega-3, z drugiej strony zaobserwowano, że ich konsumpcja u

ciężarnych z GDM jest istotnie zmniejszona niezależnie od masy ciała i wartości BMI. Dodatkowo stwierdzono, że wyższa masa ciała i mniejsze spożycie PUFA są czynnikami predykcijnymi rozwoju nietolerancji węglowodanów. Wykazano także, że przezłożyskowy transfer PUFA jest mniejszy u pacjentek z GDM, co może wpływać na programowanie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego u noworodków.

Innym elementem MS, na który potencjalnie mogą oddziaływać wielonienasycone kwasy tłuszczowe jest nadciśnienie tętnicze. Mają one wielokierunkowe działanie: poprzez wazodilatacyjne eikozanoidy, będące pochodnymi EPA, nasilenie syntezy prostacykliny PGI₃ oraz zahamowanie syntezy tromboksanu A₂. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są również antagonistami receptora dla angiotensyny II oraz hamują system renina-angiotensyna poprzez zahamowanie wydzielania reniny i aktywności ACE (Angiotensin-Converting Enzyme). Istnieją także przesłanki przemawiające za możliwością poprawy funkcji śródbłonna przez EPA i DHA poprzez nasilenie syntezy NO w efekcie aktywacji NOS. Wyniki badań eksperymentalnych i obserwacyjnych były obiecujące. Wykazano, że kobiety z PE charakteryzowały się obniżonym stężeniem wielonienasyconych kwasów omega-3, podwyższonym stosunkiem kwasów omega-6 do omega-3, wysokim stężeniem markerów stresu oksydacyjnego oraz niższym poziomem antyoksydantów. Obserwacje te sugerują, że stres oksydacyjny związany z obniżonym stężeniem PUFA może mieć związek z rozwojem stanu przedrzucawkowego. Przeprowadzone badania wykazały ujemną korelację stężenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ze stężeniem sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1), które jest istotnie podwyższone w przypadku ciężkiej preeklampsji. U ciężarnych z PE i nadciśnieniem ciążowym niskim stężeniom PUFA towarzyszyły wysokie stężenia markerów stresu oksydacyjnego. Wykazano, że suplementacja oleju rybiego w ilości 2,7g na dobę w trzecim trymestrze ciąży prowadzi do wzrostu stężenia czynnika wazorelaksacyjnego prostacykliny I₃ z towarzyszącym obniżeniem stężenia innych metabolitów kwasu arachidonowego o działaniu wazokonstrykcyjnym. Niestety, wyniki badań obserwacyjnych nie zostały potwierdzone wynikami dużych metaanaliz. Suplementacja DHA w dawce 0,8g w drugim trymestrze ciąży nie zmniejszyła częstości stanu przedrzucawkowego i GDM. Co więcej, wysokie dawki PUFA spożywane w I trymestrze ciąży nawet zwiększały częstość występowania PE i nadciśnienia ciążowego. Wydaje się, że efekt suplementacji EPA i DHA w odniesieniu do profilaktyki schorzeń nadciśnieniowych może być zależny od dawki: dawki wysokie mogą być szkodliwe, natomiast niskie i średnie mogą skutkować osiągnięciem pewnych pozytywnych efektów.

Odczyn zapalny w obrębie szyjki macicy oraz w błonach płodowych jest uważany za jeden z

mechanizmów odpowiedzialnych za przedwczesne zakończenie ciąży, stąd koncepcja o możliwym zastosowaniu EPA i DHA, z uwagi na ich działanie przeciwzapalne, w profilaktyce i leczeniu porodu przedwczesnego. Przeprowadzone badania wykazały, że suplementacja dużymi dawkami PUFA prowadzona od 21 tyg. ciąży zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet z wywiadem obciążonym przedwczesnym zakończeniem ciąży. Wiele badań dowodzi bezsprzecznie, że prawidłowy rozwój płodu, szczególnie jego ośrodkowego układu nerwowego oraz układu immunologicznego, zależy od kwasów EPA i DHA. Wykazano dobroczynny wpływ suplementacji kwasami omega-3 u matki na rozwój ośrodkowego układu nerwowego (procesy mielinizacji) oraz siatkówki u płodu, a później noworodka, który polega na regulacji neurotransmisji w obrębie układów serotonergicznego, dopaminergicznego i cholinergicznego. Sugeruje się, że istotnie ważniejszy jest DHA w porównaniu z EPA w przebiegu tego procesu.

Rekomendowane spożycie kwasów omega-3 nie zostało jednoznacznie ustalone; różne dawki są proponowane przez różne towarzystwa naukowe dla odmiennych grup pacjentów. W odniesieniu do ciężarnych panuje zgodność co do unikania ryb i produktów morskich z uwagi na ich zanieczyszczenie metalami ciężkimi, przede wszystkim rtęcią. Rekomendacje PTG wydane w 2010r. zalecają suplementację DHA w ilości 500 mg dziennie od początku ciąży i 1000 mg dla kobiet z ryzykiem przedwczesnego zakończenia ciąży. Sugerowana dawka w profilaktyce schorzeń układu sercowo naczyniowego to 200-1000 mg dziennie. Jak dotąd nie zaproponowano profilaktycznej dawki u chorych zespołem metabolicznym.

Na podstawie tej pracy mogę stwierdzić, że dotychczas przeprowadzone badania wskazują na istotny wpływ PUFA na wiele metabolicznych aspektów ZM, związanych głównie z przewlekłym odczynem zapalnym. Przeciwzapalne właściwości przede wszystkim DHA i EPA mogą zostać wykorzystane w profilaktyce lub leczeniu stanów związanych z MS takich jak insulinooporność, aterogenna dyslipidemia, nadciśnienie, dysfunkcja śródbłonna, zakrzepica., również w czasie ciąży. Badania eksperymentalne dowiodły ich potencjalnie korzystnego wpływu na zmniejszenie częstości PE i GDM, chociaż obserwacje te nie zostały potwierdzone w randomizowanych badaniach prospektywnych i metaanalizach. Uważam, że różnice w wynikach tych badań mogą być uzasadnione przezłożyskowym transportem PUFA, który w istotny sposób faworyzuje płód, doprowadzając do istotnego obniżenia się stężenia PUFA we krwi matki w miarę zaawansowania ciąży oraz różnym dawkami i czasami podania w czasie ciąży stosowanymi w poszczególnych badaniach.

Jednym z elementów szeroko rozumianej profilaktyki rozwoju zespołu metabolicznego jest zwrócenie uwagi na zjawisko programowania płodowego i jego

modyfikacji. Zagadnienie to zostało przedstawione przeze mnie w pracy nr 6 pt. „Intra-uterine growth retardation as a risk factor of postnatal metabolic disorders”.

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu jest powikłaniem w medycynie perinatalnej, które, z uwagi na postulowany związek z programowaniem płodowym, ma również wpływ na przyszłe zdrowie dzieci dotkniętych nim *in utero*. Programowanie wewnątrzmaciczne – płodowe to zmiany w procesach fizjologicznych, które pozwalają na przystosowanie płodu do zmienionych warunków wewnątrzmacicznych (ograniczenia podaży substancji odżywczych, zmian hormonalnych) w kluczowych momentach jego rozwoju, ale równocześnie mogą wpływać na pojawienie się w późniejszych latach, u dorosłego już człowieka, niektórych chorób przewlekłych łączonych razem jako zespół metaboliczny: otyłości, insulinooporności, cukrzycy t. 2, nadciśnienia, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej. Skłonność do występowania w życiu dorosłym chorób przewlekłych może być modyfikowana w dzieciństwie przez zapewnienie odpowiednich warunków rozwoju w tym prawidłowego odżywiania i aktywności fizycznej. Do czynników biorących udział w programowaniu wewnątrzmacicznym należą czynniki genetyczne oraz paragenetyczne. Wśród czynników paragenetycznych należy wymienić zmiany hormonalne u matki, niedożywienie lub nieodpowiednią dietę bogatą w tłuszcze, węglowodany i białka, niedobory witamin i mikroelementów, działanie ksenobiotyków (leki, alkohol, nikotyna). Wykazano, że istotny wpływ na efekt końcowy działania czynników paragenetycznych ma również czas ich oddziaływania na płód w odpowiednim okienku czasowym. Efekty programowania płodowego mogą być, w niejasnych jak dotąd mechanizmach, przekazywane na następne pokolenia. Najlepiej poznaną sekwencją zdarzeń w odniesieniu do programowania płodowego jest niedożywienie matki, niewydolność łożyska i ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. Rozwój IUGR w życiu płodowym wpływa na funkcje wielu narządów poprzez zmiany w procesie apoptozy oraz zmiany aktywności czynników regulatorowych, co może odpowiadać za zmienioną ekspresję genów. Wyniki wielu badań wskazują na nasilenie stresu oksydacyjnego i nadmierne uwalnianie wolnych rodników tlenowych u płodów z IUGR. Prowadzi to do zmian w mitochondriach, strukturze kwasów nukleinowych, białek komórkowych i lipidów. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych w komórkach β trzustki jest niska, stąd ich podatność na uszkodzenie przez wolne rodniki tlenowe. Opisywano istotne zmiany w obrębie trzustki u płodów z IUGR, polegające na zmniejszeniu liczby komórek β , zmniejszeniu jej unaczynienia i masy. Przyczynia się to do ograniczania sekrecji insuliny u płodów dotkniętych IUGR, co zaburza jej funkcję jako czynnika wzrostu w czasie ciąży i po jej zakończeniu. Ograniczenie sekrecji

insuliny jest pierwszym z ciągu zaburzeń homeostazy glukozy u dorosłych urodzonych jako hipotroficzne noworodki. Ryzyko rozwoju elementów zespołu metabolicznego, szczególnie otyłości brzusznej, w późniejszym życiu w tej grupie pacjentów jest tym wyższe, im bardziej nasilone jest przyspieszone „kompensacyjne” wzrastanie w pierwszych latach życia. Związek ograniczonego wewnątrzmacicznego wzrastania płodu z późniejszą otyłością i zaburzeniami metabolicznymi wydaje się być odzwierciedleniem pewnej ciągłości procesu. Na podstawie analizy zagadnienia stwierdziłam, że jednym z czynników zapobiegających rozwojowi zespołu metabolicznego może być skuteczna profilaktyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

E. PODSUMOWANIE GŁÓWNEGO OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Na podstawie przeprowadzonych przeze mnie prac stanowiących główne osiągnięcie naukowe, mogę sformułować następujące wnioski:

1. Ciążę można określić jako przejściowy zespół metaboliczny, którego objawy nasilają się wraz z jej zaawansowaniem i którego część elementów jest nabyta. Podstawowymi wspólnymi cechami zespołu metabolicznego i ciąży jest oporność na insulinę, aktywacja odpowiedzi immunologicznej, dyslipidemia oraz wzrost stężenia czynników krzepnięcia.
2. Stan przedrzucawkowy i zespół metaboliczny mają następujące elementy wspólne: zaburzenia krzepnięcia, dyslipidemię i nasilenie odpowiedzi immunologicznej o typie prozapalnym. U kobiet, które przeszły PE w późniejszym życiu częściej obserwuje się rozwój elementów zespołu metabolicznego.
3. Cukrzyca ciążowa może być traktowana jako przejściowa manifestacja długo trwającego zespołu metabolicznego.
4. Ciężarne z cukrzycą ciążową charakteryzują się podwyższonym stężeniem s-ICAM-1, co odzwierciedla aktywację i dysfunkcję śródbłonna w tej grupie kobiet. Obniżone stężenie ADMA u pacjentek z GDM wydaje się być mechanizmem ochronnym przed ograniczaniem syntezy NO spowodowanym zaburzonym działaniem insuliny i uszkodzeniem śródbłonna.
5. Podawanie heparyn drobnocząsteczkowych w połączeniu lub oddzielnie z aspiryną w małych dawkach, może być skuteczne w profilaktyce powikłań ciąży takich jak preeklampsja i zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu związanych z ciążowym zespołem metabolicznym, zwłaszcza u otyłych pacjentek. Trombofilie towarzyszą powikłaniom ciąży jak preeklampsja, IUGR i przedwczesne oddzielenie się łożyska. Niedobór białka S wydaje się najczęstszym rodzajem trombofilii wrodzonej w tej grupie kobiet.
6. W chwili obecnej brak rekomendacji dotyczących profilaktycznego zastosowania donorów

tlenku azotu – nitrogliceryna (glyceryl trinitrate) lub jego prekursorów – L-arginina w odniesieniu do stanu przedzruciawkowego i zespołu metabolicznego.

7. Przeciwwzapalne właściwości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych DHA i EPA mogą zostać wykorzystane w profilaktyce lub leczeniu stanów związanych z zespołem metabolicznym, w tym preeklampsji i cukrzycy ciążyowej po ustaleniu optymalnej dawki i czasu zastosowania w ciąży.

8. Jednym z elementów profilaktyki rozwoju zespołu metabolicznego w dorosłym życiu i jego konsekwencji może być wpływ na programowanie płodowe, z profilaktyką powikłań ciąży takich jak ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu.

VI. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

A. TEMATYKA POZOSTAŁYCH PRAC BADAWCZYCH

Główne kierunki moich zainteresowań naukowych, poza zespołem metabolicznym, obejmują:

- a. Farmakoterapię w ciąży.
- b. Pulsoksymetrię płodową i nadzór śródporodowy.
- c. Opiekę okołoporodową.
- d. Stany naglące w perinatologii.
- e. Poród przedwczesny i zakażenie wewnątrzmaciczne.
- f. Nadciśnienie w ciąży.
- g. Ciężę powikłaną cukrzycą.
- h. Problemy anestezjologiczne w okresie okołoporodowym.
- i. Postępowanie w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu.
- j. Inne zagadnienia.

a. Farmakoterapia w ciąży

Zagadnienie bezpieczeństwa farmakoterapii w ciąży pozostaje nadal jednym z kluczowych problemów perinatalnych z uwagi na jego wpływ i bezpieczeństwo dla rozwijającego się płodu. Moje zainteresowanie tym tematem znalazło odzwierciedlenie w następujących pracach:

1. Marciniak B, Patro-Małyśza J, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Kimber-Trojnar Ż, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Glucocorticoids in pregnancy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011 vol. 12 nr 5 s. 750-757.

IF-2,805, MNiSzW-27 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

Okolo 7% ciężarnych kobiet jest leczonych glikokortykosteroidami w celu promocji dojrzewania płuc płodu w przypadku zagrożenia porodem przedwczesnym. Postępowanie to jest jednym z najbardziej efektywnych działań profilaktycznych w medycynie perinatalnej, ale w niektórych sytuacjach może być związane z późniejszymi powikłaniami dla noworodka, przede wszystkim neurologicznymi. Łożyskowa 11 β -hydroksysteroidowa dehydrogenaza typu 2 jest najistotniejszym enzymem chroniącym płód przed działaniem glikokortykosteroidów. W pracy zostały przedstawione zasady leczenia glikokortykosteroidami w czasie ciąży z uwzględnieniem działania tych leków na rozwijający się płód.

2. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Marciniak B, Oleszczuk J. Leczenie nadciśnienia tętniczego u ciężarnych z cukrzycą. W: Zespół metaboliczny u kobiet - problem interdyscyplinarny. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela, Jana Oleszczuka.. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Sekcja Gestozy i Nadciśnienia w Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, s. 217-226, bibliogr. poz. 44.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

3. Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Współczesne poglądy na leczenie nadciśnienia tętniczego u ciężarnych z cukrzycą. *Perinatol. Neonatol. Ginekol.* 2008 t. 1 z. 3 s. 204-208, bibliogr. poz. 32.

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

Obserwuje się istotnie częstsze pojawianie się nadciśnienia tętniczego u kobiet z cukrzycą z powikłaniami naczyniowymi. Stopień nasilenia zaburzeń metabolizmu węglowodanów wpływa na częstość występowania stanu przedrzucawkowego, podobnie jak przedciążowa wartość współczynnika BMI. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze mogą być uważane za objawy zespołu metabolicznego bowiem ciężarne z nadciśnieniem przewlekłym i GDM wykazują większą oporność na insulinę niż ciężarne wyłącznie z cukrzycą ciążową. Pacjentki ciężarne z cukrzycą i nadciśnieniem stanowią niejednorodną grupę, która obejmuje ciężarne z cukrzycą przedciążową i ciążową, z nadciśnieniem przewlekłym, stanem przedrzucawkowym i nałożonym stanem przedrzucawkowym. Celem postępowania leczniczego w tej grupie pacjentek będzie utrzymanie wartości RR poniżej 130/80 mm Hg.; podawanie leków hipotensyjnych w tej grupie ciężarnych należy więc rozpocząć od wartości ciśnienia niższych niż przy jakiegokolwiek innej postaci nadciśnienia w ciąży. W farmakologicznym postępowaniu w grupie ciężarnych z nadciśnieniem zastosowanie znajdą przede wszystkim:

blokery kanały wapniowego, α 1-adrenolityki, centralnie działający agoniści receptora α 2-adrenergicznego. Istotnie mniejsze, pomocnicze znaczenie będą miały leki blokujące receptory β -adrenergiczne.

4. Patro-Małysza J, Marciniak B, Kimber-Trojnar Ź, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Bartosiewicz J, Leszczyńska-Gorzela B. Farmakoterapia chorób układu ruchu u kobiet w ciąży. *Ginekol. Perinatol. Prakt.* 2016 t. 1 nr 2 s. 56-65, bibliogr. poz. 26.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

Celem niniejszej pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat możliwości stosowania preparatów wykorzystywanych w leczeniu chorób układu ruchu u kobiet ciężarnych oraz karmiących piersią. Część leków stosowana w reumatoidalnym zapaleniu stawów i innych chorobach układowymi czy ortopedycznymi takimi jak metotreksat, leflunomid, abatacept i rytuksymab, powinny być odstawione już w momencie planowania ciąży. Preparaty dopuszczone do stosowania podczas ciąży (środki przeciwmalaryczne, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe i antybiotyki) mogą wpłynąć na rozwój płodu i jego dobrostan, stąd konieczne ściśle monitorowanie ciąży.

5. Oleszczuk Jan, Sawulicka-Oleszczuk H, Leszczyńska-Gorzela B, Darmochwał-Kolarz D, Laskowska M, Michalak B, Marciniak B, Bartosiewicz J, Dzikuch P, Kamiński K, Pietras G, Szymula D, Zych I, Grzechnik M, Sławatyński A, Haberek M, Krawczyk W, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Słodzińska M, Waciński P, Chlebcewicz-Łazańska I, Michalak S, Kimber-Trojnar Ź, Biegaj-Fic J, Chara A, Wierzchowska-Opoka M, Dłuski D. Leczenie nadciśnienia w ciąży. Leki w okresie połogu i karmienia piersią. *Lub. Biul. Położn.-Neonatol.-Ginekol.* 2013 vol. 2 nr 2 s. 11-34, XV Sympozjum Sekcji Gestozy i Nadciśnienia w Cięży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: Cięży cesarskie. Kazimierz Dolny, 31.05-01.06.2013.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 5%.

Leczenie nadciśnienia w ciąży stanowi od początku mojej pracy przedmiot zainteresowania, co znalazło wyraz w wielu publikacjach, także dotyczących postępowania hipotensyjnego uwzględnionego w pracach o zespole HELLP i rzucańce. W przypadku nadciśnienia pojawiającego się po raz pierwszy w czasie ciąży to położnik decyduje o włączeniu i wyborze leku hipotensyjnego, ale jak dotąd nie zostały ujednolicone rekomendacje towarzystw naukowych: położniczych, kardiologicznych i hipertensjologicznych, dotyczące kryteriów do rozpoczęcia leczenia. Problemowi farmakoterapii nadciśnienia w ciąży poświęcone zostały powyższe prace.

b. Pulsoksymetria płodowa i nadzór śródporodowy

1. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Pulsoksymetria płodowa. W: Kardiokografia kliniczna. Red. nauk. Zbigniew Słomko, Krzysztof Drews, Zbyszko Malewski.. Warszawa 2010, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 235-246, bibliogr. poz. 24.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

2. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Zastosowanie pulsoksymetrii płodowej w nadzorze śródporodowym. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2006 t. 42 z. 4 s. 22-26, bibliogr. poz. 51.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

3. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Fetal blood saturation during the 1st and 2nd stage of labor and its relation to the neonatal outcome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2002 vol. 53 nr 3 s. 159-163.

IF-0,728, MNiSzW-8 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

4. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Intrapartum cardiotocography and fetal pulse oximetry in assessing fetal hypoxia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002 vol. 76 nr 1 s. 9-14.

IF-0,719, MNiSzW-8 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

5. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Zych I, Grzechnik M, Oleszczuk J. Zastosowanie śródporodowej pulsoksymetrii płodowej w przewidywaniu stanu urodzeniowego noworodka. *Ginekol. Pol.* 2001 t. 72 nr 12 s. 1183-1188.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

Celem przeprowadzonych programów badawczych finansowanych przez Komitet Badań Naukowych, których byłem głównym wykonawcą, była ocena przydatności biofizycznych metod śródporodowego nadzoru stanu płodu z wykorzystaniem elektrokardiografii, pulsoksymetrii i kardiokografii w diagnostyce niedotlenienia płodu. Na podstawie analizy wyników przeprowadzonych badań stwierdziłam, że wartość SpO₂ > 30% należy uznać za wykładnik prawidłowego utlenowania płodu i stąd towarzyszący jej nieprawidłowy zapis kardiokograficzny nie uzasadnia operacyjnego ukończenia porodu. Ocena SpO₂ płodu w I okresie porodu ma znaczenie w przewidywaniu stanu urodzeniowego noworodka. Czas trwania porodu I i II okresu nie ma wpływu na wysycenie krwi płodowej tlenem oceniane za

pomocą pulsoksymetrii płodowej, stąd przedłużanie się porodu przy prawidłowych parametrach oceny stanu płodu wydaje się nie być wystarczającym, samodzielnym wskazaniem do wykonania cięcia cesarskiego. Zaburzenia w zakresie zmienności krótkoterminowej w zapisie kardiokardiofonicznym u rodzących powinny być wskazaniem do uzupełnienia monitorowania stanu płodu o badanie saturacji krwi płodu, ponieważ pozwala na wyeliminowanie zbędnej interwencji chirurgicznej (cięcie cesarskie) przy prawidłowym wysyceniu krwi płodowej tlenem i nieprawidłowym zapisie kardiokardiofonicznym.

c. Opieka okołoporodowa

1. Leszczyńska-Gorzela B, Radowski S, Poręba R, Oleszczuk J, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Poród po przebytych cięciach cesarskich. W: Położnictwo. T. 3. Operacje w położnictwie. Red. nauk. tomu 3 : Grzegorz H. Bręborowicz, Ryszard Poręba.. Warszawa 2012, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 141-150, bibliogr. poz. 72.

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

2. Czajkowski K, Bręborowicz G, Kotarski J, Kwaśniewska A, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J, Ronin-Walknowska E, Sikora J, Wilczyński J. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące opieki okołoporodowej i prowadzenia porodu. *Ginekol. Pol.* 2009 vol. 80 nr 7 s. 548-557, bibliogr.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

3. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Marciniak B, Kimber-Trojnar Ź. Preindukcja i indukcja porodu. *Ginekol. Pol.* 2008 supl. 1 s. 164-168, bibliogr. poz. 34.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

4. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Indukcja porodu. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2005 t. 41 z. 3 s. 35-40, bibliogr. poz. 34.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

5. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Bartosiewicz J, Patro-Małysha J. Wewnątrzmaciczna resuscytacja (reanimacja) płodu podczas porodu. *Ginekol. Pol.* 2008 vol. 79 supl. 1 s. 157-163, bibliogr. poz. 35.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 25%.

6. Szymula D, Kimber-Trojnar Ź, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**,

Marciniak B, Oleszczuk J. Czynniki ryzyka wystąpienia dystocji barkowej w czasie porodu oraz sposoby jej zapobiegania. *Ginekol. Pol.* 2005 t. 76 supl. s. 22-28, bibliogr. poz. 30, IX Sympozjum Sekcji Psychosomatycznej PTG. Tychy, 24-25 czerwca 2005.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 25%.

7. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Pietras G. Cięcie cesarskie sposobem Misgav-Ladach. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2000 t. 30 s. 27-29.

MNiSzW-2 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

Opieka nad kobietą rodzącą jest jednym z moich priorytetowych kierunków zainteresowań. W pracy naukowej skupiłam się na zagadnieniach przede wszystkim indukcji porodu, powikłań śródporodowych takich jak zagrożenie płodu niedotlenieniem i dystocja barkowa. Monitorowanie stanu płodu w czasie porodu wyodrębniłam jako oddzielny nurt mojej pracy badawczej. Ostre zagrożenie płodu w czasie porodu – niedotlenienie, wymaga natychmiastowego działania uwzględniającego poprawę stanu płodu, w tym z użyciem β -sympatykomimetyku – fenoterolu oraz wykonania cięcia cesarskiego. Podobnym stanem zagrożenia dla płodu, ale też i matki, jest dystocja barkowa. W przypadku tego powikłania ciąży najistotniejsza jest znajomość czynników ryzyka, co pozwala na prawidłowe wyodrębnienie pacjentek, dla których poród drogami natury będzie niebezpieczny. W Katedrze i Klinice Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie po raz pierwszy w Polsce wykonane zostało cięcie cesarskie sposobem Misgav-Ladach – bez peritonizacji. Ten rodzaj cięcia, opisany w jednej z prac, w chwili obecnej jest powszechnie stosowany w całej Polsce. Również preindukcja porodu z użyciem Foleya została jako pierwsza w Polsce zaproponowana przez Katedrę i Klinikę Położnictwa i Perinatologii UM w Lublinie i metoda ta, jako bezpieczna dla matki i płodu, jest wykorzystywana w całym kraju. Wysoki odsetek wykonywanych cięć cesarskich jest odpowiedzialny za konieczność podejmowania decyzji o sposobie zakończenia kolejnej ciąży. Bezpieczny poród pochwy po przebytych cięciu cesarskim jest możliwy pod warunkiem rozpatrzenia wszystkich przeciwwskazań, warunków i ciągłego monitorowania stanu płodu w czasie porodu. Może być proponowany rodzącym tylko w ośrodkach, w których istnieje możliwość wykonania natychmiastowego cięcia cesarskiego. Zagadnienia te zostały przedstawione w rozdziale podręcznika pt. „Poród po cięciu cesarskim”, którego jestem współautorem.

Zwieńczeniem zainteresowania tą tematyką jest mój udział w gronie ekspertów i współautorstwo rekomendacji zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczących opieki okołoporodowej i prowadzenia porodu.

d. Stany naglące w perinatologii

Przedmiotem moich zainteresowań naukowych, popartych codzienną praktyką kliniczną, są stany naglące w perinatologii. Ryzyko bezpośredniego zagrożenia życia matki i jej nienarodzonego dziecka stwarza konieczność opracowywania schematów postępowania, wymagających stałego uaktualniania w oparciu o bieżącą wiedzę medyczną, ale też własne doświadczenie kliniczne. Rezultatem tych zainteresowań jest szereg prac poświęconych patogenezie i postępowaniu w wielu sytuacjach klinicznych takich jak zespół HELLP, rzucawka, krwotok śródporodowy, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego, posocznica czy ciąża w rogu szczątkowym macicy.

1. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B, Mierzyński R, Oleszczuk J. Zespół HELLP - patogeneza i postępowanie kliniczne. *Prz. Menopauz.* 2010 R. 9 nr 4 s. 252-259, bibliogr. poz. 47.

IF-0,221, MNiSzW-13 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

2. Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Patogeneza zespołu HELLP. W: Zespół HELLP. Pod red. Mirosława Wielgosia.. Gdańsk 2010, Via Medica, s. 8-20, bibliogr. poz. 48, Biblioteka Ginekologa Praktyka : 1.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

3. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Szymula D. Zespół HELLP. W: Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela i Jana Oleszczuka. Lublin 2007, BiFolium, s. 45-51, bibliogr. poz. 29.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

4. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B, Szymula D, Oleszczuk J. Zespół HELLP - rozpoznanie i postępowanie. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2005 t. 41 z. 1 s. 27-31, bibliogr. poz. 26.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

5. Leszczyńska-Gorzela B, Mierzyński R, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Rzucawka i zespół HELLP - stany bezpośredniego zagrożenia życia u pacjentek z nadciśnieniem. W: Zagrożenia życia matek : wybrane zagadnienia. Pod red. Jana Oleszczuka, Bożeny Leszczyńskiej-

Gorzelał.. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, s. 75-90, bibliogr. poz. 43.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

Zespół HELLP, charakteryzujący się hemolizą, podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych oraz małopłytkowością, jest jednym z najcięższych powikłań w ciąży i porożu. Uznawany jest, obok rzucawki, za najcięższą postać preeklampsji, choć może rozwinąć się również niezależnie od niej. Najistotniejsze w postępowaniu w przypadku zespołu HELLP jest wczesne rozpoznanie – jego opóźnienie jest uznawane za przyczynę ok 50% zgonów w tym zespole. W swoich pracach przeglądowych skupiłam się na przedstawieniu etiopatogenezy tego schorzenia oraz proponowanych sposobach postępowania, uwzględniających propozycje towarzystw naukowych oraz własne doświadczenie kliniczne.

6. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Rzucawka w ciąży - aktualny problem kliniczny. *Perinatol. Neonatol. Ginekol.* 2009 vol. 2 z. 2 s. 94-101, bibliogr. poz. 49.

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

Rzucawka jest bezpośrednim zagrożeniem życia ciężarnej lub porożnicy. W pracy przedstawiłam metody zapobiegania i postępowania w przypadku pojawienia się drgawek rzucawkowych, z podkreśleniem znaczenia siarczanu magnezu i leczenia hipotensyjnego oraz zasad monitorowania pacjentki z tym powikłaniem.

7. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Błaszkiwicz K, Mierzyński R, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego - DIC. *Lub. Biul. Położn.-Neonatol.-Ginekol.* 2013 vol. 2 nr 1 s. 79-84.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego stanowi punkt wspólny wielu ciężkich powikłań ciąży, które są przedmiotem mojego zainteresowania i aktywności naukowej takich jak: posocznica, zespół HELLP, krwotok, zator płynem owodniowym. Jest problemem interdyscyplinarnym, wymagającym współpracy z wieloma specjalistami, w tym transfuzjologami. Efektem tej współpracy jest powyższa publikacja.

8. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Pietras G, Oleszczuk J. Posocznica. W: Zagrożenia życia matek : wybrane zagadnienia. Pod red. Jana Oleszczuka, Bożeny Leszczyńskiej-Gorzelał.. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, s. 45-59, bibliogr. poz. 59.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

9. Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Objawy zakażenia: odpowiedź immunologiczna, objawy miejscowe i układowe, wartości laboratoryjne. W: Zakażenia w położnictwie i ginekologii. T. 1. Pod red. Tomasza Niemca.. Gdańsk 2009, Via Medica, s. 32-46, bibliogr. poz. 130.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

W przypadku rozwoju posocznicy najistotniejsze jest postawienie wstępnego rozpoznania i włączenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego już w pierwszej, tzw. złotej godzinie.

10. Oleszczuk J, Szymula D, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Grzechnik M, Marciniak B, Kamiński K. Ewolucja postępowania Lubelskiego Zespołu Szybkiego Reagowania w Krwotokach w latach 2002-2012. *Ginekol. Położ. Med. Project* 2013 R. 8 nr 2 s. 19-30, bibliogr. poz. 30, [Tekst równol. w jęz. ang.].

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

11. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Szymula D, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Leczenie farmakologiczne krwotoku porodowego. W: Zagrożenia życia matek : wybrane zagadnienia. Pod red. Jana Oleszczuka, Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela.. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, s. 7-18, bibliogr. poz. 46.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 25%.

12. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Postępowanie w poporodowych atoniach mięśnia macicy. *Ginekol. Pol.* 1994 supl. 1 s. 279-282, bibliogr. sum, XXV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Warszawa. 26-28.05.1994. [T. 1].

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

Krwotok porodowy, a w szczególności sposoby jego leczenia, stanowi temat kilku prac, których jestem współautorem. Wypracowane sposoby profilaktyki z postępowaniem terapeutycznym: farmakologicznym i operacyjnym z powodzeniem zostały zaadaptowane do praktyki klinicznej wielu oddziałów położniczych.

13. Pietras G, Mierzyński R, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Michalak M, Michalak S, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Cięża w rogu szczątkowym macicy. *Perinatol. Neonatol. Ginekol.* 2011 t. 4 z. 3 s. 177-179.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

W opisie przypadku został przedstawiony opis rzadkiej ciąży w rogu szczątkowym macicy.

14. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B, Szymula D, Oleszczuk J. Urazy w ciąży. W: Zagrożenia życia matek : wybrane zagadnienia. Pod red. Jana Oleszczuka, Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela. Lublin 2010, Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, s. 115-128, bibliogr. poz. 46.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

Częstość urazów wśród ciężarnych szacowana jest na ok 6-8%, ale odpowiadają one nawet za 22% zgonów niepołożniczych. Pacjentka ciężarna po urazie wymaga postępowania wielodyscyplinarnego, w którym, w zależności od zaawansowania ciąży, położnik pełni jedną z głównych ról. Moje zainteresowanie tym tematem znalazło odzwierciedlenie w powyższej pracy.

e. Poród przedwczesny i zakażenie wewnątrzmaciczne

1. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Mierzyński R, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Poród przedwczesny - aktualne sposoby postępowania. *Ginekol. Położ. Med. Project* 2013 R. 8 nr 4 s. 22-31, bibliogr. poz. 27, [Tekst równol. w jęz. ang.].

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

2. Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Szew ratunkowy w profilaktyce porodu przedwczesnego. W: Przypadki kliniczne w perinatologii. Pod red. Mirosława Wielgosia, Pawła Kamińskiego. Warszawa 2012, Medical Education, s. 33-44.

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

3. Oleszczuk J, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B. Poród wcześniaka. W: Poród przedwczesny. Red. Grzegorz H. Bręborowicz, Tomasz Paszkowski.. Poznań 2006, Ośrodek Wydaw. Nauk, s. 209-214.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

4. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Czynniki ryzyka przedwczesnego zakończenia ciąży. W: Poród przedwczesny. Red. Grzegorz H. Bręborowicz, Tomasz Paszkowski.. Poznań 2006, Ośrodek Wydaw. Nauk, s. 27-37, bibliogr. poz. 37.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

5. Oleszczuk J, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B. Metody leczenia porodu przedwczesnego - gdzie tkwi różnica? W: Wybrane kontrowersje w położnictwie i ginekologii. Pod red. Krzysztofa Czajkowskiego. Warszawa 2005, [b. wydaw.], s. 143-175, bibliogr. poz. 101.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

Poród przedwczesny jest najczęstszym powikłaniem ciąży. Zasady postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego są przedmiotem wielu moich prac. Wiele kontrowersji budzi sposób zakończenia ciąży w terminie odległym od wyznaczonego, co przedstawiłam w rozdziale "Poród wcześniaka". Podobnie trudną klinicznie sytuacją jest zaawansowana niewydolność szyjki macicy, która wymaga podjęcia czasem ryzykownego działania operacyjnego – założenia tzw. szwu ratunkowego na szyjkę macicy. W opisie przypadku klinicznego przedstawiłam zasady postępowania w tego typu powikłaniu ciąży.

6. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Ocena ryzyka przedwczesnego ukończenia ciąży z wykorzystaniem markerów biochemicznych. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2004 t. 40 z. 3 s. 7-14, bibliogr. poz. 80.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

MNiSzW-2 pkt.

7. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Biochemiczne markery porodu przedwczesnego. *Med. Wieku Rozwoj.* 2003 t. 7 nr 3 supl. 1 s. 51-64, bibliogr. poz. 96, I Kongres Demograficzny "Przedwczesne zakończenie ciąży".

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

8. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Wykładniki zakażenia jaja płodowego. *Biul. Inf. Oddz. Śl. Pol. Tow. Med. Perinat.* 2003 nr 1 s. 14-32.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

9. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Związek stężenia cytokin prozapalnych we krwi ciężarnych z przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego z indeksem płynu owodniowego. *Ginekol. Pol.* 2001 t. 72 nr 12 s. 1163-1169.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

10. **Poniedziałek-Czajkowska E,** Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Stężenia wybranych cytokin w surowicy ciężarnych z przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego. *Ginekol. Pol.* 2000 t. 71 nr 8 s. 746-751, bibliogr. sum, XXVII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego "Profilaktyka w położnictwie i ginekologii". Szczecin, 13-16 września 2000.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

11. **Poniedziałek-Czajkowska E,** Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Związek stężenia IL-6 i TNF-alfa z liczbą ciąż i porodów u pacjentek z przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego. *Ginekol. Pol.* 2000 t. 71 nr 8 s. 752-757, XXVII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego "Profilaktyka w położnictwie i ginekologii". Szczecin, 13-16 września 2000.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

12. **Poniedziałek-Czajkowska E.** Wartość prognostyczna wybranych cytokin w rozpoznawaniu infekcji wewnątrzmacicznej w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego. Praca doktorska. ss. 148. Lublin, 2000.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 100%.

Moje zainteresowania dotyczące zakażenia wewnątrzmacicznego i jego konsekwencji znalazły odzwierciedlenie w temacie rozprawy doktorskiej oraz w wielu opublikowanych pracach i referatach zjazdowych. Objawy kliniczne zakażenia wewnątrzmacicznego u matki pojawiają się późno; klasyczne markery zakażenia takie jak stężenie białka C-reaktywnego, prokalcytonina, wyniki badań bakteriologicznych, nie zawsze odzwierciedlają stan środowiska wewnątrzmacicznego i narażenie płodu na zakażenie-stan zapalny, co jest uznawane za jedną z głównych przyczyn powikłań neurologicznych u przedwcześnie urodzonego dziecka. Podjęłam próbę odpowiedzi na pytanie czy nieinwazyjna ocena wykładników stanu zapalnego u matki, w tym przede wszystkim cytokin prozapalnych, ma związek z zakażeniem wewnątrzmacicznym i czy można wykorzystać te markery do predykcji takich powikłań ciąży jak poród przedwczesny i przedwczesne przedterminowe pęknięcie pęcherza płodowego (PPROM), ponieważ oba powikłania ciąży mogą być konsekwencją zakażenia i/lub zapalenia wewnątrzmacicznego. Wyniki prowadzonych przeze mnie badań i wnioski z nich płynące zostały zawarte w rozprawie doktorskiej oraz cyklu prac

tematycznych. Wykazałam, że wysokie stężenie IL-6 jest związane z toczącym się zakażeniem wewnątrzmacicznym, natomiast wyższy poziom IL-8 jest czynnikiem predykcynym rozwoju zakażenia w ciągu 72 godzin. Ocena stężenia IL-1 β we krwi matki poprzedza wystąpienie ciężkich powikłań u noworodka. Na podstawie tych badań postawiłam tezę o przydatności oceny powyższych cytokin w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego i ocenie ryzyka wystąpienia powikłań u noworodka.

13. Leszczyńska-Gorzelał B, Laskowska M, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Wpływ podawania TRH i glikokortykosteroidów na przeżywalność wcześniaków ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała. *Ginekol. Pol.* 2000 t. 71 nr 2 s. 85-91.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

14. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Sawulicka-Oleszczuk H. Rola TRH w indukcji dojrzewania płuc płodu. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 1997 t. 19 s. 61-63.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

Jednym z najważniejszych elementów postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym jest podawanie glikokortykosteroidów jako profilaktyka zespołu zaburzeń oddychania i innych powikłań wcześniactwa. Moje badania dotyczące uzupełnienie terapii sterydami o podanie TRH (tyreoliberyna) wykazały, że prenatalne łączne podawanie TRH oraz glikokortykosteroidów jest bardziej skuteczne w profilaktyce zaburzeń oddychania niż zastosowanie samych sterydów.

15. Rechberger T, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Miturski R. Poziom EGF we krwi pępowinowej a dojrzałość biologiczna noworodka. *Ginekol. Pol.* 1996 t. 67 nr 5 s. 221-224.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

16. Rechberger T, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Stężenie N-końcowego propeptydu prokolagenu typu III w surowicy krwi z pępowiny - biochemiczny marker dojrzałości noworodka. *Ginekol. Pol.* 1994 t. 65 nr 12 s. 686-689.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

Tematem prac była możliwość wykorzystania markerów biochemicznych do oceny dojrzałości noworodka, zwłaszcza urodzonego przedwcześnie jako uzupełnienie oceny klinicznej.

f. Nadciśnienie w ciąży

1. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Nadciśnienie tętnicze. W: Położnictwo. T. 2. Medycyna matczyno-płodowa. Red. nauk. tomu 2 : Grzegorz

H. Bręborowicz, Tomasz Paszkowski.. Warszawa 2012, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 400-413.

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

2. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Nadciśnienie tętnicze. W: Położnictwo i ginekologia : repetytorium. Red. nauk. Grzegorz H. Bręborowicz.. Warszawa 2010, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 75-81.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

3. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Szymula D. Patogeneza nadciśnienia w ciąży powikłanej cukrzycą. W: Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzelał i Jana Oleszczuka. Lublin 2007, BiFolium, s. 63-70, bibliogr. poz. 40.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

4. Mierzyński R, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Nadciśnienie tętnicze w ciąży powikłanej cukrzycą. W: Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzelał i Jana Oleszczuka. Lublin 2007, BiFolium,s. 83-90, bibliogr. poz. 34.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 50%.

5. Szymula D, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Laskowska M, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B. Nadzór nad ciążą powikłaną preeklampsją i nadciśnieniem przewlekłym. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2006 t. 42 z. 2 s. 40-46, bibliogr. poz. 38.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

6. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B, Sawulicka-Oleszczuk H, Marciniak B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Pietras G, Kamiński K, Szymula D, Kimber-Trojnar Ź. Postępowanie położnika w ciąży powikłanej nadciśnieniem. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 2006 t. 42 z. 2 s. 32-39, bibliogr. poz. 45.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

7. Oleszczuk J, **Poniedziałek-Czajkowska E** Leszczyńska-Gorzelał B, Chlebcewicz-Łażańska I, Gorbaczewska-Janeczko L. Nadciśnienie tętnicze w ciąży - czynniki ryzyka, profilaktyka, leczenie. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005 vol. 14 nr 3A s. 11-20, bibliogr. poz. 43.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

8. Oleszczuk J, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Szymula D, Leszczyńska-Gorzela B. Postępowanie w ciąży powikłanej nadciśnieniem. *Nowa Med.* 2004, 11 nr 1, s.14-20, bibliogr. poz. 33.

MNiSzW-1 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

Choroby nadciśnieniowe w ciąży są jednym z najczęstszych jej powikłań, stąd zasady prawidłowej profilaktyki, rozpoznawania, leczenia i wybór odpowiedniego czasu porodu mają ogromne znaczenie kliniczne. Należy podkreślić, że liczba ciężarnych z różnymi postaciami nadciśnienia może wzrastać pomimo upowszechnienia profilaktycznego zastosowania kwasu acetylosalicylowego. W ciążę zachodzą coraz starsze kobiety już obarczone nadciśnieniem przewlekłym, kobiety otyłe z zespołem metabolicznym, u których ryzyko nadciśnieniowych powikłań ciąży jest wyższe niż u szczupłych kobiet czy kobiety ze schorzeniami przewlekłymi takimi jak cukrzyca, przewlekłe schorzenia nerek czy choroby automimmunologiczne, w których obraz kliniczny wpisane jest nadciśnienie. Z uwagi na niejednorodność tej grupy pacjentek, wybór odpowiedniego postępowania diagnostycznego i farmakologicznego stanowi dla położnika duże wyzwanie. Stąd ośrodek lubelski – Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, której jestem pracownikiem, od szeregu lat stawia sobie zadanie upowszechniania wiedzy dotyczącej nadciśnienia w ciąży, także w oparciu o własne doświadczenie kliniczne. Jestem współautorem szeregu prac przeglądowych oraz rozdziałów w podręcznikach dotyczących tego zagadnienia.

g. Cukrzyca w ciąży

1. Łopatyński J, Oleszczuk J, Mardarowicz G, Grzegorzczak E, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek E**. Model of management of diabetic pregnant women in Lublin regional diabetic and obstetric centre experience from the period 1993 to 1997. *Ann. UMCS Sect. D* 1999 vol. 53 suppl. 5 s. 141-147. III Sympozjum Medyczne Lublin-Kopenhaga. Kopenhaga, 18-20 wrzesień 1998 r.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 20%.

2. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzela B, Sławatyński A, Oleszczuk J. Znaczenie badań dopplerowskich w tętnicy pępowinowej i tętnicy środkowej mózgu płodu w ciąży powikłanej cukrzycą. *Ginekol. Pol.* 1999 t. 70 nr 10 s. 672-678.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

3. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Doświadczenia w postępowaniu z ciężarnymi chorymi na cukrzycę - analiza wyników. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 1996 supl. 14 s. 80-85, Sympozjum Sekcji Diabetologii Położniczej Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Szczecin, 11-12 października 1996.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 35%.

4. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Pietras G, Oleszczuk J. Kryteria wyrównania cukrzycy u matki a sposób rozwiązania ciąży. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 1996 supl. 14 s. 56-59, Sympozjum Sekcji Diabetologii Położniczej Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Szczecin, 11-12 października 1996.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

5. Leszczyńska-Gorzelał B, Pietras G, Grzechnik M, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Wielowodzie w diagnostyce wyrównania cukrzycy w ciąży. W: Wielowodzie, małowodzie. Diagnostyka i terapia. Prace z sympozjum - Polanica Zdrój, 26-28 kwietnia 1996 r. Wrocław 1996. s. 134-136.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 25%.

Cykl prac poświęcony cukrzycy w ciąży jest efektem mojego zaangażowania w tworzenie oraz pracę ośrodka dla ciężarnych z cukrzycą w Katedrze i Klinice Położnictwa i Perinatologii pod auspicjami Banku Środków Technicznych Stosowanych w Diagnostyce i Leczeniu Cukrzycy. Wyniki moich badań potwierdziły, że w przypadku cukrzycy przedciążowej stopień wyrównania metabolicznego ma istotny wpływ na sposób zakończenia ciąży oraz stan urodzeniowy noworodka. Wykazały również, że większość ciąż w tej grupie pacjentek to ciążę nieplanowane, co w dużym stopniu może wpływać na ich przebieg oraz zakończenie. Stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy w czasie ciąży ma również związek z wartościami przepływów naczyniowych ocenianych metodą dopplerowską w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu płodu. Badania przepływów w tych naczyniach wykonane w ostatnim tygodniu ciąży mają jednak niewielkie znaczenie w przewidywaniu zagrożenia płodu i związanego z tym zakończenia ciąży cięciem cesarskim.

h. Problemy anestezyjologiczne w ciąży

1. Dąbrowski W, Biernacka J, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Nestorowicz A. Epidural anaesthesia in a pregnant woman with uncorrected tetralogy of fallot. A case report. *Case Rep. Clin. Pract. Rev.* 2005 vol. 6 s. 192-195.

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

2. Dąbrowski W, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Nestorowicz A. Jak znieczulić pacjentkę z

siniczą wadą serca do cięcia cesarskiego? *Anestezjol. Intens. Ter.* 2004 t. 36 nr 2 s. 143-148.

MNiSzW-3 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

3. Dąbrowski W, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Biernacka J, Wośko J, Nestorowicz A. Analiza znieczulenia pacjentek z tetralogią Fallota do cięcia cesarskiego - opis przypadków. *Anestezjol. Intens. Ter.* 2004 t. 36 nr 3 s. 191-194.

MNiSzW-4 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 30%.

W chwili obecnej, z uwagi na postęp w kardiologii i kardiologii dziecięcej, ciężarne z sinicznymi wadami serca są bardzo rzadko notowane. Cykl prac dotyczy problemów znieczulenia ciężarnej z siniczą wadą serca, przede wszystkim tetralogią Fallota.

i. Postępowanie w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu

1. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. Wyd. 2. Lublin 2006, BiFolium, ss. 241.

MNiSzW-20 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

2. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. Lublin 2002, BiFolium, ss. 186.

MNiSzW-18 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 60%.

Jestem współautorem podręcznika o rekomendowanych zasadach postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu, który został wydany dwukrotnie; drugie wydanie zostało rozszerzone, uaktualnione i unowocześnione. Intencją Autorów było przedstawienie w formie praktycznego poradnika – źródła łatwo dostępnej wiedzy, przede wszystkim w sytuacjach dyżuru medycznego, najistotniejszych zagadnień perinatalnych w oparciu nie tylko o dostępne piśmiennictwo, lecz także o własne wieloletnie doświadczenie kliniczne.

j. Inne zagadnienia

1. Szymula D, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J, **Poniedziałek-Czajkowska E**. Wybrane aspekty oceny przewodów tętniczego płodu. W: Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzela i Jana Oleszczuka. Lublin 2007, BiFolium, s. 225-230.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

2. Szymula D, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzelał B **Poniedziałek-Czajkowska E**. Wady serca z punktu widzenia położnika. W: Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży. Pod red. Bożeny Leszczyńskiej-Gorzelał i Jana Oleszczuka. Lublin 2007, BiFolium, s. 121-128, bibliogr. poz. 29.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 15%.

3. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Gorzelał M, Oleszczuk J. Ciąża i poród a nietrzymanie moczu. W: Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie. Pod red. Tomasza Rechbergera i Jerzego A. Jakowickiego. Lublin 2005, BiFolium, s. 85-93, bibliogr. poz. 76.

MNiSzW-6 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 45%.

4. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Powikłania ciąży wielopłodowej w II i III trymestrze. *Ginekol. Pol.* 2000 t. 71 nr 11 s. 1435-1444, bibliogr. poz. 50, Lubelskie Dni Medycyny Perinatalnej "Ciąża bliźniacza a poród przedwczesny". Lublin-Naęczów, 24-26 września 1999.

MNiSzW-5 pkt.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 85%.

5. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Jakość narodzin - obawy i oczekiwania kobiet. *Ginekol. Pol.* 1993 t. 64 suppl. s. 159-162. Symposium Ekologia Prokreacji Człowieka. Lublin, 18-19 listopada 1993.

Mój wkład w realizację pracy oceniam na 40%.

B. STRESZCZENIA PRAC ZE ZJAZDÓW MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH OPUBLIKOWANE W SUPLEMENTACH CZASOPISM

Ze zjazdów międzynarodowych:

1. Dąbrowski W, Kotlińska-Hasiec E, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J, Rzecki Z. Decrease in intra-abdominal hypertension increases peripheral perfusion index in patients undergoing cesarean section. *Anaesthesiol. Intens. Ther.* 2015 t. 47 suppl. 1 s. 24, bibliogr. W: 7th WCACS, World Congress Abdominal Compartment Syndrome. Ghent, May 28-30, 2015.

2. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Czajkowski M, Oleszczuk J. The fetal blood saturation during spontaneous and induced labours. *J. Perinat. Med.* 2005 vol. 33 suppl. 1 s. 186-187, 7th World Congress of Perinatal Medicine. Abstr
3. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Gorzelał M, Czajkowski M, Oleszczuk J. The current concepts of labour's induction. *J. Perinat. Med.* 2005 vol. 33 suppl. 1 s. 196, 7th World Congress of Perinatal Medicine. Abstr.
4. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Gorzelał M, Oleszczuk J. The relationship between intrapartum cardiotocogram's characteristics and fetal blood saturation. *J. Perinat. Med.* 2005 vol. 33 suppl. 1 s. 186, 7th World Congress of Perinatal Medicine. Abstr
5. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Czajkowski M, Oleszczuk J. The influence of labour's length on fetal blood saturation. *Neonatal. Listy* 2003 vol. 8 suppl. s. 15, 2nd International Symposium on Perinatal and Neonatal Developmental Medicine. Very-low-birth weight/extremely low-birth weight infant: the developing brain. Prague, October 5-7, 2003. Abstr.
6. Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Gorzelał M, Oleszczuk J. The correlation between fetal blood saturation in the 1st and in the 2nd stage of labour. *Neonatal. Listy* 2003 vol. 8 suppl. s. 15, 2nd International Symposium on Perinatal and Neonatal Developmental Medicine. Very-low-birth weight/extremely low-birth weight infant: the developing brain. Prague, October 5-7, 2003. Abstr
7. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Laskowska M, Oleszczuk J. The newborn of diabetic mother. *J. Obstet. Women's Dis.* 1999 vol. 48 suppl. 1 s. 125, The VII-th Baltic Sea Congress on Obstetrics and Gynecology. Saint-Petersburg, 12-15 May 1999. Abstr.
8. Laskowska M, Leszczyńska-Gorzelał B, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Oleszczuk J. Prevention of RDS in prematurely born very low birth weight infants. *J. Obstet. Women's Dis.* 1999 vol. 48 suppl. 1 s. 97, The VII-th Baltic Sea Congress on Obstetrics and Gynecology. Saint-Petersburg, 12-15 May 1999. Abstr.

Ze zjazdów krajowych:

1. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Wpływ czasu trwania I i II okresu porodu na wysycenie krwi płodowej tlenem. *Ginekol. Pol.* 2003 t. 74 suppl. 2 s. 197, XXVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Bydgoszcz, 17-20 września 2003. [Tekst równol. w jęz. ang.].
2. **Poniedziałek-Czajkowska E**, Leszczyńska-Gorzelał B, Oleszczuk J. Ocena stężenia IL-8

w predykcji rozwoju zakażenia wewnątrzmacicznego w ciążach powikłanych PROM. *Ginekol. Pol.* 2003 t. 74 supl. 2 s. 196, XXVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Bydgoszcz, 17-20 września 2003. [Tekst równol. w jęz. ang.].

3. Leszczyńska-Gorzelał B, Zych I, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Grzechnik M, Oleszczuk J. Analiza śródporodowych zapisów kardiokograficznych wspomaganých pulsoksymetrią płodową w ocenie zagrożenia niedotlenieniem płodu. *Ginekol. Pol.* [2000] supl. s. 103, XXVII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Szczecin, 13-16 września 2000. Streszcz. [Tekst także w j. ang.].

4. Leszczyńska-Gorzelał B, Zych I, **Poniedziałek-Czajkowska E**, Grzechnik M, Oleszczuk J. Wysycenie krwi płodu tlenem w I i II okresie porodu oraz jego związek ze stanem urodzeniowym noworodka. *Ginekol. Pol.* [2000] supl. s. 104, XXVII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Szczecin, 13-16 września 2000. Streszcz.

18.04.2018 Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska